

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

“CALIDAD DE VIDA EN ENFERMEDAD DE PARKINSON”

TRABAJO DE REVISIÓN

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Medicina
para optar al grado de Especialista en Neurología

CANDIDATO: DR. FRANCISCO HUETE MONTEALEGRE

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2020

DEDICATORIA

A mi madre María del Carmen, mi padre Rafael, mis hermanas Carolina e Isabel, mi cuñado Bryan y mis sobrinos Sebastián y Felipe, quienes siempre me han apoyado en este largo proceso desde que comencé mis estudios de Medicina, y han comprendido mi ausencia en momentos importantes por dedicar las horas a esta profesión.

A mi segunda familia Doña Hazel, Don Miguel, Alejandro, Rebeca, Luis Diego, Luci y Nacho.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Roberto Vargas Howell por su gran ayuda en momentos personales muy difíciles, sus invaluable enseñanzas y consejos, y su enorme paciencia; por enseñarme cómo hacer una buena presentación y fomentar en mí la idea de transmitir conocimiento.

Al Dr. Miguel Barboza Elizondo, por su apoyo, enseñanzas y paciencia, por ser mi tutor de tesis y guiarme a lo largo de todo este proceso; por vernos a mis compañeros a mí como colegas desde el principio y siempre estar disponible para ayudarnos en todo lo que necesitáramos.

Al Dr. Kenneth Carazo Céspedes por transmitirme todos sus conocimientos y siempre tener espacio para una conversación amena sobre música, guitarras y alguna que otra historia.

Al Dr. Randall Pérez Rojas, por estar presente en mi proceso de formación desde mis épocas del internado y siempre motivarme a cumplir mi sueño de ser neurólogo, por enseñarme a dar consulta externa y hacerme parte de la Clínica de Deterioro Cognitivo.

A mis profesores Dr. Carlos Sánchez Acosta, Dr. Mauricio Sittenfeld Appel, Dr. Roberto Brian Gago, Dr. Alexander Parajeles Vindas, Dr. Ricardo Sánchez Pacheco, Dr. Huberth Fernández Morales, Dra. Mónica Garro Zúñiga y Dr. Antonio Valverde Espinoza, por transmitirme tantos conocimientos y enseñarme el buen ejercicio de la neurología.

A mis profesores y amigos Dr. José Chang Segura y Dr. David Villegas Reyes.

Por último un enorme agradecimiento a mis amigos y compañeros de residencia Emmanuel, Álvaro y Pablo, quienes hicieron este camino más llevadero y agradable; sin su apoyo habría sido imposible llegar hasta el final.

Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Medicina de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado de Especialista en Neurología



Dr. Roberto Vargas Howell

Director de Posgrado en Neurología



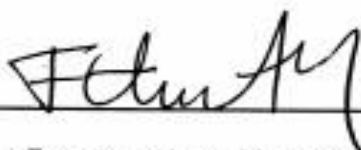
Dr. Miguel Barboza Elizondo

Tutor de Tesis



Dr. Kenneth Carazo Céspedes

Lector de tesis



Dr. Francisco Huete Montealegre

Candidato

ÍNDICE DE CONTENIDOS

DEDICATORIA.....	ii
AGRADECIMIENTOS.....	iii
TRIBUNAL EXAMINADOR.....	iv
ÍNDICE GENERAL.....	v
LISTA DE TABLAS Y FIGURAS.....	vii
ABREVIATURAS.....	viii
RESUMEN.....	xi
INTRODUCCIÓN.....	1

PARTE I: ENFERMEDAD DE PARKINSON

1. Historia.....	3
2. Epidemiología.....	3
3. Aspectos clínicos.....	4
4. Diagnóstico.....	11
5. Estudios complementarios.....	13
6. Diagnóstico diferencial.....	14
7. Histopatología y patogénesis.....	15
8. Etiología.....	18
9. Aspectos genéticos.....	19
10. Tratamiento farmacológico.....	22
11. Tratamiento quirúrgico.....	27
12. Clasificación clínica de la enfermedad.....	28

PARTE II: CALIDAD DE VIDA EN ENFERMEDAD DE PARKINSON

1. Definición de Calidad de Vida.....	30
2. Desarrollo de los cuestionarios de calidad de vida.....	30

3. Cuestionarios de calidad de vida en Enfermedad de Parkinson.....	32
3.1. Cuestionario de 39 ítems sobre Enfermedad de Parkinson PDQ-39.....	33
3.2. Cuestionario de Calidad de Vida en Enfermedad de Parkinson PDQL.....	38
3.3. Cuestionario de 8 ítems sobre Enfermedad de Parkinson PDQ-8.....	40
3.4. Escala de Calidad de Vida en Enfermedad de Parkinson PDQUALIF.....	41
 PARTE III: CUESTIONARIO COSTARRICENSE DE CALIDAD DE VIDA EN ENFERMEDAD DE PARKINSON	
1. Justificación.....	44
2. Objetivo general.....	44
3. Objetivos específicos.....	44
4. Metodología.....	44
5. Resultados.....	48
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	49
BIBLIOGRAFÍA.....	52
ANEXOS.....	55

LISTA DE TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1. Síntomas iniciales en pacientes con Enfermedad de Parkinson.....	4
Tabla 2. Síntomas premotores y no motores.....	6
Tabla 3. Criterios Diagnósticos del Banco de Cerebros de la Sociedad Británica de Enfermedad de Parkinson.....	12
Tabla 4. Etapas de la Enfermedad de Parkinson de la Sociedad de Trastornos del Movimiento.....	13
Tabla 5. Nivel de Certeza de Diagnóstico en Enfermedad de Parkinson.....	13
Tabla 6. Principales defectos genéticos asociados a la Enfermedad de Parkinson.....	21
Tabla 7. Escala Modificada de Hoehn y Yahr.....	29
Tabla 8. Modelo de un Cuestionario de Calidad de Vida, según la OMS. WHOQOL-BREF.....	31
Tabla 9. Escalas de calidad de vida para la evaluación de la Enfermedad de Parkinson.....	33
Tabla 10. Dominios que conforman el PDQ-39.....	35
Tabla 11. Cuestionario de Calidad de Vida en Enfermedad de Parkinson PDQ-39, versión en español...	36
Tabla 12. Cuestionario de Calidad de Vida en Enfermedad de Parkinson PDQL, versión en español.....	39
Tabla 13. Cuestionario de Calidad de Vida en Enfermedad de Parkinson PDQ-8, versión en español.....	40
Tabla 14. Escala de Calidad de Vida en Enfermedad de Parkinson PDQUALIF.....	41
Tabla 15. Cuestionario Costarricense de Calidad De Vida en Enfermedad De Parkinson QCEP-15.....	45
Tabla 16. Dominios del QCEP-15.....	46
Tabla 17. Criterios de Inclusión y Exclusión.....	47
Figura 1. Conexiones intrínsecas de los ganglios basales.....	17

ABREVIATURAS

Ach	Acetilcolina
AAN	Academia Americana de Neurología
CCSS	Caja Costarricense de Seguro Social.
CES-D	Center for Epidemiologic Studies-Depression
COMT	Catecol-O-metiltransferasa
DA	Dopamina
DCL	Deterioro cognitivo leve
ECP	Estimulación cerebral profunda
EDUS	Expediente Digital Único en Salud
Enc	Encefalina
EP	Enfermedad de Parkinson
EQ-5D	European Quality of Life 5-dimension questionnaire
GABA	Ácido gama-amino-butírico
GPe	Globo pálido externo
GPi	Globo pálido interno
Glu	Glutamato
HY	Escala de Hoehn y Yahr
I-123	Ioflupano 123
ISRS	Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina
LRRK2	Kinasa rica en leucina 2
MAO-B	Mono-amino-oxidasa
MDS	Sociedad de Trastornos de Movimiento
MIBG	Metayodobenzilguanidina
MFTP	Metilfeniltetrahidropiridina

MOS-24	Medical Outcome Studies-24
NHP	Nottingham Health Profile
NMDA	N-metil-D-aspartato
NUUR1	Proteína 1 relacionada con receptores nucleares
OMS	Organización Mundial de la Salud
PIMS	Parkinson's Impact Scale
PINK1	Kinasa 1 putativa inducida por la fosfatasa y tensina
PDQL	Cuestionario de Calidad de Vida en Enfermedad de Parkinson
PDQUALIF	Escala de Calidad de Vida en Enfermedad de Parkinson
PDQ-8	Cuestionario de 8 ítems sobre Enfermedad de Parkinson
PDQ-39	Cuestionario de 39 ítems sobre Enfermedad de Parkinson
PDQ-39SI	Cuestionario de 39 ítems sobre Enfermedad de Parkinson Índice Resumido
QCEP-15	Cuestionario Costarricense de Calidad de Vida en Enfermedad de Parkinson
REM	Rapid eye movement
SCOPA-PS	Scales for Outcomes in Parkinson's Disease
SCNA	Alfa-sinucleína
SF-36	36-item Short Form Health Survey
SIP	Perfil de Impacto de las Enfermedades
SNc	Sustancia nigra pars compacta
SNr	Sustancia nigra pars reticulata
SP	Sustancia P
SPECT	Single-photon Emission Computed Tomography
STN	Núcleo subtalámico
TRODAT	Tropane derivative Dopamine transporter
UCHL-1	Ubiquitina hidrolasa 1

UDysRS	Escala Unificada de Clasificación de Discinesias
UPDRS	Escala de Clasificación Unificada de Enfermedad de Parkinson
VA	Núcleo ventral anterior del tálamo
VL	Núcleo ventral lateral del tálamo
WHOQOL-BREF	Cuestionario abreviado de Calidad de Vida de la OMS
WHOQOL-100	Cuestionario de Calidad de Vida de la OMS

RESUMEN

“CALIDAD DE VIDA EN ENFERMEDAD DE PARKINSON”

Propósito de la revisión: Revisar de forma extensiva los cuestionarios específicos de calidad de vida en Enfermedad de Parkinson (EP), con el fin de sentar las bases para desarrollar una escala costarricense que pueda ser utilizada en los servicios de consulta externa de Neurología de los hospitales nacionales que ofrecen esta especialidad.

Metodología: Se realizó una búsqueda de la literatura en las bases de datos PubMed, Up To Date, Dynamed y SIBDI, en los sitios web Continuum Lifelong Learning in Neurology, Medscape y Academia Americana de Neurología, así como en la bibliografía recomendada por el Posgrado de Neurología de la Universidad de Costa Rica. El trabajo se dividió en tres partes, la primera trata sobre las generalidades, diagnóstico y tratamiento de la EP; la segunda parte revisa las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud sobre cómo desarrollar los cuestionarios de calidad de vida, y describe detalladamente los cuatro cuestionarios más importantes que evalúan la calidad de vida de los pacientes con EP (PDQ-39, PDQL, PDQ-8 y PDQUALIF). La tercera parte expone la propuesta de desarrollar un cuestionario costarricense de calidad de vida en EP, para su validación y uso en las consultas externas de Neurología a nivel nacional; incluye la justificación, objetivos y metodología, así como el cuestionario propuesto que ya fue creado. Este trabajo ya se encuentra en curso.

Conclusión: La Enfermedad de Parkinson es una condición altamente prevalente en todo el mundo, afecta a personas que aún se encuentran en edad productiva y causa discapacidad importante a quienes la padecen. Los cuestionarios de calidad de vida están enfocados en determinar las áreas de la vida mayormente afectadas por esta enfermedad, con el fin de tomar medidas que mejoren la condición general de los pacientes. Se está creando un instrumento para su uso a nivel nacional.

Palabras clave: enfermedad de parkinson, calidad de vida, cuestionario.



Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.

Yo, Francisco Huete Monteclegre, con cédula de identidad 1-1182-0764, en mi condición de autor del TFG titulado "Calidad de Vida en Enfermedad de Parkinson" Trabajo de Revisión.

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI [X] NO * []

*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: _____ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

INFORMACIÓN DEL ESTUDIANTE:

Nombre Completo: Francisco Huete Monteclegre.

Número de Carné: A11797 Número de cédula: 1-1182-0764

Correo Electrónico: huetemont@gmail.com

Fecha: 6/8/2020 Número de teléfono: 83936618

Nombre del Director (a) de Tesis o Tutor (a): DR. Miguel Barboza Elitondo

[Handwritten signature]

FIRMA ESTUDIANTE

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad de Parkinson (EP) es una patología degenerativa y progresiva que afecta a millones de personas a nivel mundial. Epidemiológicamente se presenta de forma muy homogénea en todo el mundo, con una mayor incidencia después de los 60 años, y afectando más comúnmente a los hombres. Los síntomas motores son, por lo general, los que llevan a los pacientes a consultar con un médico, pero se sabe que muchos años antes inician las manifestaciones no motoras que, por ser inespecíficas, son pasadas por alto o atribuidas a otras causas. El diagnóstico de esta enfermedad sigue siendo clínico, pero existen pruebas ancilares que pueden ser útiles cuando existen dudas. Muchas otras enfermedades neurodegenerativas pueden presentarse con síntomas y signos muy similares a los de la EP, por lo que deben ser sospechadas en caso de una presentación atípica o cuando hay mala respuesta al tratamiento. Fisiopatológicamente, la enfermedad es causada por degeneración y muerte de las células dopaminérgicas, con disfunción de las vías y circuitos que son regulados por la dopamina, lo que explica, en parte, los síntomas motores. La etiología de la EP es variada, siendo los casos esporádicos los más comunes, pero se sabe que hay una importante influencia ambiental en el desarrollo de esta patología; la exposición a tóxicos como pesticidas y a metales pesados, de uso común en regiones agrícolas e industrializadas, parece tener un papel causal en la neurodegeneración de las células dopaminérgicas. Los casos genéticos de EP representan una minoría, y se ha descrito gran cantidad de mutaciones fenotípicamente diversas, asociadas a la enfermedad. El tratamiento de primera línea sigue siendo el uso de análogos de la dopamina, como la Levodopa, asociado a agonistas dopaminérgicos o inhibidores enzimáticos que bloquean su metabolismo, prolongando así la vida media y el efecto terapéutico. Los efectos adversos del tratamiento son frecuentes y difíciles de controlar. Los síntomas no motores representan un reto importante de tratamiento. El tratamiento quirúrgico con estimulador cerebral profundo cada día gana más terreno, pero los pacientes a quienes se les ofrece dicha opción deben ser seleccionados cuidadosamente, además existen riesgos operatorios importantes.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define 'calidad de vida como' *un estado de bienestar físico, mental y social, y no únicamente la ausencia de enfermedad*. Los cuestionarios de calidad de vida específicos para pacientes con EP sirven para evaluar las áreas de la vida diaria que están mayormente afectadas por la enfermedad, con el fin de tomar acciones terapéuticas que incidan de forma positiva en la condición general de los pacientes. El primer cuestionario de este tipo fue desarrollado por Peto y colegas

en la Universidad de Oxford en 1995, a éste le han seguido numerosas escalas de evaluación de calidad de vida específicas para EP.

En el presente trabajo de revisión se propone desarrollar un instrumento que permita valorar de forma más integral a los pacientes con esta patología, tomando en cuenta los tiempos limitados de consulta en los hospitales nacionales y el reto que representa poder dar atención de calidad a cada paciente por aparte. Al ser la Enfermedad de Parkinson tan heterogénea en su sintomatología y tan difícil de tratar, se ideó un cuestionario de 15 preguntas cortas con respuesta única que darán a los médicos tratantes una visión global de las áreas principalmente impactadas por el padecimiento. Se espera que esto impulse la creación de clínicas especializadas en EP para abordar la enfermedad de una forma más integral.

PARTE I

ENFERMEDAD DE PARKINSON

HISTORIA

En 1817, James Parkinson describió una enfermedad caracterizada por *“movimientos tremulosos involuntarios, capacidad muscular reducida, con propensión a inclinar el tronco hacia adelante y pasar de caminar a correr, con los sentidos y el intelecto no afectados”*. Unos años después, en 1841, Marshall Hall se refirió a esta misma entidad con el término *“paralysis agitans”*. Posteriormente Charcot agregó que estos pacientes presentaban además bradicinesia y rigidez, nombró a esta condición *“Enfermedad de Parkinson”* (Adams y Victor, 2014).

Después del descubrimiento de la *levodopa* por Carlsson en la década de los 50s, Cotzias y colegas notaron que este fármaco mejoraba los síntomas de la enfermedad. Publicaron sus resultados en 1967. Al día de hoy la levodopa continúa siendo la piedra angular del tratamiento. (Zesiewicz et al, 2019).

EPIDEMIOLOGÍA

La Enfermedad de Parkinson (EP) afecta a millones de personas alrededor del mundo. La edad de inicio es entre los 40 y 70 años, con un pico en la sexta década de la vida; su aparición antes de los 30 años es infrecuente. Se estima que la enfermedad afecta al 1% de las personas mayores de 60 años, con una incidencia de 160 por cada 100.000 en Europa y Estados Unidos. Es una enfermedad de distribución mundial, y afecta a todas las etnias y grupos socioeconómicos, aunque es menos frecuente en los afrodescendientes y asiáticos (un cuarto y un tercio de los casos respectivamente). Se ha visto una mayor incidencia en lugares industrializados y en regiones agrícolas (Adams y Victor, 2014).

El riesgo de padecer EP es del 2% para los hombres y del 1.3% para las mujeres, y por lo general afecta más al sexo masculino. Antes de los 50 años el riesgo es bajo, pero aumenta con la edad (Zesiewicz et al, 2019).

El trabajo de Torrealba y colegas del año 2017 describió las características demográficas de los pacientes con EP en **Costa Rica**. Su estudio determinó que las características de estos pacientes son muy similares a las descritas en la literatura a nivel mundial. En nuestro país, la enfermedad predomina en los hombres (incidencia del 60.4% contra un 39.6% para las mujeres) y afecta principalmente a las personas mayores de 60 años, con un rango de edad de los 27 a los 89 años (media de 63.4 años \pm 12.2 para los hombres y

63.6 años \pm 12.3 para las mujeres). La mayoría de los pacientes masculinos procedía de zonas rurales (Torrealba et al, 2017).

ASPECTOS CLÍNICOS

Hoehn y Yahr en 1967 publicaron un trabajo en el que detallaron por primera vez el espectro completo de síntomas y signos de la EP, y describieron además la frecuencia con la que estos aparecían. Encontraron que los pacientes experimentaban no sólo síntomas motores, sino también gran cantidad de síntomas no motores inespecíficos (**Tabla 1**) (Hoehn y Yahr, 1967).

Tabla 1. Síntomas iniciales en pacientes con Enfermedad de Parkinson.

Tremor	70%
Alteración de la marcha	11%
Rigidez	10%
Enlentecimiento	10%
Dolores musculares	8%
Pérdida de destrezas	7%
Alteración de la escritura	5%
Depresión, nerviosismo, otros síntomas psiquiátricos	4%
Alteración del lenguaje	3%
Fatiga, debilidad muscular	3%
Babeo	2%
Pérdida del balance de los brazos	2%
Facies en máscara	2%
Disfagia	0.5%
Parestesias	0.5%

Adaptado de Hoehn y Yahr, 1967.

Los síntomas iniciales pasan frecuentemente desapercibidos, ya que su inicio y progresión son lentos y muchas veces se atribuyen al proceso normal de envejecimiento, por ejemplo el lenguaje hipofonético, monótono y enredado, el dolor en cuello, hombros, espalda y caderas, o la sensación de debilidad generalizada. Síntomas como rigidez leve, movimientos enlentecidos o disminución del balanceo normal de un brazo son frecuentemente ignorados. Otro signo temprano, notado por Pierre Marie, es el parpadeo irregular de 5 a 10 por minuto (en condiciones normales es de 12 a 20 por minuto) (Adams y Victor, 2014).

Estos síntomas **premotores** anteceden la aparición de los síntomas motores clásicos de la enfermedad y, además de los ya mencionados, incluyen constipación, anosmia, trastorno del sueño REM, depresión, entre otros. Muchos de estos son **no motores** y aparecen varios años antes de que las manifestaciones motoras típicas sean evidentes. Se estima que casi todos los pacientes con EP experimentan estos síntomas concomitantes a lo largo del curso del padecimiento, y su impacto es mayor que el de los

síntomas motores. Algunos de estos síntomas son fluctuantes y pueden ser más prominentes durante los fenómenos de "off", por ejemplo empeoramiento del ánimo, ansiedad, e irregularidades de la sudoración y la temperatura. El estado no motor incluye manía, agitación, alucinaciones, paranoia e impulsividad (**Tabla 2**) (Zesiewicz et al, 2019).

Como regla general la *sensibilidad* está intacta, pero los pacientes pueden quejarse de parestesias, principalmente en las pantorrillas. El babeo y el exceso de saliva pueden deberse a que la frecuencia normal de deglución es más lenta e irregular, por lo que hay un falso fenómeno de sialorrea. Los pacientes presentan también seborrea, hiperhidrosis, constipación, dolor abdominal, retortijones, disfunción eréctil, artralgias y otras experiencias sensoriales que pueden ser difíciles de describir (Adams y Victor, 2014).

La *falla autonómica* en la EP se debe a degeneración neuronal y cuerpos de Lewy en los ganglios simpáticos y, en grado variable, en la columna intermediolateral. El deterioro autonómico se produce por la presencia de lesiones posganglionares simpáticas presinápticas. Un estudio demostró la presencia de *hipotensión ortostática* en el 58% de los pacientes, de ellos el 20% eran sintomáticos (Giannula et al, 2019).

La *demencia* como una complicación fue descrita por Charcot y es de frecuencia variable. Se acepta que afecta a 10 a 15% de los pacientes y su incidencia aumenta con la edad y la duración de la enfermedad. El 65% de los mayores de 80 años la desarrollan (Adam y Victor. 2014).

Aproximadamente un 40% de los pacientes tiene *deterioro cognitivo leve* (DCL), y de estos dos terceras partes son multidominio. Es importante anotar que no todos los que presentan deterioro cognitivo desarrollarán demencia más adelante, pero existen algunos factores de riesgo asociado que los predisponen a esta complicación. Los pacientes con inestabilidad postural y de la marcha como manifestación predominante tienen mayor riesgo de demencia que aquellos en los que predomina el temblor. El DCL se asocia a peores resultados en los cuestionarios de calidad de vida y a mayor incidencia de depresión y apatía (Baiano et al, 2019).

Hay tres factores importantes involucrados en la generación de los *trastornos del sueño*. Entre ellos la degeneración de áreas y vías dopaminérgicas y no dopaminérgicas implicadas en la generación del sueño normal (a mayor degeneración más intensos son los síntomas), la rigidez y bradicinesia nocturna que causan despertares frecuentes por incomodidad y dificultad para moverse en la cama, y medicamentos utilizados en el tratamiento de los síntomas, como los agonista dopaminérgicos que dan insomnio.

Síntomas como depresión, demencia, alucinaciones, dolor, calambres, nicturia y distonías también están implicados. Aproximadamente dos tercios de los pacientes presentan estos trastornos, de esos un 15 a 30% tienen *somnolencia diurna excesiva* y un 30 a 50% hacen *trastorno de la conducta del sueño REM*. Hay degeneración de las conexiones entre los núcleos de la formación reticular que regulan el sueño (locus suberuleus, ceruleus, pedunculopontino y del rafe), y la sustancia nigra y los ganglios de la base, más daño del sistema dopaminérgico mesocorticolímbico. El trastorno de conducta durante el sueño REM es una *parasomnia* que se caracteriza por la presencia de pesadillas y conductas vigorosas durante un sueño REM sin atonía muscular (sueño onírico) (Iranzo et al, 2019).

Tabla 2. Síntomas premotores y no motores.

Premotores	
<ul style="list-style-type: none"> • Constipación. • Anosmia. • Trastorno del sueño REM. • Depresión. 	
No Motores	
<ul style="list-style-type: none"> • Neuropsiquiátricos. 	<i>Depresión, ansiedad, apatía, trastorno del control de impulsos, psicosis, anhedonia, alucinaciones, abulia, trastornos atencionales, ataques de pánico.</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Cognitivos. 	<i>Alteración de las funciones ejecutivas, pérdida de memoria, demencia.</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Autonómicos. 	<i>Hipotensión ortostática, constipación, incontinencia fecal, náuseas, vómitos, babeo, urgencia e incontinencia urinaria, disfunción eréctil, trastornos del ritmo cardíaco, disfunción olfatoria, disfunción gastrointestinal, hiperhidrosis, disfagia.</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Relacionados con el sueño. 	<i>Insomnio, somnolencia, sueño excesivo durante el día, síndrome de piernas inquietas, ataques de pánico, movimientos periódicos de las extremidades durante el sueño, trastorno del sueño REM, sueños vívidos.</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Sensitivos 	<i>Anosmia, dolor, ageusia, entumecimiento, parestesias.</i>

Adaptado de Zesiewicz et al, 2019.

Los síntomas **motores** clásicos de la enfermedad comprenden la téttrada de ***bradicinesia*** (o hipocinesia), ***rigidez, inestabilidad postural y de la marcha, y tremor en reposo***. Quienes la padecen presentan otras manifestaciones motoras secundarias como facies inexpressiva o en máscara (hipomimia), pobreza y enlentecimiento de los movimientos voluntarios, postura encorvada y marcha festinante, además dificultad para darse vuelta en la cama, y otros ya mencionados como hipofonía y disminución del balanceo de los brazos (Adams y Victor, 2014).

Bradicinesia es sinónimo de enlentecimiento de la actividad muscular, mientras que **acinesia** significa ausencia total de la misma. Estos fenómenos pueden ocurrir tanto en la iniciación como en la continuación del movimiento (Zesiewicz et al, 2019).

Suele ser el síntoma más característico de la enfermedad y además es el más incapacitante. Con frecuencia se acompaña de **hipocinesia**, que es la disminución de los movimientos espontáneos. No se conoce su causa fisiopatológica, pero se cree que es debida un fallo de los ganglios basales de salida para reforzar los mecanismos corticales que preparan y ejecutan la orden del movimiento (Castro et al, 2019).

Esta manifestación motora no permite a los pacientes realizar movimientos rápidos o agresivos. Inicialmente los movimientos alternantes son normales, pero se ven impedidos progresivamente si se hacen de forma repetitiva, hasta que finalmente se bloquean. Este síntoma resulta en pobreza del movimiento, con facies inexpresiva por disminución en la actividad de los músculos de la cara, lentitud para masticar y disfagia por enlentecimiento e irregularidad de la deglución; hay cierre incompleto de la boca. También explica la pobreza del balanceo del brazo afectado. La capacidad limitada para moverse hace que los ajustes o cambios de posición del cuerpo y las extremidades sean inadecuados, por lo que los pacientes asumen posturas extrañas cuando están sentados o acostados; esto también provoca que no puedan girar adecuadamente en la cama y se caigan. Adicionalmente, hay ausencia de los “movimientos de cooperación”, como por ejemplo no ajustar los pies a la hora de levantarse de una silla. Charcot notó que al avanzar la enfermedad se comprometen otros movimientos, hay pérdida de la destreza manual y la escritura se vuelve pequeña (micrografía), tremulosa y estrecha. Por último, es importante anotar que los pacientes hablan en voz baja (hipofonía), y el lenguaje se torna apresurado, monótono y balbuceante; al final sólo susurran. Esto se conoce como disartria hipocinética y es probable que sea secundario a disfunción articularia, fonatoria y respiratoria.

Producto de la bradicinesia los movimientos oculares pueden verse afectados, por ejemplo con enlentecimiento de la mirada vertical y la convergencia, así como sacadas hipocinéticas y alteración de los movimientos del búsqueda.

La *cinesia paradójica* ocurre en casos de emergencia, durante los cuales los pacientes responden con movimientos normales o efectivos. En condiciones normales las respuestas de defensa son defectuosas (Adams y Victor, 2014).

Rigidez se refiere a la resistencia al movimiento cuando se intenta flexionar una extremidad en reposo, y es producto de la activación simultánea de los músculos agonistas y antagonistas (Zesiewicz et al, 2019).

Por lo común es un síntoma que aparece más adelante en el curso de la enfermedad, pero una vez presente se vuelve constante y es percibido incluso en reposo. La rigidez en la EP es típicamente en *rueda dentada*, y puede exacerbarse o evocarse pidiéndole al paciente que realice una tarea motora con la extremidad contralateral, mientras se explora el lado afectado (por ejemplo dibujar círculos en el aire, elevar el brazo lo más alto posible o tocarse el pulgar con cada dedo de la mano). Esto se conoce como la *Maniobra o Signo de Noïka-Froment*. Una de las manifestaciones más evidentes de la rigidez es la postura encorvada hacia adelante que asumen los pacientes, debido a la hipertonia de los músculos del tronco (Adams y Victor, 2014).

Puede haber *dolor* secundario a la rigidez, y algunos pacientes desarrollan una “*mano estriatal*”, con deformidad por desviación ulnar de las manos, flexión de la unión metacarpofalángica y extensión de la unión interfalángica (Castro et al, 2019).

La **inestabilidad postural** también aparece tardíamente (a los 10 años del diagnóstico aproximadamente), pero es una característica importante de la enfermedad. Es un síntoma resistente al tratamiento con levodopa, y que correlaciona con la severidad de la enfermedad, aunque las caídas son infrecuentes a pesar de esto (Zesiewicz et al, 2019).

La **marcha** se torna arrastrada y hay pérdida del balance. Al caminar hacia adelante o hacia atrás el paciente *festina*, o sea, parece que está persiguiendo el centro de gravedad de su cuerpo con una serie de pasos cortos y rápidos para evitar caerse; a este fenómeno se le conoce como **marcha festinante**. Esto se puede comprobar con la *Prueba de Retropulsión*, que consiste en pedirle al paciente que se ponga pare con los pies en paralelo, posteriormente se le tira de los hombros hacia atrás y esto hace que dé pasos cortos en esa dirección para no caerse (festina hacia atrás); en casos severos o avanzados el paciente cae al suelo irremediadamente, o incluso se va para atrás sin que el explorador lo tire de los hombros. La marcha puede mejorar con un estímulo sensorial, como sostener al paciente del codo, pero si encuentran un obstáculo en el camino se “congelan”, lo que se conoce como **fenómeno de freezing** (al tener que cruzar la puerta no pueden entrar o salir de una habitación o un ascensor, o no pueden subirse o bajarse del carro); *freezing* se define como la inhabilidad episódica de generar pasos efectivos, y ocurre más comúnmente al iniciar la marcha o al girar el cuerpo hacia un lado (duración de segundos). Otra

manifestación de la alteración de la marcha es la dificultad o imposibilidad para girar, usualmente hacia el lado afectado. (Adams y Victor, 2014).

El **tremor** es un fenómeno de oscilación rítmica alrededor de un punto fijo en reposo o no postural. Es una de las primeras manifestaciones motoras de la enfermedad y afecta aproximadamente al 90% de los pacientes en algún momento de su vida. Típicamente es un *tremor en reposo*, aunque el 50% de las personas afectadas puede tener también un tremor que aparece con los brazos estirados hacia adelante o hacia los lados. Este síntoma inicia de forma unilateral y se caracteriza por movimientos rápidos de supinación y pronación de la extremidad afectada (*“en cuenta-monedas”*). Eventualmente se torna bilateral y por lo general responde menos al tratamiento con levodopa (Zesiewicz et al, 2019).

Usualmente es intermitente y en un cuarto de los pacientes es leve o moderado. A veces puede ser tan sutil que sólo afecta un dedo o una mano, y una vez establecido puede asumir distintas formas. El tipo más común es un tremor en reposo rápido de 4 a 6 ciclos por segundo, y puede disminuir o desaparecer si el paciente está relajado, razón por la cual es preferible usar el término *“tremor en posición de reposo”*. Otra característica es que el movimiento volitivo hace que éste desaparezca temporalmente, y su severidad fluctúa si el paciente camina o se emociona, pero la frecuencia se mantiene constante. Otra forma común es un tremor de intención de 7 a 8 ciclos por segundo, que involucra los dedos y las manos. Este tipo persiste durante el movimiento voluntario y no es evidente en reposo; la relajación lo hace ceder más fácilmente. El diagnóstico diferencial es con el tremor esencial. Los pacientes con EP pueden presentar uno o ambos tipos de tremor, y éste puede aparecer también en párpados, lengua, mandíbula, brazos y pies, aunque con menor frecuencia (Adams y Victor, 2014).

Típicamente, el tremor en la EP inicia en una sola extremidad superior y es de predominio distal; progresivamente avanza hacia la extremidad inferior ipsilateral (Louis et al, 2019).

Los pacientes con enfermedad en la que predomina el tremor usualmente tienen un curso más benigno, con progresión más lenta y menor incidencia de deterioro cognitivo (Deeb et al, 2019).

Otros síntomas motores asociados a la EP son las **distonías**, contracciones musculares involuntarias y prolongadas con posturas anormales, principalmente de las extremidades. Por lo común ocurren en el contexto de niveles bajos de dopamina y en horas de la mañana. Los pacientes pueden experimentar extensión de los ortejos (*“en garra”*) o inversión de los pies por dorsiflexión o flexión plantar. Esto provoca calambres y dolor en la extremidad afectada (Zesiewicz et al, 2019).

Estas distonías pueden involucrar también la mandíbula y el torso, y a veces son síntomas tempranos, por lo general difíciles de tratar. La *camptocormia* ocurre en algunos pacientes y se presenta con el torso extremadamente flexionado hacia adelante (inclinación severa); se debe la distonía de la musculatura axial.

Los síntomas y signos motores de la enfermedad son más o menos evidentes durante la exploración física de los pacientes. Una regla es que **no debe haber signos de disfunción piramidal**, además la fuerza muscular es normal en grupos grandes y puede estar disminuida en músculos pequeños. Los reflejos osteotendinosos son variables, por ejemplo puede haber hiporreflexia en las extremidades superiores pero están conservados en las piernas, y, aunque la enfermedad se presente de forma unilateral, los reflejos tienden a ser simétricos y la respuesta plantar es flexora. Excepcionalmente pueden estar aumentados en el lado afectado. El *Signo de Meyerson* (persistencia del parpadeo al percutir la glabella) está frecuentemente presente, pero otros reflejos de liberación frontal aparecen solamente cuando ya se ha instaurado la demencia.

En términos generales el curso de la enfermedad es variable. En promedio transcurren 7.5 años desde el momento del diagnóstico hasta que el paciente requiere una silla de ruedas, pero este rango puede ser más amplio. El 10% de los casos es leve y muy lentamente progresivo, con estabilidad clínica por más de 10 años. Las terapias disponibles en la actualidad han logrado modificar el curso de este padecimiento (Adams y Victor, 2014).

Y, aunque es difícil predecir la evolución de cada paciente, las fluctuaciones motoras aparecen entre los 5 y 10 años de hecho el diagnóstico, así como la inestabilidad postural aparece a los 10 o más años de padecer la enfermedad. Inicialmente los pacientes responden satisfactoriamente al tratamiento dopaminérgico, pero eventualmente progresan a un estado de poca respuesta terapéutica, fluctuaciones motoras, discinesias inducidas por levodopa, trastornos del lenguaje y la deglución, fenómenos de freezing, inestabilidad y caídas. Los pacientes que debutan más tempranamente tienen mayor riesgo de desarrollar discinesias.

Los pacientes que inician tempranamente tienen más riesgo de desarrollar discinesias por levodopa y fluctuaciones motoras, mientras que los que debutan más tarde eventualmente desarrollan disautonomías, deterioro cognitivo y demencia (Zesiewicz et al, 2019).

En **Costa Rica**, la principal causa de consulta son los *síntomas motores*, predominando el **tremor** como el motivo de consulta más común (65%), seguido de **rigidez** y dolor. A la exploración física, la mayoría de los pacientes presenta **bradicinesia** y típicamente los síntomas son unilaterales. Otros síntomas y signos encontrados con frecuencia en nuestro país son la **inestabilidad postural**, las **distonías** y el **deterioro cognitivo**. De los *síntomas no motores*, más de la mitad de los pacientes se quejan de **trastornos del sueño**, **estreñimiento**, **retención urinaria** y **trastornos del afecto** (Torrealba et al, 2017).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la EP sigue siendo clínico; la respuesta al tratamiento con levodopa de los síntomas asimétricos de bradicinesia, rigidez y tremor da una pista adicional que orienta a que se trata de esta entidad. Síntomas excluyentes que ponen en duda que se trate de esta enfermedad son la aparición de disautonomía, alucinaciones tempranas y demencia antes que inicien las manifestaciones motoras, así como inestabilidad postural y fenómenos de freezing en los tres primeros años de hecho el diagnóstico. Los Criterios Diagnósticos del Banco de Cerebros de la Sociedad Británica de Enfermedad de Parkinson han sido utilizados por décadas y se muestran en el **Tabla 3** (Zesiewicz et al, 2019).

Los hallazgos clínicos de bradicinesia o hipocinesia, rigidez en rueda dentada, inestabilidad postural y de la marcha y tremor en reposo, asociados a la buena respuesta al tratamiento con levodopa orientan a un diagnóstico casi seguro de EP. Sólo una cuarta parte de los pacientes tienen tremor no característico, y un 10% no responden al tratamiento (Adams y Victor, 2014).

Más recientemente, en el 2015, La Sociedad de Trastornos del Movimiento actualizó los criterios diagnósticos. Dividieron la enfermedad en tres etapas: *preclínica*, *prodrómica* y *clínica* (**Tabla 4**). La etapa preclínica se define como la ausencia de síntomas y signos clínicos, pero con neurodegeneración. La prodrómica se caracteriza por la ocurrencia de signos clínicos leves pero sin cumplir con los criterios de EP. Por último, la etapa clínica, como su nombre indica, cumple con los síntomas motores típicos, pero excluye a la inestabilidad postural, ya que se consideró como una bandera roja que pueda sugerir un diagnóstico alternativo. Una vez cumplidos los criterios diagnósticos, es requerido que el explorador revise una lista de características *negativas* y *positivas* de la enfermedad, que sirven para evaluar el nivel de certeza diagnóstica. Las características negativas se dividen en dos grupos: criterios de exclusión absolutos y ausencia de banderas rojas; las características positivas incluyen dos estudios ancilares de

apoyo. Una vez completados estos pasos, el diagnóstico se divide en **EP Clínicamente Establecida** y **EP Clínicamente Probable** (Tabla 5) (Postuma et al, 2015).

Tabla 3. Criterios Diagnósticos del Banco de Cerebros de la Sociedad Británica de Enfermedad de Parkinson.

<p>Paso 1. Diagnóstico del Síndrome Parkinsoniano.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bradicinesia (enlentecimiento en la iniciación voluntaria del movimiento, con reducción progresiva en la velocidad y la amplitud de las acciones repetitivas). • Al menos alguno de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Rigidez muscular.</i> ▪ <i>Tremor en reposo de 4-6 ciclos por segundo.</i> ▪ <i>Inestabilidad postural no causada por disfunción visual, vestibular, cerebelosa o propioceptiva.</i>
<p>Paso 2. Criterios de Exclusión.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antecedente de ictus a repetición con progresión gradual de los síntomas parkinsonianos. • Historia de traumas craneoencefálicos repetidos. • Antecedente de encefalitis definitiva. • Crisis oclogíricas. • Tratamiento con neurolépticos al inicio de los síntomas. • Más de un familiar afectado. • Síntomas estrictamente unilaterales después de 3 años. • Parálisis supranuclear de la mirada. • Signos cerebelosos. • Síntomas tempranos de disfunción autonómica severa. • Demencia temprana con alteración de la memoria el lenguaje y las praxias. • Signo de Babinski positivo. • Presencia de un tumor cerebral o hidrocefalia comunicante en las neuroimágenes. • Mala respuesta al tratamiento con altas dosis de levodopa (habiendo excluido malabsorción). • Exposición a MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina).
<p>Paso 3. Criterios Positivos Prospectivos de Apoyo para la Enfermedad de Parkinson.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tres o más requeridos para el diagnóstico definitivo. <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Inicio unilateral.</i> ▪ <i>Tremor en reposo presente.</i> ▪ <i>Trastorno progresivo.</i> ▪ <i>Asimetría persistente que afecta más al lado de inicio.</i> ▪ <i>Excelente respuesta a la levodopa (70-100%).</i> ▪ <i>Corea severa inducida por la levodopa.</i> ▪ <i>Respuesta a la levodopa por 5 años o más.</i> ▪ <i>Curso clínico de 10 años o más.</i>

Adaptado de Gibb et al, 1988.

Tablas 4. Etapas de la Enfermedad de Parkinson de la Sociedad de Trastornos del Movimiento.

Etapa Preclínica. Ausencia de signos y síntomas. Hay neurodegeneración.
Etapa Prodrómica. Síntomas leves e insuficientes para Enfermedad de Parkinson.
Etapa Clínica. Bradicinesia. Rigidez. Tremor en reposo.

Adaptado de Postuma et al, 2015.

Tabla 5. Nivel de Certeza de Diagnóstico en Enfermedad de Parkinson.

Enfermedad de Parkinson Clínicamente Establecida	Enfermedad de Parkinson Clínicamente Probable
No presenta criterios absolutos de exclusión. <ul style="list-style-type: none"> • <i>Parálisis supranuclear de la mirada.</i> • <i>Variante conductual de Demencia Frontotemporal en los primeros 5 años de la enfermedad.</i> • <i>Ausencia de respuesta a la levodopa.</i> 	No presenta criterios absolutos de exclusión. <ul style="list-style-type: none"> • <i>Parálisis supranuclear de la mirada.</i> • <i>Variante conductual de Demencia Frontotemporal en los primeros 5 años de la enfermedad.</i> • <i>Ausencia de respuesta a la levodopa.</i>
2 o más estudios ancilares de apoyo. <ul style="list-style-type: none"> • <i>Prueba de anosmia.</i> • <i>Cintigrafía con MIBG* que demuestre denervación simpática cardíaca.</i> 	2 o menos banderas rojas con igual número de estudios ancilares de apoyo. <ul style="list-style-type: none"> • <i>Trastorno de la marcha prominente en los primeros 5 años de la enfermedad.</i> • <i>Caidas frecuentes en los 3 primeros años de la enfermedad.</i>
No banderas rojas. <ul style="list-style-type: none"> • <i>Trastorno de la marcha prominente en los primeros 5 años de la enfermedad.</i> • <i>Caidas frecuentes en los 3 primeros años de la enfermedad.</i> • <i>Síntomas parkinsonianos bilaterales.</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Síntomas parkinsonianos bilaterales.</i> • <i>Prueba de anosmia.</i> • <i>Cintigrafía con MIBG que demuestre denervación simpática cardíaca.</i>

*Metayodobenzilguanidina.

Adaptado de Postuma et al, 2015.

Es importante anotar que, aunque existen escalas y estudios complementarios que apoyan, la clínica sigue siendo el estándar para el diagnóstico de la enfermedad.

ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS

En el año 2011, la FDA aprobó el uso de la *tomografía con emisión de positrones con inyección de ioflupano* (SPECT con I-123). Esta técnica permite marcar los transportadores de dopamina a lo largo de la vía dopaminérgica nigro-estriada; la prueba es positiva si el consumo de dopamina en los receptores está disminuido o ausente. El estudio tiene una sensibilidad del 87 al 98% y especificidad del 80 al 100% para diferenciar la EP del tremor esencial; además es considerada una prueba complementaria para el

diagnóstico. Sin embargo, no es un estudio confirmatorio de EP y tampoco está destinada a diferenciar entre esta enfermedad y otros parkinsonismos degenerativos (Zesiewicz et al, 2019).

Otra prueba que se utiliza para marcar los transportadores de dopamina es el *TRODAT con tecnecio 99 marcado* (99mTc-TRODAT). El estudio realizado por Sasannezhad y colaboradores demostró que no hay diferencias significativas de disfunción de la vía dopaminérgica en casos tempranos y avanzados de EP. Al igual que la prueba anterior, el TRODAT es sólo un estudio complementario para ayudar en el diagnóstico de la enfermedad. (Sasannezhad et al, 2017).

Otro estudio ancilar es la *prueba de anosmia o test del olfato*, la cual consiste en presentar 12 diferentes aromas al paciente. Aún en los casos tempranos los pacientes reportan pérdida del olfato y no logran identificar la totalidad de los aromas presentados (Miranda et al, 2006).

La *cintigrafía con metayodobenzilguanida* demuestra defectos de denervación de las vías simpáticas cardíacas (Postuma et al, 2015).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El principal reto diagnóstico es poder diferenciar la EP de muchos otros *síndromes parkinsonianos*, que pueden ser neurodegenerativos o secundarios a fármacos o tóxicos, entre otras causas. Además el *tremor parkinsoniano* muchas veces puede confundirse con otros tipos de tremor, por lo que a veces puede dificultarse la distinción entre ellos. Una clave clínica importante es que la EP es mucho más frecuente que otras condiciones que se le parecen. No todos los síntomas clásicos de la enfermedad están presentes a la misma vez o son tan evidentes, por lo que es necesario reexaminar a los pacientes cada vez que asisten a las consultas médicas, hasta que el diagnóstico clínico sea inequívoco o se defina una posibilidad alternativa. La simetría de los síntomas o la presencia de un parkinsonismo con predominio de inestabilidad postural (*parkinsonismo de la mitad inferior*) hacen pensar en una entidad distinta. Casi todos los pacientes con EP desarrollan discinesias tardías por levodopa, si ésta no aparecen en 3 a 5 años de instaurado el tratamiento debe cuestionarse el diagnóstico (Adams y Victor, 2014).

Hughes et al reportaron en 1992 que hasta un 18% de los pacientes diagnosticados clínicamente con EP, tenían evidencia patológica de otra enfermedad neurodegenerativa (Hughes et al, 1992).

Asimismo, se estima que un 25% de los pacientes con EP ha sido diagnosticado con otras enfermedades (Zesiewicz et al, 2019).

La *Parálisis Supranuclear Progresiva* presenta caídas tempranas y parálisis de la mirada vertical. La *Atrofia Multisistémica* cursa con disautonomías, síncope y lipotimias, disfunción de las cuerdas vocales y la vejiga. La *Demencia por Cuerpos de Lewy* se caracteriza por demencia de inicio temprano y rápidamente progresiva o por episodios de psicosis intermitente. Los pacientes con *Degeneración Corticobasal* tienen apraxias. Los *parkinsonismos postencefalíticos* (por virus japonés B, virus del oeste del Nilo o virus de la encefalitis equina del este) son simétricos y presentan rigidez e hipocinesia sin temblor.

La *Parálisis Pseudobulbar* secundaria a múltiples infartos lacunares (Binswanger) puede parecerse a la EP en algunos aspectos, pero adicionalmente tiene signos de lesión de la neurona motora superior y afecto pseudobulbar. Uno de los síntomas principales de la *Hidrocefalia a Tensión Normal* es el trastorno de la marcha con inestabilidad postural, pero la ausencia de temblor y rigidez sumada a que la punción lumbar es terapéutica en esta enfermedad, descartan el diagnóstico de EP. El *Tremor Esencial* es bilateral, fino y rápido, desencadenado por el movimiento voluntario y desaparece en reposo, además puede asociarse a temblor cefálico y de la voz. Los pacientes con cuadros de *depresión anérgica o hipocinética* pueden confundirse con EP, pero la mejoría sintomática con antidepresivos confirma el diagnóstico del trastorno depresivo.

Algunos parkinsonismos de instauración aguda o subaguda son secundarios a neurolépticos, enfermedades por priones (Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob), encefalitis o síndromes paraneoplásicos. Otras causas de parkinsonismo son degeneración gangliónica corticobasal, estriato-nigricia y cortico-estriato-espinal, Enfermedad de Wilson, calcificación de ganglios basales, degeneración hepatolenticular secundaria a coma hepático repetido, envenenamiento por manganeso, Enfermedad de Machado-Joseph, entre otras (Adams y Victor, 2014).

HISTOPATOLOGÍA Y PATOGÉNESIS

El control motor depende mayormente de dos vías predominantes de entrada y salida que atraviesan los núcleos de la base. La **vía directa** viaja desde el *cuerpo estriado* hasta el *segmento interno del globo pálido (GPi)* o de la *pars reticulata de la sustancia nigra (SNr)*. La **vía indirecta** se desvía del cuerpo estriado, pasando primero por el *segmento externo del globo pálido (GPe)* y posteriormente por el *núcleo subtalámico de Luys (STN)*, para finalmente alcanzar el *GPi* o la *SNr*.

La corteza envía señales hacia el cuerpo estriado utilizando el neurotransmisor excitatorio *glutamato (Glu)*. Las proyecciones del estriado para ambas vías son primordialmente neuronas espinosas inhibitorias y

utilizan el neurotransmisor *ácido gama-amino-butírico (GABA)*. En la vía directa, las neuronas utilizan además *sustancia P (SP)* en las conexiones entre el cuerpo estriado, el GPi y la SNr. De ahí salen neuronas inhibitorias hacia el tálamo y contienen GABA. En la vía indirecta, las proyecciones que pasan del cuerpo estriado hacia el GPe usan GABA y péptido *encefalina (Enc)*. Del GPe salen proyecciones GABAérgicas hacia el STN y otras neuronas excitatorias hacia el GPi y la SNr, éstas contienen Glu. Finalmente, hay proyecciones inhibitorias (GABA) hacia el tálamo. Adicionalmente, en la vía directa el cuerpo estriado recibe proyecciones dopaminérgicas inhibitorias desde la *sustancia nigra pars compacta (SNc)*, y a su vez, en la vía indirecta estas conexiones dopaminérgicas son excitatorias. Por tanto, parece ser que la *dopamina (DA)* tiene un efecto excitatorio neto sobre el tálamo (**Figura 1**). El cuerpo estriado contiene además interneuronas, algunas de las cuales utilizan *acetilcolina (ACh)*.

En la EP, la pérdida de dopamina resulta en un efecto inhibitor neto sobre el tálamo, a través de ambas vías; esto podría explicar la pobreza del movimiento propia de la enfermedad. También, hay evidencia de que las interneuronas colinérgicas del estriado forman sinapsis excitatorias en la vía indirecta.

El aumento de las señales inhibitorias desde los núcleos de la base hacia el tálamo podría explicar la bradicinesia. Esto puede ocurrir por pérdida de la función dopaminérgica del sistema nigro-estriado, pérdida de las vías inhibitorias desde el estriado hacia el GPi y la SNr, o pérdida de la inhibición del GPe hacia el STN (Blumenfeld, 2010).

Histológicamente, la EP se caracteriza por la pérdida de neuronas dopaminérgicas en el **sistema nigro-estriado** y la presencia de cuerpos de Lewy en el tallo cerebral. Los síntomas motores se vuelven evidentes cuando se ha perdido el 60 a 80% de las células en la *pars compacta* de la *sustancia nigra*, hallazgo que es tardío (Zesiewicz et al, 2019).

La sustancia nigra se ve pálida a simple vista, y microscópicamente hay depleción de células pigmentadas y gliosis. Las neuronas remanentes tienen cantidad limitada de melatonina y se pueden ver inclusiones citoplasmáticas de células eosinofílicas rodeadas por un halo (cuerpos de Lewy). Este hallazgo es consistente en todos los casos de EP. Como punto importante es de notar que los casos genéticos de Parkinson no presentan las inclusiones intracelulares características de los idiopáticos Adams y Victor, 2014).

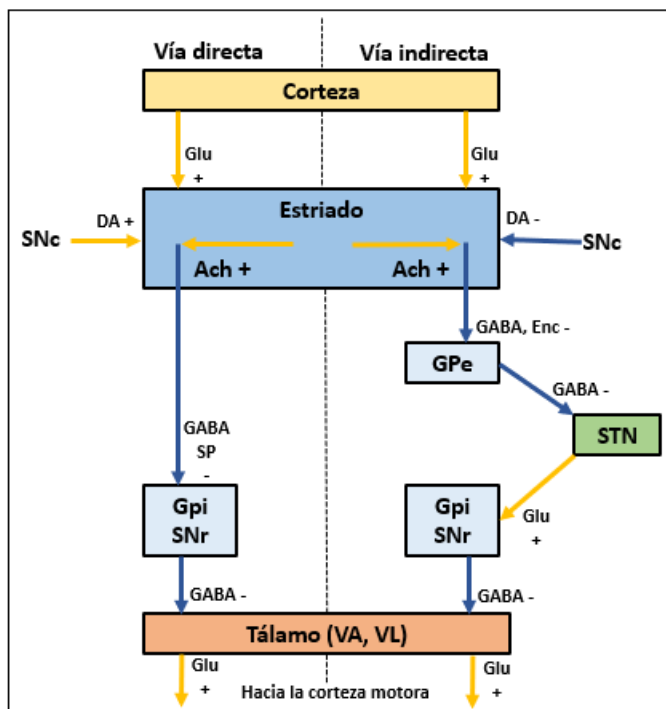
Durante el proceso normal de envejecimiento las neuronas de la sustancia nigra disminuyen progresivamente, de unas 425 mil a 200 mil a los 80 años. Concomitantemente disminuye la actividad de

la *tirosin-hidroxilasa*, enzima involucrada en la síntesis de dopamina. Además, dos estudios determinaron que los pacientes que padecen la enfermedad muestran una reducción del 30 al 60% de las células nigricas con respecto a los controles sanos de la misma edad.

También hay muerte neuronal en otros sitios, a saber,

- El *locus coeruleus* y el *núcleo motor dorsal del nervio vago*.
- La *formación reticular mesencefálica* cerca de la sustancia nigra, que envía proyecciones al tálamo y el sistema límbico.
- *Ganglios simpáticos*.
- *Núcleos pigmentados del tercio inferior del tallo cerebral*.
- *Putamen, núcleo caudado y globo pálido*.

Figura 1. Conexiones intrínsecas de los ganglios basales.



Adaptado de Blumenfeld, 2010.

Un estudio determinó que los cambios más tempranos de pérdida neuronal ocurren en los núcleos olfatorios anteriores y núcleos dorsales de los nervios glossofaríngeo y vago. Más tardíamente se afectan los núcleos del mesencéfalo.

Algunos sitios no parecen estar afectados de forma importante, como por ejemplo las neuronas dopaminérgicas con proyecciones hacia la corteza, el sistema límbico, los núcleos caudados y accumbens, la sustancia gris periacueductal y la médula espinal (Adams y Victor, 2014).

ETIOLOGÍA

Se cree que el medio ambiente juega un rol importante en el desarrollo de la EP idiopática; esta hipótesis tiene su base en las observaciones de que en los países industrializados y agrícolas, la incidencia de la enfermedad es levemente más alta. La exposición a organofosforados (*Paraquat*) y otras neurotoxinas como el MFTP (*metilfeniltetrahidropiridina*) y los metales pesados (*manganeso, plomo, cobre*), al igual que ciertas infecciones, podrían desencadenar los cambios histopatológicos propios de esta condición, pero los estudios hasta la fecha no han sido concluyentes. (Adams y Victor, 2014).

Otros factores de riesgo asociados a la EP son la ingesta de agua de pozo, trabajar con madera, trauma craneoencefálico. Además otras sustancias como bifenilos policlorados, tricloroetileno, percloroetileno y tetracloruro de carbono. También la exposición a monóxido de carbono, metales traza, solventes orgánicos y cianuro.

La ingesta de café y el fumado se han considerado históricamente como factores protectores, pero los estudios aún están en curso (Zesiewicz et al, 2019).

En nuestro país, el estudio de Torrealba y colegas determino la presencia de algunos factores de riesgo asociados al desarrollo de la EP, entre ellos la exposición a agua no potable, herbicidas y pesticidas (en más del 30% de los casos), así como trabajos con soldadura y metales pesados (manganeso, cobre, hierro y mercurio). Otros factores que en conjunto podrían aumentar el riesgo de desarrollar la enfermedad son diabetes mellitus, hipertensión arterial y enfermedad arterial coronaria y vascular cerebral. Algunos pacientes de este estudio mostraron tener factores protectores, entre ellos el consumo de café y alcohol, tabaquismo y ejercicio físico (Torrealba et al, 2017).

Wesseling y colaboradores encontraron una importante asociación entre la exposición a pesticidas y el desarrollo de EP en pacientes de zonas agrícolas de **Costa Rica** (Wesseling et al, 2013).

Asimismo, la revisión de la literatura realizada por Arias y colegas en el 2013 encontró que el riesgo de padecer la enfermedad aumenta con la exposición laboral o en la dieta a pesticidas organofosforados y organoclorados, entre ellos el *lindano*, un isómero del *hexaclorociclohexano* (Arias et al, 2013).

ASPECTOS GENÉTICOS

Se estima que un 5 a 10% de los pacientes tienen una etiología genética. Las formas monogénicas de la enfermedad incluyen las mutaciones **PARK-SNCA**, **PARK-LRRK2** y **PARK-VPS35**, entre otras. La mutación del gen **GBA1** (misma responsable de la Enfermedad de Gaucher) se asocia al desarrollo de EP en la población Ashkenazi. Este defecto hace que disminuya la actividad de la enzima *glucocerebrosidasa* y aumente la actividad de la *glucosilceramida*, lo que conlleva al acumulo de *alfa-sinucleína* (Zesiewicz et al, 2019).

La **alfa-sinucleína** es una proteína nuclear y sináptica que existe normalmente en forma soluble y desdoblada, pero a altas concentraciones tiende a agregarse, se torna inestable y forma filamentos; estos agregados constituyen el principal componente de los cuerpos de Lewy. Se han identificado además otras proteínas menos específicas que también se asocian a las causas genéticas de la EP; entre ellas están la *ubiquitina*, la *proteína tau* y *algunas kinasas y fosforilasas*.

Las familias con EP de **herencia autosómica dominante** presentan distintas mutaciones del gen de la *alfa-sinucleína*, situado en el **cromosoma 4**. Una de estas mutaciones ya se mencionó y es la que provoca agregación y formación de filamentos de la proteína. En otros casos existe una copia no mutada del gen de la proteína, pero que por estar duplicado es aberrante y causa la enfermedad. Otras mutaciones causan que se produzca una forma protofibrilar de la proteína, la cual es citotóxica para las neuronas dopaminérgicas, o alteran la función normal de las proteínas chaperonas.

Entonces, una proteína inestable y mal desdoblada, replicada o con un aclaramiento deficiente pueden constituir el principal defecto de la enfermedad, producto de mutaciones en los genes que las codifican.

Las mutaciones asociadas a la *alfa-sinucleína* se denominan **Park 1** y **Park 4**.

Las mutaciones de la *parkina* se asocian a una forma **autosómica recesiva** de la enfermedad (**Park 2**). Estas formas de la enfermedad carecen de cuerpos de Lewy. La *parkina* es una enzima de tipo *ubiquitina ligasa* que, al unirse a la *ubiquitina*, se encarga de remover remanentes proteicos innecesarios de las células, a través del sistema proteosomal. La mutación puede ocurrir en uno de los 12 exones que conforman el gen, siendo la más común en el **exón 7** (hemicigotas). Las mutaciones homocigotas cursan con un cuadro de instauración temprana (50% genéticos y 20% esporádicos), mientras que los cambios hemicigotas son de inicio tardío.

La unión de la *parkina* a la *ubiquitina* es un paso fundamental para desechar restos de *sinucleína* de los proteosomas. Si el proceso es anómalo, por mutaciones de los genes que codifican para esta enzima, ocurre un desdoblamiento anormal de la *alfa-sinucleína* y ésta se acumula en las neuronas, o hay disrupción del proceso de aclaramiento de restos proteicos que terminan agregándose en el citoplasma.

Clínicamente, las mutaciones de la *parkina* producen un cuadro heterogéneo, con casos que son muy sensibles a la levodopa a bajas dosis y casi que son asintomáticos durante décadas, además de tener menor riesgo de desarrollar discinesias secundarias este tratamiento. Responden muy bien a los anticolinérgicos utilizados para tratar el tremor y por lo general tienen un sueño reparador, pero los síntomas son más intensos durante el día (patrón diurno). Pueden asociar distonías inducidas por el ejercicio (cervicales y de las extremidades inferiores) e hiperreflexia. Las disautonomías, polineuropatía y síntomas psiquiátricos son menos frecuentes. UN ejemplo de esto es la **Enfermedad de Segawa**, un tipo de parkinsonismo juvenil asociado a distonías que responden a levodopa.

Las enzimas ***ubiquitina hidrolasa L1 (UCHL-1)*** y ***ubiquitina esterasa*** están mutadas en los casos de EP familiar **Park 5**, con patrón de herencia **autosómica dominante**. En este grupo la vía de la ubiquitinización es anómala.

La ***dardarina*** o ***LRRK-2 (kinasa rica en leucina 2)*** es un componente citoplasmático normal, ampliamente distribuido en el sistema nervioso central y periférico. Se estima que las mutaciones de los genes que codifican para esta enzima (particularmente las de *G2019S* y *GBA1*) son responsables del 1% de las formas esporádicas de la EP (sin antecedentes familiares), y del 5 al 8% de las formas genéticas. Afecta principalmente a las poblaciones Ashkenazi y del norte de África. El grupo de enfermedades se conoce como **Park 8** y es de herencia **autosómica dominante**, a pesar de lo cual la penetrancia es variable, pero por lo general es de inicio tardío, siendo el 85% de los afectados mayores de 70 años. Clínicamente es idéntico a la forma idiopática de la EP, pero en algunos casos no hay tremor. Representan la forma más común de Parkinson genético (hasta un 40% de los casos) (Adams y Víctor, 2014).

En **Costa Rica** se está llevando a cabo un estudio para determinar la presencia de mutaciones específicas de la dardarina (*G2019S*, *R1441G/C/H*, *I2020T* y *Y1699C*), como causantes de los casos tardíos de EP. Preliminarmente se estima que estos defectos genéticos representan a una causa rara, al igual que lo descrito en la literatura (Torrealba et al, 2020).

Las mutaciones del gen *GBA 1* se asocian con el mal funcionamiento de las enzimas *glucocerebrosidasa* y *glucosilceramida* y provocan un cuadro caracterizado por inicio temprano y baja incidencia de tremor en reposo.

Puede haber mutaciones del gen ***NR4A2***, que codifica para la proteína *NURR 1* (*relacionada con receptores nucleares*). Su función es esencial para la identidad de las neuronas dopaminérgicas. LA herencia es ***autosómica dominante*** y predispone a la aparición de la enfermedad.

Algunas proteínas que confieren resistencia ante el estrés oxidativo a las neuronas pueden alterarse por mutaciones en el gen ***DJ-1*** (***Park 7***). Son enfermedades ***autosómicas recesivas*** y característicamente cursan con un cuadro muy lentamente progresivo.

Otras *quinasas mitocondriales* relacionadas con el gen ***PINK 1*** tienen que ver con la integridad estructural de las neuronas. Su mal funcionamiento causa las formas genéticas de EP conocidas como ***Park 6***. Aunque el gen implicado es mitocondrial, el patrón de herencia es autosómico recesivo (Adams y Victor 2014).

El **Tabla 6** muestra los principales genes implicados en la EP.

Tabla 6. Principales defectos genéticos asociados a la Enfermedad de Parkinson.

NOTACIÓN	GEN (PROTEÍNA)	HERENCIA	EDAD DE INICIO	CUERPOS DE LEWY	CARACTERÍSTICAS ESPECIALES
Park 1 y Park 4	SCNA (alfa-sinucleína)	AD	30-40 años	+	Dos mutaciones principales promueven oligomerización de la alfa-sinucleína (A53T y A30P).
Park 2	PARK2 (parkina)	AR	20-40 años	-	50% de los casos genéticos de inicio temprano y 20% de los casos esporádicos de inicio temprano.
Park 3	PARK3	AD	Inicio tardío	+	Se asemeja a la EP idiopática.
Park 5	UCHL-1 (esterasa de ubiquitina)	AD	50 años	+	Dos polimorfismos diferentes confieren riesgo para EP. Las mutaciones

Continuación de la **Tabla 6**.

					disminuyen el reciclaje de los monómeros de ubiquitina.
Park 6	PINK1 (kinasa 1 putativa inducida por PTEN)	AR	Variable		Gen mitocondrial.
Park 7	PARK7 (DJ-1)	AR	30 años	¿?	Lenta progresión. La mutación disminuye la respuesta celular al estrés oxidativo.
Park 8	LRRK2 (dardarina, kinasa rica en leucina 2)	AD	Tardío	+/-	Judíos Ashkenazi. Proteína también llamada dardarina , asociada a la Enfermedad de Gaucher.
Park 14	PLA2G6 (fosfolipasa A2)	¿?	Tardío	-	Distonías y parkinsonismo. Inicio tardío.
NR4A2	NURR1 (proteína 1 relacionada con el receptor nuclear)	AD	Confiere susceptibilidad para padecer EP	¿?	Gen implicado en la formación e identidad de las neuronas dopaminérgicas.

Adaptado de Adams y Víctor, 2014.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

La **Levodopa** es el tratamiento de elección para la EP. Se administra en conjunto con **Carbidopa**, un *inhibidor de la dopa-descarboxilasa*, para disminuir los efectos periféricos del fármaco, como las náuseas. Este tratamiento es particularmente efectivo para tratar la **bradicinesia** y la **rigidez**, pero su efecto terapéutico sobre el tremor y la inestabilidad postural es variable. Algunos ensayos clínicos sugieren que la *levodopa* no empeora la progresión de la enfermedad. Este medicamento existe en forma de liberación inmediata, liberación prolongada y tabletas que se desintegran en el tracto gastrointestinal. Una nueva formulación de Levodopa/Carbidopa de absorción inmediata, facilidad de uso y duración del efecto clínico ha demostrado ser eficaz, además causa menos discinesias y fluctuaciones motoras. También existe una fórmula inhalada que se usa durante los episodios de “off” intermitentes en pacientes que ya utilizan Levodopa/Carbidopa. Otra presentación es el gel intestinal en infusión continua que se administra a través de una gastrostomía percutánea con prolongación al yeyuno; esta presentación también disminuye los

periodos de “off” y se asocia menos con discinesias; es una buena alternativa para los casos avanzados que presentan discinesias y periodos de “off” (Zesiewicz et al, 2019).

Nivel de **evidencia A** de la Asociación Americana de Neurología (AAN) (Miyasaki et al, 2002). **Evidencia grado 2** de DynaMed (DynaMed, 2018).

Farmacológicamente, la *L-dihidroxitifenilalanina* es un agonista dopaminérgico; una vez que cruza la barrera hematoencefálica es convertida a dopamina por las enzimas del cuerpo estriado, o sea, actúa como un precursor metabólico. Esto ocurre en las neuronas que aún son funcionales. Conforme la enfermedad progresa, disminuye el volumen de las células del sistema nigro-estriado, por lo que el efecto terapéutico disminuye y aumentan los efectos adversos (Adams y Victor, 2014).

Se recomienda iniciar a la menor dosis posible de Levodopa/Carbidopa (100 mg/25 mg respectivamente) y ajustarla según sea necesario, hasta un máximo de 1 gramo por día de Levodopa; la dosis mínima diaria de Carbidopa es de 75 mg. El inicio de acción es de 30 minutos para la presentación de liberación inmediata, y de aproximadamente 2 horas para la fórmula de liberación prolongada. Una vez instaurado el tratamiento, los pacientes experimentan mejoría en pocos días, con pocos efectos adversos

En promedio, un 10% de los pacientes con EP idiopática no responden a este tratamiento (Westover et al, 2016).

Fluctuación motora se refiere a los fenómenos de “off” por pobre respuesta a la Levodopa, alternando con fenómenos de “on” o mejoría motora. Ocurren con el avance de la enfermedad y posiblemente son debidas a la estimulación fluctuante de la Levodopa en los receptores postsinápticos. Estos fenómenos pueden ser predecibles, pues por lo común ocurren antes de la próxima dosis.

Los *efectos adversos* de la levodopa incluyen **náuseas** que pueden ser evitadas al ingerir el tratamiento con las comidas, anotando que la alta ingesta proteica disminuye su absorción; la Carbidopa inhibe la descarboxilación periférica de la Levodopa, disminuyendo así este y otros síntomas sistémicos como la **hipotensión**. Las **discinesias** son un problema mayor, pues empeoran conforme avanza la enfermedad; pueden ocurrir con el pico de Levodopa, con los fenómenos de disminución del efecto del tratamiento (“wearing off”) o ser difásicas (inician con la toma del medicamento, posteriormente mejoran junto con los síntomas parkinsonianos y aparecen nuevamente conforme los niveles del fármaco disminuyen). Otros efectos adversos de este tratamiento son sueños vívidos y otros trastornos del sueño, alucinaciones

visuales, constipación y comportamiento compulsivo (por ejemplo ludopatía). Aproximadamente un 15 a 25% de los pacientes que usan Levodopa desarrollan síntomas psiquiátricos.

Los episodios de “final de la dosis” ocurren principalmente en los casos avanzados y se caracterizan por discinesias orales, de la cabeza y las extremidades, muecas, blefaroespasmo, coreoatetosis y distonías; pueden mejorar con el aumento de la frecuencia de la dosis, por ejemplo cada 2 o 4 horas. Los batidos de Levodopa son una alternativa para los pacientes que necesitan muchas tomas al día (500 mg de Levodopa + 500 mg de vitamina C como estabilizador en 250 mililitros de agua, para una proporción de 2g por cada mililitro). También puede agregarse un inhibidor de la catecol-O-metiltransferasa.

Es falso que el inicio temprano de Levodopa/Carbidopa disminuya su efecto terapéutico.

Si es necesario, la Levodopa debe suspenderse de forma gradual, ya que su suspensión abrupta puede empeorar los síntomas de la enfermedad, principalmente la rigidez; además causa hiperpirexia y síndrome neuroléptico maligno (Adams y Victor, 2014).

El **Entacapone** es un *inhibidor reversible de la catecol-O-metiltransferasa (COMT)* que prolonga la vida media de la Levodopa en el plasma al inhibir su metabolismo, prolongando así su efecto terapéutico. Su uso conjunto va dirigido a mejorar el fenómeno del fin de la dosis o “wearing-off”. La dosis usual es de 200 mg con cada dosis de Levodopa/Carbidopa y no debe exceder los 1600 mg diarios. Su principal efecto adverso es empeorar las discinesias, pero también provoca náuseas, diarrea, mareos y dolor abdominal, entre otros. EL **Tolcapone** es otro inhibidor de la COMT, pero ha caído en desuso por ser muy hepatotóxico (Zesiewicz et al, 2019).

Nivel de **evidencia A** de la AAN (Miyasaki et al, 2020). Evidencia **grado 2** de DynaMed (DynaMed, 2018).

Los **agonistas dopaminérgicos** estimulan directamente los receptores de dopamina, saltándose las neuronas dopaminérgicas degeneradas, y tienen vidas medias más largas que la Levodopa. Son *ergotamínicos* (**Bromocriptina, Lisurida, Pergolida, Cabergolina**) o *no ergotamínicos* (**Pramipexol, Ropinirol, Rotigotina, Apomorfina**). El **Ropinirol** puede ser de liberación inmediata o prolongada, la **Rotigotina** es una formulación transdérmica y la **Apomorfina** existe en forma subcutánea y su principal uso es como rescate para los fenómenos agudos de “off” (Zesiewicz et al, 2019).

Aunque son menos potentes que la Levodopa, estos tratamientos pueden usarse como monoterapia, pues disminuyen de tres a cuatro veces el riesgo de desarrollar discinesias en los primeros 5 años de la

enfermedad, además no se asocian a fluctuaciones motoras. En las etapas avanzadas pueden asociarse a la Levodopa como coadyuvantes (Westover et al, 2016).

Nivel de **evidencia A** para *Pramipexol*, *Ropinirol* y *Rotigotina*, y nivel de **evidencia C** de la AAN para la *Apomorfina* (Miyasaki et al, 2002). Evidencia **grado 2** para *Pramipexol*, *Ropinirol* y *Rotigotina*, y **grado 1** para *Apomorfina* (Dynamed, 2018).

Se asocian a mayor incidencia de efectos adversos psiquiátricos como alucinaciones, hipersexualidad, hipomanía y trastorno del control de impulsos, además pueden causar “ataques” de sueño. A altas dosis pueden provocar efectos adversos motores y cognitivos, principalmente en los adultos mayores. La Pergolida y la Cabergolina se asocian a enfermedad valvular, por lo que ya no se usan (Adams y Victor, 2014). La Rotigotina puede causar reacciones dérmicas (Zesiewicz et al, 2019).

Estos medicamentos deben iniciarse de forma gradual. El Pramipexol como monoterapia se inicia a una dosis de 0.125 mg cada 8 horas y ésta se duplica cada semana hasta llegar a un máximo de 3 a 4.5 mg diarios. La Rotigotina se inicia con parches de 2 mg cada 24 horas en etapas tempranas (máximo 6 mg por día), o 4 mg por día en casos avanzados (máximo 8 mg); la suspensión del tratamiento debe ser gradual (Adams y Victor, 2014). La Apomorfina se aplica de 2 a máximo 6 mg durante los fenómenos de “off”. La Bromocriptina se usa por lo general junto con la Levodopa, en dosis de 1.25 mg cada 12 horas inicialmente, y se aumenta en 2.5 mg cada 2 a 4 semanas hasta alcanzar el efecto terapéutico (Adams y Victor, 2014).

Los **inhibidores de la mono-amino-oxidasa B (MAO-B)**, como **Selegilina**, **Rasagilina** y **Safinamida** previenen la degradación y limitan la recaptura de la Levodopa en el cerebro. Antes se creía que tenían propiedades antioxidantes y por ende eran neuroprotectores. La Selegilina es un inhibidor selectivo e irreversible de la MAO-B y se usa como terapia adyuvante en pacientes con fluctuaciones motoras; la dosis es de 5 mg dos veces al día. La Rasagilina pertenece a la segunda generación de este grupo de medicamentos y no produce los metabolitos anfetamínicos de la Selegilina; puede ser utilizada como monoterapia o en conjunto con Levodopa en dosis de 1 mg al día. La Safinamida en dosis de 50 a 100 mg diarios inhibe a la MAO-B de forma reversible y potente, y recientemente fue aprobada por la FDA para su uso adyuvante en casos que presentan fluctuaciones motoras (Zesiewicz et al, 2019).

Nivel de **evidencia A** para la *Rasagilina*, y nivel de **evidencia C** de la AAN para la *Selegilina* (Miyasaki et al, 2002). Evidencia **grado 1** para *Rasagilina* y **grado 2** para *Selegilina* (DynaMed, 2018).

Algunos de los efectos adversos más comunes de los inhibidores de la IMAO-B son náuseas, cefalea e insomnio. La Selegilina se asocia a cuadros de confusión y delirio. Debe evitarse el uso conjunto de estos medicamentos con *inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS)* por el alto riesgo de desarrollar un **síndrome serotoninérgico** (Westover et al, 2016).

La **Amantadina** es un *antagonista del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA)* y se ha utilizado como antiviral desde la década de los 60s; tiene además propiedades anti-discinéticas cuando se usa en dosis de 100 mg cada 12 horas. También tiene un efecto leve a moderado sobre la hipocinesia, la inestabilidad y el tremor. Sus principales efectos adversos son edemas podálicos, exacerbación de la insuficiencia cardíaca congestiva y empeoramiento del glaucoma, así como cambios cognitivos. Existe una nueva formulación de liberación extendida llamada ADS-5102 (Zesiewicz et al, 2019).

Nivel de **evidencia C** de la AAN (Miyasaki et al, 2002).

Si el **tremor** es un síntoma predominante pueden utilizarse fármacos **anticolinérgicos**, especialmente en pacientes jóvenes que no toleran bien la Levodopa. Las dosis pueden aumentarse hasta que haya alivio del síntoma, hasta que ocurran efectos adversos (por ejemplo boca seca, visión borrosa secundaria a midriasis, constipación). Deben usarse cuidadosamente en los adultos mayores, pues causan deterioro cognitivo, alucinaciones y retención urinaria. El **Trihexilfenidil** puede iniciarse en dosis de 1 a 2 mg por día y aumentar lentamente hasta 6-8 mg divididos en dos o tres dosis diarias. La **Benzatropina** se divide en dosis de 1 a 4 mg por día. El **Biperideno** 2 mg cada 8 horas es otra opción terapéutica. La boca seca producto del uso de anticolinérgicos puede aliviar la sialorrea que presentan algunos pacientes. Su uso está contraindicado en casos de **glaucoma de ángulo cerrado**. La suspensión abrupta de estos fármacos exacerba de forma importante el tremor, además puede causar que los pacientes queden inmovilizados (Adams y Victor, 2014).

Algunos **antipsicóticos** atípicos como **Quetiapina**, **Clozapina** y **Olanzapina** están indicados para tratar la psicosis, la demencia y la depresión asociadas a la EP; causan menos extrapiramidalismo que los antipsicóticos típicos. El **ácido valproico** es menos efectivo en estos casos (Westover et al, 2016).

El **Donepezilo**, inhibidor reversible de la acetilcolinesterasa, podría ser útil para mejorar la marcha.

Los **ISRS** son eficaces en el tratamiento de la depresión asociada a la enfermedad, pero pueden exacerbar los síntomas parkinsonianos. Otros síntomas que mejoran con estos medicamentos son la hipersexualidad y el comportamiento compulsivo (Adams y Victor, 2014).

La **hipotensión ortostática** puede tratarse con medicamentos como **Fludrocortisona**, **Midodrina**, **Desmopresina** y **Piridostigmina**.

Las **benzodiazepinas** como el *Clonazepam* pueden utilizarse para tratar los trastornos del sueño REM. La **Melatonina** es otra opción terapéutica para este trastorno (Iranzo et al, 2019).

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

El tratamiento quirúrgico en EP fue desarrollado para aquellos pacientes cuyos síntomas motores no mejoran pese al tratamiento médico optimizado. Una técnica común es la **estimulación cerebral profunda (ECP)**, que apunta a los *núcleos subtalámico*, *globo pálido interno* o *ventrales intermedios del tálamo*, para los casos en los que predomina el tremor pero los otros síntomas son leves. Consiste en la estimulación eléctrica que modula los circuitos de los ganglios de la base. Su principal beneficio está en mejorar el **tremor**, las **discinesias** y las **fluctuaciones motoras**. Por lo general el procedimiento se realiza en pacientes con aproximadamente 10 años de evolución de la enfermedad, aunque algunos estudios apoyan su uso en etapas más tempranas. Los criterios de exclusión son la presencia de un parkinsonismo atípico, enfermedad psiquiátrica inestable, enfermedad avanzada con demencia, comorbilidades que aumenten el riesgo quirúrgico y edad avanzada (mayores de 75 años). Los candidatos son sometidos a pruebas neuropsicológicas en la etapa previa a la cirugía, para valorar su idoneidad y estimar el riesgo de deterioro cognitivo. Además se realizan estudios de imagen para detectar defectos estructurales en el sistema nervioso central que puedan interferir con el procedimiento.

La técnica consiste en identificar, mediante las neuroimágenes, la anatomía del paciente y el sitio de estimulación (“direct targeting”), posteriormente se ajustan las coordenadas estereotáxicas y se planea la trayectoria para evitar lesionar estructuras vasculares u otras áreas importantes (“indirect targeting”). Finalmente se implantan electrodos en el sitio cerebral escogido y se coloca un generador de impulsos debajo de la piel cerca de la clavícula. Una vez que el paciente se ha recuperado de la cirugía, el ECP es programado con parámetros diseñados para enviar corrientes al núcleo que se desea estimular con el fin de mejorar los síntomas. Los parámetros de frecuencia, voltaje y pulso pueden modificarse regularmente, según los síntomas del paciente.

Las complicaciones potenciales del procedimiento incluyen infarto agudo de miocardio, neumonía, trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar, hematoma cerebral, evento cerebrovascular, convulsiones, infecciones o disfunción del estimulador. Los efectos adversos son parestesias, disartria, ataxia y trastornos del ánimo; estos mejoran al modificar los parámetros del aparato (Zesiewicz et al, 2019).

La ECP es superior a la ablación de estructuras cerebrales contralaterales al lado de los síntomas, como la talamotomía o la palidotomía, pero no supera el beneficio del tratamiento farmacológico, por lo que debe reservarse para los pacientes con falla terapéutica a la medicación. En general, el procedimiento mejora la función motora y la calidad de vida (Westover et al, 2016).

Evidencia **grado 1** para casos tempranos y **grado 2** para casos avanzados (DynaMed, 2018).

Al igual que con el tratamiento farmacológico, la ECP confiere un buen efecto terapéutico durante los primeros años, pero posteriormente su eficacia disminuye en parte por la neurodegeneración progresiva propia de la enfermedad (Adams y Victor, 2014).

CLASIFICACIÓN CLÍNICA DE LA ENFERMEDAD

Durante la valoración de los pacientes en citas rutinarias, el médico debe indagar sobre la presencia e intensidad de los síntomas no motores, así como examinar los síntomas motores de la enfermedad, con el fin de determinar el grado de afección que presentan. De esta forma se pueden hacer ajustes en el tratamiento y se identifican posibles efectos adversos asociados a la medicación. Siempre debe tomarse en cuenta el tiempo de evolución desde el diagnóstico. Se puede pedir a los pacientes que lleven un diario de síntomas.

Las escalas de clasificación clínica son útiles para evaluar la progresión de la Enfermedad de Parkinson (EP), éstas pueden ser aplicadas durante la visita de los pacientes a las citas médicas. La *Escala de Clasificación Unificada de Enfermedad de Parkinson (UPDRS)*, recientemente revisada y validada por la *Sociedad de Trastornos de Movimiento (MDS)*, resultando la escala actualizada que se denominó **MDS-UPDRS** (Goetz et al, 2008) y tiene cuatro partes: cognición y ánimo, actividades de la vida diaria, examen motor y complicaciones motoras. Otra escala de uso frecuente es la *Escala Unificada de Clasificación de Discinesias (UDysRS)*, que evalúa las discinesias como complicación motora asociada a la progresión de la enfermedad. La *Escala de Hoehn y Yahr (HY)* cinco estadios de la EP: *síntomas unilaterales, síntomas bilaterales, inestabilidad postural con empeoramiento de los síntomas bilaterales, empeoramiento de los*

síntomas con inhabilidad para vivir solo o de forma independiente, y postración en silla de ruedas o cama (**Tabla 7**). Estas escalas son aplicadas por el médico evaluador y están basadas en las observaciones clínicas. También pueden utilizarse los cuestionarios de calidad de vida, que evalúan la percepción del paciente con respecto a su enfermedad; éstas son completadas por los pacientes, sin intervención del personal de salud. Algunas de éstas son la *Escala de Actividades Diarias de Schwab y England* y el *Cuestionario de Calidad de Vida en Enfermedad de Parkinson de 39 Ítems (PDQ-39)* (Zesiewicz et al, 2019).

Tabla 7. Escala Modificada de Hoehn y Yahr.

Estadio 0	No hay signos de la enfermedad.
Estadio 1.0	Los síntomas son unilaterales y muy leves.
Estadio 1.5	Síntomas unilaterales y axiales.
Estadio 2.0	Síntomas bilaterales sin compromiso del equilibrio.
Estadio 2.5	Síntomas bilaterales leves con recuperación en la prueba de retropulsión.
Estadio 3	Síntomas bilaterales leves a moderados, poca inestabilidad postural, independencia física.
Estadio 4	Discapacidad severa, pero aún puede caminar o estar de pie sin asistencia.
Estadio 5	Postrado en una silla de ruedas o una cama.

Adaptado de Stephenson et al, 2020.

PARTE II

CALIDAD DE VIDA EN ENFERMEDAD DE PARKINSON

DEFINICIÓN DE CALIDAD DE VIDA

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define “calidad de vida” como ***un estado de bienestar físico, mental y social, y no únicamente la ausencia de enfermedad***. Una descripción más amplia dice *que la calidad de vida se define como las percepciones de los individuos sobre su posición en la vida, en el contexto cultural y sistemas de valores en los que viven y en relación con sus objetivos, expectativas, estándares y preocupaciones*, o sea, se trata de la percepción subjetiva del individuo en su entorno.

La iniciativa para desarrollar escalas que evalúen la calidad de vida surgió de la necesidad de medir el impacto de las enfermedades en las actividades diarias y el comportamiento de las personas, más allá de los indicadores tradicionales de morbilidad y mortalidad. Adicionalmente, el creciente modelo mecánico de la medicina, que busca únicamente la erradicación de los síntomas y las enfermedades, refuerza la necesidad de introducir elementos más humanísticos en la atención de la salud. Es por esto que la atención debe centrarse más integralmente en los aspectos de calidad de vida, para generar intervenciones que incidan más eficientemente en el bienestar de los pacientes (Harper et al, 1996).

DESARROLLO DE LOS CUESTIONARIOS DE CALIDAD DE VIDA

El desarrollo de los cuestionarios de calidad de vida debe realizarse en varias etapas, según recomienda la OMS. Como punto de partida debe definirse qué es calidad de vida, y que haya consenso entre quienes participan en la creación de una determinada escala. En la segunda etapa debe establecerse una lista de dominios o áreas que quieren ser evaluados, basado esto en el contexto social y cultural de los pacientes, y cada dominio debe comprender como máximo seis ítems. La tercera etapa consiste en la generación de un cuestionario que incluya todas las áreas que se quieren estudiar.

El modelo propuesto por la OMS, denominado WHOQOL-100, incluyó 100 preguntas en 24 facetas, y éstas a su vez fueron agrupadas en 6 dominios principales, que posteriormente fue reducido a 4 dominios. El cuestionario final se llamó WHOQOL-BREF, que es una forma abreviada del WHOQOL-100 (**Tabla 8**). En el proceso de creación de este modelo participaron 15 centros de salud de todo el mundo (Harper et al, 1996).

Tabla 8. Modelo de un Cuestionario de Calidad de Vida, según la OMS. WHOQOL-BREF.

DOMINIOS	FACETAS INCORPORADAS EN CADA DOMINIO
1. Salud física.	<ul style="list-style-type: none"> -Actividades de la vida diaria. -Dependencia a sustancias medicinales o ayudas médicas. -Energía y fatiga. -Movilidad. -Dolor y malestar. -Sueño y descanso. -Capacidad de trabajo.
2. Salud psicológica.	<ul style="list-style-type: none"> -Imagen corporal y apariencia. -Sentimientos negativos. -Sentimientos positivos. -Autoestima. -Espiritualidad/Religión/Creencias personales. -Pensamiento, aprendizaje, memoria y concentración.
3. Relaciones sociales.	<ul style="list-style-type: none"> -Relaciones sociales. -Redes de apoyo. -Actividad sexual.
4. Factores ambientales.	<ul style="list-style-type: none"> -Recursos económicos. -Libertad, seguridad y protección física. -Cuidado social y de salud: accesibilidad y calidad. -Ambiente en el hogar. -Oportunidad para adquirir nueva información y destrezas. -Participación y oportunidad de participar en actividades recreativas, ocio. -Ambiente físico (contaminación/ruido/tráfico/clima). -Transporte.

Adaptado de Harper et al, 1996.

Al momento de desarrollar una nueva escala de calidad de vida deben seguirse los lineamientos y estructura recomendados por la OMS. Los dominios, facetas y preguntas deben aparecer en el orden en el que aparecen en el WHOQOL-BREF. El instrumento debe ser probado en al menos 300 personas, para que el análisis de los datos sea concluyente, y las personas que participen en la evaluación deben ser adultas, siendo “adulto” culturalmente definido. Y, aunque las muestras estratificadas no son esenciales, se debe aplicar una cuota de muestreo con respecto a *edad* (50% <45 años, 50% 45 años o más), *género* (50% mujeres, 50% hombres) y *estado de salud* (250 personas enfermas o discapacitadas, 50 personas sanas).

Una vez creado el cuestionario, los participantes deben responderlo individualmente, si sus capacidades lo permiten, de lo contrario puede hacerse mediante una entrevista. Además, el tiempo de referencia debe ser de dos a cuatro semanas, según sea la condición que se quiere evaluar (por ejemplo 4 semanas para enfermedades crónicas).

La puntuación de los cuestionarios debe escalonarse en una dirección positiva (por ejemplo puntuaciones más altas denotan mejor calidad de vida). El puntaje medio de los ítems se usa para calcular el total de cada dominio al que pertenecen, y el puntaje de cada dominio se multiplica por 4 para que estos sean comparables con los puntajes obtenidos en el WHOQOL-100. Por último se transforma el puntaje bruto a una escala de 0 a 100 (**Anexos 1 y 2**).

El Cuestionario General de Calidad de Vida de la OMS puede ser utilizado como una guía para desarrollar otras escalas, ya seas estas generales o específicas (**Anexo 3**) (Harper et al, 1996).

CUESTIONARIOS DE CALIDAD DE VIDA EN ENFERMEDAD DE PARKINSON

La Enfermedad de Parkinson (EP) tiene severas consecuencias negativas en la calidad de vida de los pacientes y sus cuidadores. Con frecuencia estos reportan un importante impacto en su vida diaria, con afectación de los dominios **físico, mental y social**. La evaluación de la calidad de vida en quienes padecen esta enfermedad ha tomado importancia en los últimos años, por lo que se han desarrollado distintos instrumentos y cuestionarios para su valoración. Es importante que se utilicen estas escalas de forma regular para determinar el grado de deterioro de la condición de los pacientes y así darles un manejo más apropiado, según el o los dominios que se encuentren mayormente afectados, tomando en cuenta el espectro de síntomas motores y no motores que caracterizan a la enfermedad.

En la actualidad existen decenas de instrumentos genéricos para la valoración de las enfermedades, siendo el **Cuestionario de Salud SF-36** el más utilizado; éste incluye principalmente aspectos sobre la salud física y mental de las personas. Para evaluar a los pacientes con EP se cuenta con cuestionarios específicos, de los cuales el **PDQ-39**, el **PDQ-8**, el **PDQL** y el **PDQUALIF** son los más ampliamente utilizados. Estos agrupan los síntomas en distintos dominios, como por ejemplo el *funcionamiento físico*, el *bienestar emocional* y las *actividades sociales*. Su estimación provee información importante que permite determinar la eficacia de las intervenciones médicas (**Tabla 9**).

En general, los cuestionarios específicos de calidad de vida en EP están destinados a evaluar la perspectiva de los pacientes con respecto a su enfermedad, y están diseñados para que sean ellos mismos quienes los completen. Sus perspectivas deben ser tomadas en cuentas por los médicos a la hora de hacer modificaciones al tratamiento; además, los resultados permiten ampliar aún más las posibilidades terapéuticas, por ejemplo con terapia de lenguaje, física y ocupacional, trabajo social y salud mental (Stocchi et al, 2014).

Guyatt, Kirshner y Juniper emitieron los criterios que deben contemplar los cuestionarios de calidad de vida, con el fin de ser aplicables a una enfermedad o condición específica, estos son: 1) *los ítems deben reflejar las áreas de funcionamiento importantes para los pacientes*, 2) *se deben medir tanto aspectos físicos como emocionales*, 3) *los resultados deben ser sometidos al análisis estadístico*, 4) *el cuestionario debe ser válido* y 5) *el cuestionario debe ser relativamente corto y simple* (De Boer et al, 1996).

Tabla 9. Escalas de calidad de vida para la evaluación de la Enfermedad de Parkinson.

Acrónimo	Título Completo	Tipo
SF-36	36-item Short-Form Health Survey (with physical and mental component scales)	Genérico
EQ-5D	European Quality of Life (EuroQoL) 5-dimension questionnaire	Genérico
NHP	Nottingham Health Profile	Genérico
SIP	Sickness Impact Profile	Genérico
PDQ-39	39-item Parkinson's Disease Questionnaire	Específico
PDQ-8	8-item Parkinson's Disease Questionnaire (short form)	Específico
PDQL	Parkinson's Disease Quality of Life questionnaire	Específico
PIMS	Parkinson's Impact Scale	Específico
SCOPA-PS	Scales for Outcomes in Parkinson's Disease – Psychosocial	Específico
PDQUALIF	Parkinson's Disease Quality of Life scale	Específico

Adaptado de Stocchi et al, 2014.

CUESTIONARIO DE 39 ÍTEMS SOBRE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON - PDQ-39

Antes de la creación de este cuestionario, los pacientes con EP eran evaluados con escalas clínicas que examinaban solamente el funcionamiento físico y mental, y eran completados por el equipo médico, por lo que no proveían información detallada sobre el impacto de la enfermedad desde la experiencia subjetiva del paciente (Martínez et al, 1998).

El primer cuestionario para evaluar la calidad de vida de los pacientes con EP fue desarrollado en 1995 por Peto, Jenkinson, Fitzpatrick y Greenhall, de la Unidad de Investigación en Servicios de la Salud, de la Universidad de Oxford. En este trabajo desarrollaron y validaron el cuestionario, evaluando 39 ítems sobre el estado de salud en este grupo de pacientes. Previo a este trabajo no existían escalas para evaluar el impacto de la enfermedad en cada individuo que la padece. Las escalas previamente existentes eran genéricas y dejaban por fuera muchos de los aspectos propios o específicos de la enfermedad. El cuestionario final se denominó **PDQ-39**.

Peto et al utilizaron una estrategia de tres etapas para poder desarrollar y probar el cuestionario. Cada etapa de trabajo se describe a continuación.

En la **Etapa I** 20 pacientes con EP fueron entrevistados, y se les pidió que describieran las áreas de su vida que consideraban mayormente afectadas por la enfermedad. Con la información recolectada se generó una serie de 65 preguntas sobre las áreas de la vida que se consideraron más impactadas en el último mes. Cada pregunta tenía cuatro opciones de respuesta, a las que se asignó un valor numérico del 0 al 4, siendo éstas ordenadas de la siguiente forma: nunca (0), ocasionalmente (1), algunas veces (2), frecuentemente (3), siempre (4).

El cuestionario conformado por estas 65 preguntas fue enviado por correo a otros 21 pacientes con diagnóstico de Parkinson, obteniendo una tasa de respuesta del 100%.

La **Etapa II** consistió en reducir el número de preguntas y generar una escala. Inicialmente se reclutó a un total de 7 centros médicos que brindaban atención a pacientes con EP en Inglaterra, así se pudo enviar el cuestionario a un mayor número de personas, en total 454. De estos, respondieron 359 pacientes, para una tasa de respuesta del 82%. La mediana de edad fue de 71.4 años, con un rango entre los 52 y los 89 años. De estos 57.4% eran hombres y 42.6% eran mujeres. La mediana de años desde el diagnóstico fue de 9.4.

Para comprobar la validez de la escala preliminar, se realizó un análisis de factores y se determinó la dimensión de cada uno de los 65 ítems. Sólo los factores que alcanzaron un valor propio mayor a 1 fueron conservados, los demás fueron omitidos o desechados. De esta forma se generaron 10 factores que comprendían 50 preguntas. Posteriormente se revisó que no hubiera redundancia entre ítems o superposición entre factores. El proceso final generó un conjunto de 39 preguntas, distribuidas en 8 áreas específicas: *movilidad, actividades de la vida diaria, bienestar emocional, estigma, red de apoyo, esfera cognitiva, comunicación y malestar corporal*.

Cada escala se transformó para entrar en un rango de 0 (mejor puntaje) a 100 (peor puntaje) y se calculaba de la siguiente forma: puntaje de la escala es igual al total de los puntajes brutos de cada ítem en la escala dividido por el puntaje bruto máximo posible de todos los ítems en la escala multiplicado por 100.

Una vez reducido el cuestionario a 39 ítems se pasó a la **Etapa III**. Para este proceso se reclutaron 5 centros médicos de Inglaterra que no habían participado en la etapa anterior, y la encuesta fue enviada a 405 pacientes. De estos, solamente 227 respondieron (57.6%). La mediana de edad fue 70.3 años, con

rango entre 41 y 88 años, de los cuales 57.4% eran hombres y 42.6% eran mujeres. La mediana de años desde el diagnóstico fue de 8.6.

En esta ocasión se adjuntó el SF-36, para correlacionar ítems específicos de ésta con la PDQ-39, y examinar así la construcción de la nueva escala. Los ítems que mayor correlación tuvieron fueron *función física (SF-36) con movilidad (PDQ-39)*, *limitaciones de rol debido a problemas físicos (SF-36) con actividades de la vida diaria (PDQ-39)*, *salud mental (SF-36) con bienestar emocional (PDQ-39)*, *función social (SF-36) con red de apoyo (PDQ-39)*, y *dolor (SF-36) con malestar corporal (PDQ-39)*.

Además se envió una segunda copia de la PDQ-39 y se solicitó a los pacientes responderla tres días después de haber llenado la primera. En esta segunda encuesta participaron 167 personas.

Los datos obtenidos en esta etapa permitieron evaluar y re-evaluar la fiabilidad del cuestionario. A estos 39 ítems se les hizo también un análisis confirmatorio de factores y se obtuvieron resultados muy similares a los previos, lo que permitió desarrollar el cuestionario final, conformado por las mismas 39 preguntas y 8 áreas (**Tabla 10**) (Peto et al, 1995).

Tabla 10. Dominios que conforman el PDQ-39.

DOMINIOS	No. de Ítems
Movilidad	10
Actividades de la vida diaria	6
Bienestar emocional	6
Estigma	4
Red de apoyo social	3
Cognición	4
Comunicación	3
Malestar corporal	3

Adaptado de Jenkinson et al, 1996.

Una importante anotación de Peto et al es que, aunque los pacientes ya muestren cierto grado de compromiso cognitivo, siempre están conscientes de su enfermedad y pueden emitir un juicio altamente confiable sobre su condición, por ende son capaces de responder este y otros cuestionarios de calidad de vida. Martínez et al agregaron que si un paciente tenía algún impedimento físico para completar el cuestionario (impedimento visual, amputación, entre otros), una persona *neutral* podía ayudarles en dicha tarea (no un familiar, médico o personal de salud) (Peto et al, 1995).

La versión en español del PDQ-39 (**Tabla 11**) fue validada en 1998 por Martínez et al, del Departamento de Neurología del Hospital Universitario de Getafe en Madrid. Se seleccionó un grupo de 103 pacientes

con EP idiopática para que respondieran el PDQ-39 traducido al español, además fueron evaluados clínicamente utilizando distintas escalas, entre ellas la Escala de Hoehn y Yahr y la Escala Unificada de Calificación en Enfermedad de Parkinson Versión 3.0 (UPDRS). La aplicación de las escalas de índole clínico se realizó con el fin de determinar la correlación de sus resultados con lo respondido por los pacientes, según las áreas que se evalúan en el PDQ-39. Los españoles encontraron importante correlación entre tres dimensiones del PDQ-39 y las otras escalas evaluadas, estas fueron *movilidad, actividades de la vida diaria y comunicación*. Los resultados finales fueron muy similares a los obtenidos por Peto et al en el trabajo original. La versión española no fue comparada con el Cuestionario de Encuesta en Salud SF-36 (Martínez et al, 1998).

Adicionalmente, Martínez et al recolectaron datos propios de los participantes en el estudio, como edad, género, duración de la enfermedad y tratamiento, de esta forma concluyeron que estadísticamente las características demográficas de estos pacientes no difieren de las de los pacientes de Peto y colegas.

Tabla 11. Cuestionario de Calidad de Vida en Enfermedad de Parkinson PDQ-39, versión en español.

Señale con qué frecuencia ha presentado, como consecuencia de la enfermedad de Parkinson y durante el último mes, las siguientes situaciones.

	NUNCA	OCASIONALMENTE	ALGUNAS VECES	FRECUENTE MENTE	SIEMPRE
1. Dificultad para realizar las actividades de ocio que le gustaría hacer.	0	1	2	3	4
2. Dificultad para realizar tareas de la casa (por ejemplo, efectuar reparaciones, cocinar, ordenar cosas, decorar, limpieza, etc.).	0	1	2	3	4
3. Dificultad para cargar con paquetes o las bolsas de la compra.	0	1	2	3	4
4. Problemas para caminar una distancia de unos 750 metros.	0	1	2	3	4
5. Problemas para caminar unos 100 metros.	0	1	2	3	4
6. Problemas para dar una vuelta alrededor de casa con tanta facilidad como le gustaría.	0	1	2	3	4
7. Problemas para moverse en sitios públicos.	0	1	2	3	4
8. Necesidad de que alguien le acompañara cuando salía a la calle.	0	1	2	3	4
9. Sensación de miedo o preocupación por si se caía en público.	0	1	2	3	4
10. Permanecer confinado en casa más	0	1	2	3	4

Continuación de la **Tabla 11.**

tiempo del que usted desearía.					
11. Dificultades para su aseo personal.	0	1	2	3	4
12. Dificultades para vestirse solo.	0	1	2	3	4
13. Problemas para abotonarse la ropa o atarse los cordones de los zapatos.	0	1	2	3	4
14. Problemas para escribir con claridad.	0	1	2	3	4
15. Dificultad para cortar los alimentos.	0	1	2	3	4
16. Dificultades para sostener un vaso o una taza sin derramar el contenido.	0	1	2	3	4
17. Sensación de depresión.	0	1	2	3	4
18. Sensación soledad y aislamiento.	0	1	2	3	4
19. Sensación de estar lloroso o con ganas de llorar.	0	1	2	3	4
20. Sensación de enfado o amargura.	0	1	2	3	4
21. Sensación de ansiedad o nerviosismo.	0	1	2	3	4
22. Preocupación acerca de su futuro.	0	1	2	3	4
23. Tendencia a ocultar su Enfermedad de Parkinson a la gente.	0	1	2	3	4
24. Evitar situaciones que impliquen comer o beber en público.	0	1	2	3	4
25. Sentimiento de vergüenza en público debido a tener la Enfermedad de Parkinson.	0	1	2	3	4
26. Sentimiento de preocupación por la reacción de otras personas hacia usted.	0	1	2	3	4
27. Problemas en las relaciones personales con las personas íntimas.	0	1	2	3	4
28. No ha recibido apoyo de su esposo/a o pareja de la manera que usted necesitaba.	0	1	2	3	4
29. No ha recibido apoyo de sus familiares o amigos íntimos de la manera que usted necesitaba.	0	1	2	3	4
30. Quedarse inesperadamente dormido durante el día.	0	1	2	3	4
31. Problemas para concentrarse; por ejemplo, cuando lee o ve la televisión.	0	1	2	3	4
32. Sensación de que su memoria funciona mal.	0	1	2	3	4
33. Alucinaciones o pesadillas inquietantes.	0	1	2	3	4
34. Dificultad al hablar.	0	1	2	3	4
35. Incapacidad para comunicarse adecuadamente con la gente.	0	1	2	3	4
36. Sensación de que la gente le ignora.	0	1	2	3	4
37. Calambres musculares o espasmos dolorosos.	0	1	2	3	4
38. Molestias o dolores en las articulaciones o en el cuerpo.	0	1	2	3	4
39. Sensaciones desagradables de calor	0	1	2	3	4

Continuación de la **Tabla 11**.

o frío.					
---------	--	--	--	--	--

RESULTADO TOTAL:

Adaptado de Martínez et al, 1998.

CUESTIONARIO DE CALIDAD DE VIDA EN ENFERMEDAD DE PARKINSON - PDQL

En 1996, De Boer, Wijker, Speelman y de Haes, del Departamento de Neurología de la Universidad de Ámsterdam, crearon el cuestionario de denominado **PDQL**, para evaluar la calidad de vida de los pacientes con EP. Para esto generaron un grupo de ítems basados en su experiencia trabajando con pacientes con Parkinson, que luego fueron presentados a algunos de sus pacientes y depurados. El trabajo consistió en tres etapas: *selección y reducción de ítems, comprobación de la fiabilidad del cuestionario y validación*.

En la **Fase I** se entrevistó de forma consecutiva a cuatro pacientes con el diagnóstico de EP, para conocer los aspectos relevantes de su enfermedad. Con la información recabada se generó un grupo de ítems, además se agregaron algunos otros basados en la experiencia de los autores. Posteriormente se depuró y se redujo la lista, resultando un cuestionario de 73 preguntas. Estas preguntas les fueron presentadas a trece pacientes adicionales y se les pidió que escogieran los ítems que más problemas les habían provocado en los últimos tres meses. Adicionalmente se les indicó que clasificaran cada ítem en orden de importancia, usando la escala de 5 puntos de Likert, que va de “*no muy importante*” a “*extremadamente importante*”. Por último, los ítems catalogados como más frecuentes y más importantes fueron incluidos en el cuestionario final.

La **Fase II** consistió en probar la escala, para lo cual les fue enviada a 529 pacientes; de estos, 384 cumplieron con todos los requisitos (tasa de respuesta del 76.4%) y sus cuestionarios pudieron ser utilizados para hacer el análisis. En la encuesta se incluyeron datos demográficos de edad, género y otras variables, además de datos relacionados a la enfermedad como tiempo de evolución, severidad (según la Escala de Actividades de la Vida Diaria Schwab y England) y tratamiento. Con el fin de evaluar el funcionamiento físico, emocional y social, se les solicitó a los pacientes que completaran el instrumento genérico **MOS-24** (Medical Outcome Studies-24). Adicionalmente se valoró el estado de ánimo y depresión de los pacientes mediante el **CES-D** (Center for Epidemiologic Studies-Depression). De esta forma se comprobó la fiabilidad de la nueva escala.

Para la validación del cuestionario (**Fase III**) se hizo un análisis de factores mediante los procesos de discriminación y convergencia (De Boer et al, 1996).

Serrano-Dueñas y colaboradores validaron la escala y la tradujeron al español en el año 2004 (**Tabla 12**) (Serrano-Dueñas et al, 2004).

Tabla 12. Cuestionario de Calidad de Vida en Enfermedad de Parkinson PDQL, versión en español.

En los **últimos tres meses**, con qué frecuencia ha tenido estos problemas:

Dom			SIEMPR E	CASI SIEMPR E	ALGUN AS VECES	CASI NUNCA	NUNCA
P	1	Rigidez	1	2	3	4	5
P	2	Sentirse tenso	1	2	3	4	5
P	3	Temblor en las manos	1	2	3	4	5
P	4	Torpeza	1	2	3	4	5
P	5	Marcha arrastrada	1	2	3	4	5
P	6	Dificultad para girar mientras camina	1	2	3	4	5
P	7	Dificultad para escribir	1	2	3	4	5
P	8	Episodios de "on" y "off"	1	2	3	4	5
P	9	Dificultad para hablar	1	2	3	4	5
P	10	Babeo	1	2	3	4	5
P	11	Dificultad para sentarse quieto por largo tiempo	1	2	3	4	5
P	12	Dificultad para levantarse de una silla	1	2	3	4	5
P	13	Movimientos repentinos extremos	1	2	3	4	5
P	14	Dificultad para girar en la cama	1	2	3	4	5
Sis	15	Sentirse mal en general	1	2	3	4	5
Sis	16	Sentirse fatigado o sin energía	1	2	3	4	5
Sis	17	Sensación de agotamiento extremo	1	2	3	4	5
Sis	18	Dificultad para tener sueño reparador	1	2	3	4	5
Sis	19	Dificultad para caminar	1	2	3	4	5
Sis	20	Urgencia o incontinencia urinaria	1	2	3	4	5
Sis	21	Constipación	1	2	3	4	5
Soc	22	Incapacidad para realizar pasatiempos	1	2	3	4	5
Soc	23	Dificultad para hacer deporte o actividades de ocio	1	2	3	4	5
Soc	24	Cancelar actividades sociales por su enfermedad	1	2	3	4	5
Soc	25	No poder ir de vacaciones por su enfermedad	1	2	3	4	5
Soc	26	Dificultad para escribir su firma en público	1	2	3	4	5
Soc	27	Dificultades con el transporte	1	2	3	4	5
Soc	28	Dificultad para las relaciones sexuales	1	2	3	4	5
E	29	Sentirse inseguro por sus limitaciones físicas	1	2	3	4	5
E	30	Sentirse avergonzado por su enfermedad	1	2	3	4	5
E	31	Miedo a que su enfermedad progrese	1	2	3	4	5
E	32	Sentirse inseguro ante los demás	1	2	3	4	5
E	33	Dificultad para aceptar su enfermedad	1	2	3	4	5
E	34	Sentirse deprimido o desanimado	1	2	3	4	5
E	35	Dificultad para concentrarse	1	2	3	4	5
E	36	Problemas de memoria y olvidos	1	2	3	4	5

Continuación de la **Tabla 12**.

E	37	Preocupación por una operación relacionada con su enfermedad	1	2	3	4	5
---	----	--	---	---	---	---	---

Dom: dominio. P: Síntomas de Parkinson. Si: Síntomas sistémicos. Soc: Funcionamiento social. E: Funcionamiento emocional.

Adaptado de Serrano-Dueñas et al, 2004.

CUESTIONARIO DE 8 ÍTEMS SOBRE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON - PDQ-8

Este cuestionario es la versión acortada del **PDQ-39**, y fue creado por los mismos autores; en esta ocasión el grupo fue liderado por Jenkinson. Para lograr esto sometieron la escala original a un método de reducción de dominios usando el análisis factorial de orden superior, desarrollado por Ware, Kosinski y Keller en 1994. Utilizando este proceso se pudo crear un índice único general que se llamó *Índice Resumido de la Enfermedad de Parkinson (PDQ-39SI)*, a partir de los 8 dominios que conforman el cuestionario original. El proceso consiste en escoger un ítem de cada dominio que más fuertemente correlacione con el grupo al que pertenece, quedando así 8 preguntas finales; esta nueva escala se denominó **PDQ-8**. Una vez establecidos los nuevos ítems, la escala fue evaluada para validar sus criterios y construcción, comparándola con el PDQ-39SI, la escala de Hoehn y Yahr, y la Escala de Columbia (que valora los signos clínicos de la EP).

El resultado obtenido fue satisfactorio y se concluyó que el PDQ-8 es un cuestionario confiable para evaluar el impacto general de la enfermedad en la calidad de vida de los pacientes (Jenkinson et al, 1996).

Martínez y colaboradores validaron y tradujeron el cuestionario al español en el 2002 (**Tabla 13**) (Martínez et al, 2002).

Tabla 13. Cuestionario de Calidad de Vida en Enfermedad de Parkinson PDQ-8, versión en español.

Muchas personas con Enfermedad de Parkinson reportan problemas de vez en cuando. Estamos interesados en saber cómo ha estado su salud general en las últimas cuatro semanas.

Por favor complete esta fórmula marcando una X en cada casilla.

	<i>Debido a la Enfermedad de Parkinson, en las últimas 4 semanas usted ha tenido...</i>	NUNCA	OCASIONAL MENTE	A VECES	FRECIENTE MENTE	SIEMPRE O NO PUEDO DEL TODO
1	Dificultad para llegar a lugares públicos					
2	Dificultad para vestirse					
3	Depresión					
4	Problemas con las relaciones cercanas					
5	Problemas de concentración					

Continuación de la **Tabla 13**.

6	Dificultad para comunicarse adecuadamente				
7	Calambres musculares y dolor				
8	Vergüenza por padecer Parkinson				

Adaptado de Martínez et al, 2002.

ESCALA DE CALIDAD DE VIDA EN ENFERMEDAD DE PARKINSON – PDQUALIF

En el 2003, un equipo de la Universidad de California liderado por Welsh, desarrolló un test psicométrico para evaluar la calidad de vida de los pacientes con EP. Este consta de 33 preguntas agrupadas en 7 dominios: *función y rol social, autoimagen y sexualidad, sueño, panorama futuro, funcionalidad física, independencia y función urinaria*, además un ítem global sobre calidad de vida asociada a la salud.

El **primer paso** consistió en reclutar a 55 pacientes, 28 conyugues de pacientes y 6 profesionales de salud que atienden esta patología, y se les hizo la pregunta abierta ¿Cómo cambia o afecta la Enfermedad de Parkinson su calidad de vida? La información recolectada se sometió a una técnica de análisis de contenidos, lo que permitió reducir a 73 los ítems; a su vez, estos fueron agrupados en los dominios de *salud general, funcionamiento personal, bienestar o malestar psicológico y funcionamiento y rol social*. Tres profesionales en trastornos del movimiento calificaron los ítems en una escala de 0 a 3 para determinar su relevancia, claridad y consistencia; se seleccionaron los 32 ítems que tuvieron las calificaciones más altas para incluidos en el instrumento, y se agregó un ítem adicional sobre calidad de vida global, para completar la escala. Por último, a cada pregunta se le asignó un puntaje de 0 a 5. Diez pacientes y seis neurólogos revisaron la escala para determinar su validez (**Tabla 14**) (Welsh et al, 2003).

Tabla 14. Escala de Calidad de Vida en Enfermedad de Parkinson PDQUALIF

Por favor marque la casilla con la respuesta que mejor describa su situación personal.

EJEMPLO: Normalmente me ejercito...				
Nunca	Rara vez	A veces	Ocasionalmente	Siempre

1. Los cambios de posición me causan mareos de estar acostado a sentarme o de sentarme a ponerme de pie...				
Nunca	Rara vez	A veces	Ocasionalmente	Siempre
2. Cuando camino tengo problemas para mantener el equilibrio...				
Nunca	Rara vez	A veces	Ocasionalmente	Siempre
3. Cuando como o bebo tengo dificultad para tragar...				
Nunca	Rara vez	A veces	Frecuentemente	Siempre
4. Los síntomas de la enfermedad afectan mi habilidad para comunicarme con las personas...				
Nunca	Rara vez	A veces	Frecuentemente	Siempre
5. La necesidad de ir al baño me despierta en las noches...				
Nunca	Rara vez	A veces	Frecuentemente	Siempre

Continuación de la **Tabla 14.**

6. Los síntomas de la enfermedad afectan mi capacidad para demostrar afecto íntimo o sexual...				
Nunca	Rara vez	A veces	Frecuentemente	Siempre
7. Tengo dolor, sensación quemante, frío o entumecimiento en mis manos/pies...				
Nunca	Rara vez	A veces	Frecuentemente	Siempre
8. Tengo dificultad con el control de la vejiga (frecuencia, urgencia, inhabilidad)...				
Nunca	Rara vez	A veces	Frecuentemente	Siempre
9. La constipación es un problema...				
Nunca	Rara vez	A veces	Frecuentemente	Siempre
10. Los síntomas de la enfermedad hacen que no me pueda dormir o despertarme...				
Nunca	Rara vez	A veces	Frecuentemente	Siempre
11. Tengo problemas para permanecer dormido...				
Nunca	Rara vez	A veces	Frecuentemente	Siempre
12. Los síntomas de la enfermedad hacen que me cueste tener un panorama positivo...				
Siempre	Frecuentemente	A veces	Rara vez	Nunca
13. Los síntomas de la enfermedad hacen que me sienta como una carga para los demás...				
Nunca	Rara vez	A veces	Frecuentemente	Siempre
14. Los síntomas de la enfermedad afectan mi vida social...				
Nunca	Rara vez	A veces	Frecuentemente	Siempre
15. Me preocupa lo que pueda traer el futuro...				
Siempre	Frecuentemente	A veces	Rara vez	Nunca
16. Me cuesta pedir ayuda a los demás...				
Siempre	Frecuentemente	A veces	Rara vez	Nunca
17. Mantener mi independencia es importante para mí...				
Nunca	Rara vez	A veces	Frecuentemente	Siempre
18. Se me ha dificultado ajustarme a los cambios de mi cuerpo...				
Mucho	Moderadamente	Algo	Poco	Del todo no
19. Los síntomas de la enfermedad NO afectan mi vida social...				
Muy de acuerdo	Algo de acuerdo	De acuerdo	Algo en desacuerdo	Muy en desacuerdo
20. Viajar sigue siendo una parte importante de mis actividades de ocio...				
Muy de acuerdo	Algo de acuerdo	De acuerdo	Algo en desacuerdo	Muy en desacuerdo
21. Los síntomas de la enfermedad han afectado mi rol familiar y relaciones...				
Muy de acuerdo	Algo de acuerdo	De acuerdo	Algo en desacuerdo	Muy en desacuerdo
22. Los síntomas de la enfermedad hacen que me mantenga alejado de reuniones sociales...				
Muy de acuerdo	Algo de acuerdo	De acuerdo	Algo en desacuerdo	Muy en desacuerdo
23. La visión sobre mí de mi esposo(a)/hijos/amigos ha cambiado a causa de la enfermedad...				
Muy de acuerdo	Algo de acuerdo	De acuerdo	Algo en desacuerdo	Muy en desacuerdo
24. Me siento menos deseado sexualmente a causa de la enfermedad...				
Muy de acuerdo	Algo de acuerdo	De acuerdo	Algo en desacuerdo	Muy en desacuerdo

EN LOS ÚLTIMOS 7 DÍAS...

25. He sido independiente en mi higiene y cuidado personal...				
Todos los días	5-6 días	3-4 días	1-2 días	Nunca
26. Soy independiente al preparar y consumir mis alimentos...				
Todos los días	5-6 días	3-4 días	1-2 días	Nunca
27. La comunicación escrita o verbal es un problema para mí...				
Nunca	Rara vez	A veces	Frecuentemente	Siempre
28. La fatiga es un problema y me dificulta participar en ciertas actividades...				
Siempre	Frecuentemente	A veces	Rara vez	Nunca
29. La enfermedad me impide realizar las tareas de la casa que me corresponden...				

Continuación de la **Tabla 14**.

Siempre	Frecuentemente	A veces	Rara vez	Nunca
30. Los síntomas nocturnos me impiden dormir con mi esposo(a)...				
Todos los días	5-6 días	3-4 días	1-2 días	Nunca
31. Los síntomas de la enfermedad no me permiten conducir mi auto...				
No aplica	Rara vez	A veces	Frecuentemente	Constantemente
32. La enfermedad ha generado problemas económicos para mi familia...				
No aplica	No es problema	A veces	Frecuentemente	Constantemente
33. Comparado con hace 6 meses, mis síntomas actualmente son...				
Mucho mejor	Algo mejor	Parecidos	Algo peor	Mucho peor

Adaptado de Welsh et al, 2003.

Como **segundo paso** se reclutó a un total de 233 pacientes con diagnóstico confirmado de EP, valorados en 13 diferentes clínicas de trastornos de movimiento de Estados Unidos y Canadá; se excluyeron aquellos pacientes con historia o datos de deterioro cognitivo. Una vez escogida la muestra, se les solicitó llenar un consentimiento informado y posteriormente completaran el cuestionario. Un segundo grupo de 55 pacientes valorados en 5 diferentes centros completó el cuestionario dos semanas después del primer grupo, esto con el fin de recolectar datos de fiabilidad del instrumento. Ambos grupos proveyeron información demográfica y además completaron otras escalas genéricas de calidad de vida, como la **SF-36** y el *Perfil de Impacto de las Enfermedades (SIP)*. Adicional al cuestionario, los participantes fueron evaluados con la *Escala de Hoehn y Yahr (HY)* para determinar el estadio de la enfermedad, la *Escala de Clasificación Unificada de Enfermedad de Parkinson (UPDRS)* para evaluar discapacidad e impedimentos. Comparando los resultados del cuestionario con el estado clínico de cada paciente se pudo validar la construcción y estructura del instrumento.

El **último paso** consistió en validar, mediante análisis estadísticos, la nueva escala (Welsh et al, 2003).

PARTE III

CUESTIONARIO COSTARRICENSE DE CALIDAD DE VIDA EN ENFERMEDAD DE PARKINSON

JUSTIFICACIÓN

En la actualidad no existe un método a nivel nacional que permita evaluar la calidad de vida de los pacientes con Enfermedad de Parkinson (EP). Al tratarse de una enfermedad altamente prevalente en nuestro medio, que afecta a un grupo de la población que aún es laboralmente activo, es necesario diseñar un instrumento para evaluar su calidad de vida. A mediano plazo, este instrumento podrá ser de utilidad para evaluar los distintos aspectos que afectan a estos pacientes, con la finalidad de tomar medidas terapéuticas y de otras índoles, que incidan de forma positiva en su calidad de vida.

OBJETIVO GENERAL

Diseñar y validar un cuestionario para evaluar la calidad de vida de los pacientes con EP en Costa Rica.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Desarrollar un cuestionario con 15 preguntas sobre calidad de vida específico para EP.
2. Crear una lista de pacientes con el diagnóstico de la enfermedad, para que completen el cuestionario.
3. Identificar las áreas de la vida diaria que están mayormente afectadas en estos pacientes.
4. Validar la escala para su uso en las consultas de Neurología a nivel nacional.

METODOLOGÍA

El diseño del cuestionario de calidad de vida, denominado “*Cuestionario Costarricense de Calidad de Vida en Enfermedad de Parkinson (QCEP-15)*”, se hizo siguiendo las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre el desarrollo de este tipo de escalas, y basado en instrumentos ya existentes como PDQ-39, PDQL y PDQUALIF. Las preguntas fueron distribuidas en 4 dominios específicos para la EP, y se redactaron para la fácil comprensión de los participantes. Cada pregunta consta de cuatro opciones con valor de 0 a 4. Los dominios comprenden las áreas de **síntomas motores**, **síntomas no motores**, **estado mental y cognitivo**, y **entorno familiar y social** (Tabla 15).

La escogencia de estos dominios se basa en el estudio de Torrealba y colegas del 2017, en el cual se describieron los principales síntomas que llevaron a los pacientes a consultar y los signos más

prominentes encontrados en la exploración física de los mismos. El **Tabla 16** muestra los signos y síntomas por dominio. El dominio correspondiente a entorno familiar y social se añadió considerando que muchos de los pacientes presentan dificultades en esa área.

Tabla 15. Cuestionario Costarricense de Calidad De Vida en Enfermedad De Parkinson QCEP-15.

En las últimas 4 semanas, con qué frecuencia a experimentado lo siguiente...

	NUNCA	OCASIONALM ENTE	ALGUNAS VECES	FRECUENTEM ENTE	SIEMPRE
1. Dificultad para realizar las actividades de ocio que le gustaría hacer.	0	1	2	3	4
2. Dificultad para realizar tareas de la casa (por ejemplo, efectuar reparaciones, cocinar, ordenar cosas, decorar, limpiar, etc.).	0	1	2	3	4
3. Problemas para caminar una distancia de unos 500 metros.	0	1	2	3	4
4. Problemas para dar una vuelta alrededor de casa con tanta facilidad como le gustaría.	0	1	2	3	4
5. Necesidad de que alguien le acompañara cuando salía a la calle.	0	1	2	3	4
6. Sensación de miedo o preocupación de caerse, o tiene caídas.	0	1	2	3	4
7. Dificultades para su aseo personal o vestirse.	0	1	2	3	4
8. Dificultades para alimentarse, sostener un vaso o una taza sin derramar el contenido.	0	1	2	3	4
9. Sensación de depresión, ganas de llorar, enojo, ansiedad o nerviosismo.	0	1	2	3	4
10. Sensación soledad y aislamiento.	0	1	2	3	4
11. Sentimiento de vergüenza en público debido a tener la Enfermedad de Parkinson.	0	1	2	3	4
12. Problemas para concentrarse o sensación de que su memoria funciona mal.	0	1	2	3	4
13. Dificultad para conciliar el sueño, despertar frecuente durante la noche, o sueño no	0	1	2	3	4

Continuación de la **Tabla 15**.

reparador.					
14. Alucinaciones o pesadillas inquietantes.	0	1	2	3	4
15. Molestias o dolores en las articulaciones o en el cuerpo, calambre.	0	1	2	3	4

Tabla 16. Dominios del QCEP-15.

DOMINIO	SIGNOS Y SÍNTOMAS
Síntomas motores	<ul style="list-style-type: none"> • Bradicinesia. • Rigidez. • Inestabilidad postural. • Tremor. • Distonía. • Disfagia. • Ataxia. • Mano alienígena.
Síntomas no motores	<ul style="list-style-type: none"> • Dolor. • Ortostatismo y síncope. • Caídas. • Trastorno olfatorio. • Estreñimiento. • Retención urinaria. • Trastornos del sueño.
Estado mental y cognitivo	<ul style="list-style-type: none"> • Alucinaciones. • Deterioro cognitivo. • Trastornos del afecto.
Entorno familiar y social	<ul style="list-style-type: none"> • Dependencia. • Desempleo. • Ocio. • Aislamiento.

Adaptado y modificado de Torrealba et al, 2017.

Como meta se quiere recolectar una muestra significativa de al menos 103 pacientes con EP; la recolección se hará mediante la captura de nombre y dos apellidos, cédula y número de teléfono de los pacientes, en la consulta externa de Neurología del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia (HCG). Para esto se diseñó una hoja de recolección de pacientes (**Anexo 4**). Inicialmente se espera crear una lista con al menos el doble de los pacientes que participarán, previendo que algunos de los reclutados en esta etapa no cumplirán con los criterios de inclusión, se retirarán, fallecerán o no será posible localizarlos para aplicarles el cuestionario.

Los criterios de inclusión son tener el diagnóstico de EP, ser mayor de 18 años y tener la capacidad de responder el cuestionario por cuenta propia o con ayuda mínima, además los participantes deben hablar

español, pues es el idioma en que se redactó el instrumento. Los pacientes con parkinsonismos atípicos, barrera de idioma y demencia ya establecida serán excluidos del estudio. Aquellos pacientes con deterioro cognitivo leve podrán responder el cuestionario, pues se considera que aún tienen la capacidad de percibir la enfermedad y el impacto que ésta tiene sobre su calidad de vida. Asimismo, los pacientes con impedimentos físicos o muy discapacitados desde el punto de vista motor podrán ser ayudados a responder las preguntas (**Tabla 17**).

Tabla 17. Criterios de Inclusión y Exclusión.

<p>CRITERIOS DE INCLUSIÓN.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diagnóstico confirmado de Enfermedad de Parkinson. • Mayores de 18 años. • Hablar español. • Puede incluirse pacientes con deterioro cognitivo leve. • Puede incluirse pacientes con impedimentos físicos o discapacidad motora.
<p>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Parkinsonismo atípico o diagnóstico no confirmado de Enfermedad de Parkinson. • Menores de 18 años. • Barrera de idioma. • Pacientes que se nieguen a firmar el consentimiento informado. • Síndrome demencial.

Una vez escogidos los pacientes, se les entregará una Carta de Consentimiento Informado que deberán leer y firmar, si están de acuerdo en participar del estudio (**Anexo 5**).

La aplicación del cuestionario podrá realizarse de forma presencial o bien por vía telefónica, en cuyo caso los médicos examinadores leerán cada pregunta y marcarán la respuesta escogida por los pacientes. Los resultados obtenidos serán analizados para determinar las áreas de la vida que están más ampliamente impactadas por la enfermedad.

La evaluación de la validación interna del instrumento se realizará con el *análisis estadístico de alfa de Cronbach* para definir consistencia interna (correlación inter-ítem e intra-ítem), con evaluación de un test de sedimentación, posteriormente un análisis factorial exploratorio de los ítems y evaluación de *test de rotación Varimax*.

El Protocolo de Investigación será sometido a revisión por parte del Comité Ético Científico del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia para su aprobación (**Anexo 6**).

RESULTADOS

Se espera poder obtener una buena muestra y validar el cuestionario para eventualmente utilizarlo en la valoración periódica de los pacientes con EP, de manera que puedan identificarse las áreas de la vida que más se ven impactadas por su condición, y poder así ofrecer opciones terapéuticas dirigidas a tratar los síntomas más prevalentes, ya sean estos motores, no motores o de otra índole, o una combinación de dos o más dominios.

El QCEP-15 podrá ser incluido, junto con otras escalas, como una herramienta más de evaluación de los pacientes que potencialmente pueden ser sometidos a la estimulación cerebral profunda.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

CONCLUSIONES

- La Enfermedad de Parkinson (EP) es altamente prevalente a nivel mundial y afecta a personas laboralmente activas. Las características demográficas de los pacientes costarricenses es muy similar a la descrita en otras partes del mundo.
- Los síntomas no motores aparecen muchos años antes de que los síntomas motores sean evidentes, por lo que frecuentemente pasan desapercibidos.
- Las manifestaciones de la enfermedad son muy incapacitantes, sobre todo las de índole motor, y tienen un impacto importante en la calidad de vida de los pacientes.
- El estándar de oro del diagnóstico sigue siendo la clínica, a pesar de existir estudios complementarios que ayudan a confirmarlo.
- Los cuadros de presentación atípica y mala respuesta al tratamiento deben elevar la sospecha de un diagnóstico alternativo.
- Histopatológicamente ocurre degeneración de las neuronas dopaminérgicas y acúmulo de material proteínico anormal en el citoplasma de las células.
- Fisiopatológicamente hay disfunción de la regulación de los movimientos a nivel de los ganglios basales, que lleva al desarrollo de las manifestaciones motoras.
- Los síntomas no motores son explicados por degeneración y disfunción de otras áreas más difusas en el sistema nervioso central, como por ejemplo las disautonomías causadas por pérdida de las neuronas de los ganglios linfáticos.
- Las formas esporádicas de la enfermedad se han asociado a factores ambientales como la exposición a tóxicos y químicos, lo que tal vez explica la mayor incidencia de casos en áreas agrícolas e industriales. Esto es particularmente relevante en nuestro país, donde anualmente se utiliza gran cantidad de agroquímicos.
- Se requieren más estudios sobre los supuestos factores neuroprotectores como el café y el tabaco.
- Se ha identificado gran número de mutaciones genéticas causantes de EP hereditaria, pero éstas representan una minoría de los casos. En Costa Rica la principal mutación supone ser la de la parkina o LRRK2, pero el estudio está en curso.

- El tratamiento de primera línea sigue siendo la Levodopa con Carbidopa para el tratamiento de la bradicinesia y la rigidez. El tremor parece responder mejor a los fármacos anticolinérgicos, mientras que la inestabilidad postural parece no responder bien a ninguna terapia.
- Existen importantes complicaciones secundarias al uso de la Levodopa, como las discinesias y las fluctuaciones motoras, que a veces resultan ser intolerables.
- Las otras terapias farmacológicas funcionan mejor como adyuvantes y no como monoterapia.
- La estimulación cerebral profunda es una excelente opción para pacientes jóvenes con mucha discapacidad motora. Los candidatos deben ser cuidadosamente seleccionados.
- Existen diversos instrumentos para la evaluación clínica de los pacientes, que miden principalmente el grado de discapacidad y progresión de la enfermedad.
- Desde principios de los años noventa se han venido desarrollando escalas y cuestionarios de calidad de vida específicos para la EP. Su aplicación resulta muy útil para valorar las áreas de la vida diaria que están más afectadas.
- Estos cuestionarios incluyen dominios del espectro motor y no motor, pero también toman en consideración los aspectos emocionales, cognitivos y sociales de la enfermedad. Deben ser completados por los mismos pacientes, pues se trata de reflejar la percepción que estos tienen de su enfermedad.
- Los resultados deben ser analizados e interpretados por el equipo médico, para tomar decisiones terapéuticas que incidan positivamente en el bienestar general de los pacientes.
- La creación de un cuestionario costarricense de calidad de vida en EP puede resultar útil, pues su uso supondrá un abordaje más integral a las personas que padecen EP, y no se limitará solamente a dar tratamiento para los síntomas motores.

RECOMENDACIONES

- Se debe realizar un estudio epidemiológico formal a nivel nacional para caracterizar bien a los pacientes con Enfermedad de Parkinson.
- Deben existir estudios formales sobre la asociación entre el uso de agroquímicos y el desarrollo de esta enfermedad, tomando en cuenta que somos el país de América Latina que más utiliza estas sustancias.

- Debe existir una base de datos integrada de los pacientes con EP a nivel de la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS), para que la información esté disponible en el Expediente Digital Único en Salud (EDUS), y además se puedan registrar datos conforme aparecen nuevos casos.
- Deben ponerse en marcha las Clínicas de Parkinson para que la evaluación de los pacientes sea más integral. En estas deben utilizarse tanto instrumentos de evaluación clínica como escala de calidad de vida.
- Ejecutar el cuestionario propuesto en el presente trabajo, para su validación interna y externa, y eventual utilización en las consultas externas de Neurología de los hospitales nacionales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Feany M. Enfermedades Degenerativas de Sistema Nervioso: Enfermedad de Parkinson. En: Ropper A et al (editor). Adams y Victor, Principios de Neurología. 10ª edición. Estados Unidos de América: McGraw-Hill; 2014. 1082-1095.
2. Arias D, Sequeira C. Presencia de Pesticidas en la Dieta como Factor de Riesgo para el Parkinson Esporádico. Revista Médica de la Universidad de Costa Rica. 2013; 7(2):38-49.
3. Baiano C, Barone P, Trojano L, Santangelo G. Prevalence and Clinical Aspects of Mild Cognitive Impairment in Parkinson's disease: A Meta-Analysis. Movement Disorders. 2019; 35(1):1-10.
4. Blumenfeld H. Basal Ganglia: Input, Output, and Intrinsic Connections of the Basal Ganglia. En: Blumenfeld, Neuroanatomy through Clinical Cases. 2nd edition. Massachusetts: Sinauer Associates; 2010. 748-751.
5. Castro A. Master en Trastornos del Movimiento. 9ª edición. España: Viguera Editores SLU; 2019. 1-14. Volumen B1. Enfermedad de Parkinson: Manifestaciones Motoras y no Motoras.
6. Deeb W, Nozile-Firth K, Okun M. Parkinson's Disease: Diagnosis and Appreciation of Comorbidities. En: DeKosky S et al (editor). Handbook of Clinical Neurology. 3rd edition. U.S.A: Elsevier; 2019. 257-277.
7. De Boer A, Wijker W, Speelman J, De Haes J. Quality of Life in Patients with Parkinson's Disease: Development of a Questionnaire. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry. 1996; 61:70-74.
8. DynaMed [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. c1995. Parkinson Disease; 2018 Dec 04, [cited 2020 Jul 06]. Disponible en: <http://www.dynamed-com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/condition/parkinson-disease/about>.
9. Giannula R. Master en Trastornos del Movimiento. 9ª edición. España: Viguera Editores SLU; 2019. 1-26. Volumen B1. Enfermedad de Parkinson: Trastornos Autonómicos.
10. Gibb W, Lees A. The Relevance of the Lewy Body to the Pathogenesis of Idiopathic Parkinson's Disease. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry. 1988; 51:745-752.
11. Harper A. WHOQOL-BREF: Introduction, Administration, Scoring and Generic Version of the Assessment. En: Programme on Mental Health. Geneva. 1996. 1-18.
12. Hoehn M, Yahr M. Parkinsonism: Onset, Progression, and Mortality. Neurology. 1967; 17(5):427-442.

13. Hughes A, Daniel S, Kilford L, Lees A. Accuracy of Clinical Diagnosis of Idiopathic Parkinson's Disease: A Clinico-Pathological Study of 100 Cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992; 55(3):181–184.
14. Iranzo A, Högl B. Master en Trastornos del Movimiento. 9ª edición. España: Viguera Editores SLU; 2019. 1-26. Volumen B1. Enfermedad de Parkinson: Trastornos del Sueño en la Enfermedad de Parkinson.
15. Jenkinson C, Fitzpatrick R, Peto V, Greenhall R, Hyman N. The PDQ-8: Short-Form Parkinson's Disease Development and Validation of a Questionnaire. *Psychology and Health*. 1997; 12:805-814.
16. Louis E. Tremor. *Continuum (Minneapolis)*. August 2019; 25 (4 Movement Disorders):959–975.
17. Martínez P, Frades B. Quality of Life in Parkinson's disease: Validation Study of the PDQ-39 Spanish version. *J Neurol*. 1998; 245(1):34–38.
18. Martínez P. Cuestionario de la Enfermedad de Parkinson (Versión Reducida). *Quality of Life Research*. 2002; 14(2):19-23.
19. Medscape [Internet]. Stephenson R (DO). University of Colorado School of Medicine; c2020. Physical Medicine and Rehabilitation; 2020 Jun 04 [cited 2020 Jul 02]. Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/2172546-overview>.
20. Miyasaki J, Martin W, Suchowersky O, Weiner W, Lang A. Practice Parameter: Initiation of Treatment for Parkinson's disease: An Evidence-Based. Review Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2002; 58:11-17.
21. Penney E, Hung A. Movement Disorders. Hypokinetic Movement Disorders: Parkinson Disease. En: Westover M et al (editor). *Pocket Neurology*. 2nd edition. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2016. 130-131.
22. Peto V, Jenkinson C, Fitzpatrick R, Greenhall R. The Development and Validation of a Short Measure of Functioning and Well Being for Individuals with Parkinson's disease. *Quality of Life Research*. 1995; 4:241-248.
23. Postuma R, Berg D, Stern M. MDS Clinical Diagnostic Criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015; 30:1591–1601.
24. Sasannezhad P, Juibary A, Sadri K. 99mTc-TRODAT-1 SPECT Imaging in Early and Late Onset Parkinson's disease. *Asia Ocean J Nucl Med Biol*. 2017; 5(2):114-119.

25. Serrano-Dueñas M, Martínez P, Vaca V. Validation and Cross-Cultural Adjustment of PDQL Questionnaire, Spanish version (Ecuador) (PDQL-EV). 2004; 10: 433–437.
26. Stocchi F, Martínez P, Reichmann H. Quality of Life in Parkinson's disease – Patient, Clinical and Research Perspectives. *European Neurological Review*. 2014; 9(1):8-12.
27. Torrealba G, Carazo K, Fornaguera J. Descripción clínica de pacientes con Enfermedad de Parkinson, evaluados en la Clínica de Trastornos del Movimiento del Hospital San Juan de Dios en Costa Rica. *Neuroeje*. 2017; 30(1):6-18.
28. Torrealba G. (2020) First Clinical and Genetic Analysis of LRRK2 G2019S, R1441G/C/H/, I2020T and Y1699C Mutations in Costa Rican Patients with Parkinson's disease. Article submitted for publication.
29. Welsh M, McDermott M, Holloway R, Plumb S, Pfeiffer R, Hubble J. Development and Testing of the Parkinson's disease Quality of Life Scale. *Movement Disorders*. 2003; 18(6):637–645.
30. Wesseling C, Román N, Quirós I, Páez L, García V, Mora A, Juncos J, Steenland K. (2013) Parkinson's and Alzheimer's diseases in Costa Rica: A Feasibility Study toward a National Screening Program. *Glob Health Action*. 2013; 6:1-11.
31. Zesiewicz T. Parkinson Disease. *Continuum (Minneapolis)*. 2019; 25 (4 Movement Disorders):896–918.

ANEXOS

Anexo 1. Método de conversión de puntajes brutos a transformados.

DOMINIO 1			DOMINIO 2			DOMINIO 3			DOMINIO 4		
Puntaje bruto	Puntajes transformados		Puntaje bruto	Puntajes transformados		Puntaje bruto	Puntajes transformados		Puntaje bruto	Puntajes transformados	
	4-20	0-100		4-20	0-100		4-20	0-100		4-20	0-100
7	4	0	6	4	0	3	4	0	8	4	0
8	5	6	7	5	6	4	5	6	9	5	6
9	5	6	8	5	6	5	7	19	10	5	6
10	6	13	9	6	13	6	8	25	11	6	13
11	6	13	10	7	19	7	9	31	12	6	13
12	7	19	11	7	19	8	11	44	13	7	19
13	7	19	12	8	25	9	12	50	14	7	19
14	8	25	13	9	31	10	13	56	15	8	25
15	9	31	14	9	31	11	15	69	16	8	25
16	9	31	15	10	38	12	16	75	17	9	31
17	10	38	16	11	44	13	17	81	18	9	31
18	10	38	17	11	44	14	19	94	19	10	38
19	11	44	18	12	50	15	20	100	20	10	38
20	11	44	19	13	56	-	-	-	21	11	44
21	12	50	20	13	56	-	-	-	22	11	44
22	13	56	21	14	63	-	-	-	23	12	50
23	13	56	22	15	69	-	-	-	24	12	50
24	14	63	23	15	69	-	-	-	25	13	56
25	14	63	24	16	75	-	-	-	26	13	56
26	15	69	25	17	81	-	-	-	27	14	63
27	15	69	26	17	81	-	-	-	28	14	63
28	16	75	27	18	88	-	-	-	29	15	69
29	17	81	28	19	94	-	-	-	30	15	69
30	17	81	29	19	94	-	-	-	31	16	75
31	18	88	30	20	100	-	-	-	32	16	75
32	18	88	-	-	-	-	-	-	33	17	81
33	19	94	-	-	-	-	-	-	34	17	81
34	19	94	-	-	-	-	-	-	35	18	88
35	20	100	-	-	-	-	-	-	36	18	88
-	-	-	-	-	-	-	-	-	37	19	94
-	-	-	-	-	-	-	-	-	38	19	94
-	-	-	-	-	-	-	-	-	39	20	100
-	-	-	-	-	-	-	-	-	40	20	100

Adaptado de Harper et al, 1996.

Anexo 2. Ecuación para computar puntajes de los dominios.

		Puntaje bruto	Puntaje transformado	
			4-20	0-100
Dominio 1	$(6-Q3) + (6-Q4) + Q10 + Q15 + Q16 + Q17 + Q18$ <input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/>			
Dominio 2	$Q5 + Q6 + Q7 + Q11 + Q19 + (6-Q26)$ <input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/>			
Dominio 3	$Q20 + Q21 + Q22$ <input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/>			
Dominio 4	$Q8 + Q9 + Q12 + Q13 + Q14 + Q23 + Q24 + Q25$ <input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/>			

Adaptado de Harper et al, 1996.

Anexo 3. Cuestionario General de Calidad de Vida de la Organización Mundial de la Salud.

Sobre usted

Antes de que comience nos gustaría hacerle algunas preguntas sobre usted. Circule la opción correcta o llene el espacio en blanco.

¿Cuál es su género?	Hombre / Mujer
¿Cuál es su fecha de nacimiento?	Día__ / Mes__ / Año__
¿Cuáles el máximo nivel educativo que ha alcanzado?	Ninguno. Educación primaria. Educación secundaria. Educación terciaria (técnico, diplomado, universidad, otro).
¿Cuál es su estado civil?	Soltero / Casado / Unión de hecho / Separado / Divorciado / Viudo
¿Está usted enfermo actualmente?	Sí / No
¿Hay algo malo con su salud? Describa	

Instrucciones

Esta evaluación pregunta cómo se siente usted con respecto a su calidad de vida, salud u otras áreas de la vida. **Por favor responda todas las preguntas.** Si no está seguro sobre cuál opción escoger, **por favor escoja la que más le parezca apropiada.** Esta puede ser con frecuencia su primera respuesta.

Por favor tenga en mente sus estándares, anhelos, placeres y preocupaciones. Le pedimos que piense sobre su vida en las últimas dos semanas. Por ejemplo:

	NUNCA	NO MUCHO	DE FORMA MODERADA	BASTANTE	POR COMPLETO
¿Recibe de los demás el apoyo que necesita?	1	2	3	4	5

Debe circular el número que más se adapte a cuánto apoyo ha recibido de los demás en las últimas dos semanas.

Por favor lea cada pregunta, evalúe sus sentimientos y seleccione la mejor respuesta.

		MUY MALA	MALA	NI BUENA NI MALA	BUENA	MUY BUENA
1 (G1)	¿Cómo calificaría su calidad de vida?	1	2	3	4	5

		MUY NI INSATISFECHO	INSATISFECHO	NI SATISFECHO NI SATISFECHO	SATISFECHO	MUY SATISFECHO
2 (G4)	¿Cuán satisfecho está con su salud?	1	2	3	4	5

Las siguientes preguntas evalúan **cuánto** ha experimentado usted ciertas cosas en las últimas dos semanas.

		NADA	MUY POCO	POCO	MUCHO	MUCHÍSIMO
3 (F1.4)	¿Cuánto considera usted que el dolor físico le impide realizar las cosas que necesita hacer?	1	2	3	4	5
4 (F11.3)	¿Cuánta medicación requiere para poder funcionar en su vida diaria?	1	2	3	4	5
5 (F4.1)	¿Cuánto disfruta su vida?	1	2	3	4	5
6 (F24.4)	¿Qué tanto cree que significa su vida?	1	2	3	4	5

		NADA	MUY POCO	POCO	MUCHO	MUCHÍSIMO
7 (F5.3)	¿Qué tanto logra concentrarse?	1	2	3	4	5
8 (F16.1)	¿Qué tan seguro se siente en su vida diaria?	1	2	3	4	5
9 (F22.1)	¿Qué tan saludable es su entorno?	1	2	3	4	5

Las siguientes preguntas evalúan **cuánto** experimentó usted ciertas cosas y si pudo hacer ciertas cosas en las últimas dos semanas.

		NADA	MUY POCO	POCO	MUCHO	MUSCHÍSIMO
10 (F2.1)	¿Tiene suficiente energía para la vida diaria?	1	2	3	4	5
11 (F7.1)	¿Es capaz de aceptar su apariencia física?	1	2	3	4	5
12	¿Tiene suficiente	1	2	3	4	5

(F18.1)	dinero para atender sus necesidades?					
13 (F20.1)	¿Cuán disponible está la información que necesita en su día a día?	1	2	3	4	5
14 (F21.1)	¿Puede realizar actividades de ocio?	1	2	3	4	5

		MAL	MUY MAL	NI BIEN NI MAL	BIEN	MUY BIEN
15 (F9.1)	¿Cuán bien puede movilizarse?	1	2	3	4	5

Las siguientes preguntas evalúan **qué tan bien o satisfecho** se ha sentido usted con respecto a varios aspectos de su vida en las últimas dos semanas.

		MUY INSATISFECHO	INSATISFECHO	NI SATISFECHO NI INSATISFECHO	SATISFECHO	MUY SATISFECHO
16 (F3.3)	¿Cuán tan satisfecho está con el sueño?	1	2	3	4	5
17 (F10.3)	¿Cuán satisfecho está con su habilidad para llevar a cabo las actividades de la vida diaria?	1	2	3	4	5
18 (F12.4)	¿Cuán satisfecho está con su capacidad para trabajar?	1	2	3	4	5
19 (F6.3)	¿Cuán satisfecho está con usted mismo?	1	2	3	4	5
20 (F13.3)	¿Cuán satisfecho está con sus relaciones personales?	1	2	3	4	5
21 (F15.3)	¿Cuán satisfecho está con su vida sexual?	1	2	3	4	5
22 (F14.4)	¿Cuán satisfecho está con el apoyo que recibe de sus amigos?	1	2	3	4	5
23 (F17.3)	¿Cuán satisfecho está con las	1	2	3	4	5

Anexo 5. Carta de Consentimiento Informado.

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

"EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE VIDA EN LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD DE PARKINSON DEL HOSPITAL DR. RAFAEL ÁNGEL CALDERÓN GUARDIA, A TRAVÉS DEL CUESTIONARIO QCEP-15"

FORMA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

1. He sido informado(a) que se está realizando un estudio de evaluación de la calidad de vida de los pacientes con Enfermedad de Parkinson que están en control en la consulta externa del Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, como parte de un protocolo de investigación aprobado por la misma institución.
2. La evaluación de la calidad de vida, pretende determinar cuáles son los factores que mayormente afectan la vida diaria de los pacientes que padecen esta enfermedad.
3. Si acepto participar en el estudio, los médicos me realizarán algunas preguntas acerca de mi enfermedad, las cuales quedarán constatadas en un formato médico que mi persona o los que ayudan a mis cuidados, anotarán en el documento respectivo.
4. He sido informado(a) que no hay ningún riesgo para mi salud en contestar las preguntas que están formuladas en el cuestionario.
5. Toda la información obtenida será confidencial y estará disponible solo para los investigadores. Mi información será codificada con una combinación de letras y números para proteger mi identidad. La información obtenida será usada para fines única y exclusivamente académicos.
6. He sido informado(a) que mi participación es **VOLUNTARIA** y no tiene costo para mí, ni recibiré remuneración alguna. De igual manera, mi participación no generará ninguna modificación en mi tratamiento.
7. Si no acepto participar en la investigación, esto no afectará de ninguna forma mi atención médica como paciente de la Caja Costarricense del Seguro Social.
8. Los resultados de los estudios que se realicen a mi formulario no me serán entregados, a menos que se encuentre información relevante para mi salud. En dicho caso seré contactado por los investigadores para explicarme información suplementaria de utilidad para mí.

9. Para cualquier duda o aclaración puedo dirigirme al departamento de Neurología o hablar al teléfono 8393-6618 con el Dr. Francisco Huete Montealegre o con el Dr. Miguel Barboza Elizondo al 8897-7152.
10. Este protocolo sigue los lineamientos de la declaración de Helsinki, última reunión Seúl Corea, 2008. Además se adhiere a los preceptos enunciados en la Conferencia Internacional de Armonización.

FIRMA DEL SUJETO DE INVESTIGACIÓN O RESPONSABLE LEGAL

AL FIRMAR ESTA FORMA, ACEPTO PARTICIPAR VOLUNTARIAMENTE EN LA INVESTIGACIÓN DESCRITA.

Nombre del participante y/o responsable legal:

Firma: _____ **Fecha:** _____ **Teléfono:** _____

Nombre del testigo 1: _____

Firma: _____ **Parentesco:** _____

Nombre del testigo 2: _____

Firma: _____ **Parentesco:** _____

Nombre del investigador que obtuvo el consentimiento: _____

Firma: _____ **Fecha** _____

Anexo 6. Resumen del Protocolo de Investigación.

Título del estudio	Evaluación de la Calidad de Vida en los Pacientes con Enfermedad de Parkinson del Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, a través del Cuestionario QCEP-15.
Entidades participantes	Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia. Servicio de Consulta Externa del Servicio de Neurología.
Investigador principal	Dr. Francisco Huete Montealegre
Centro(s) asistencial(es) donde se realizará el estudio	Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia. Servicio de Consulta Externa del Servicio de Neurología.
Justificación del estudio	En la actualidad no existe un método a nivel nacional que permita evaluar la calidad de vida de los pacientes con Enfermedad de Parkinson (EP). Al tratarse de una enfermedad altamente prevalente en nuestro medio, que afecta a un grupo de la población que aún es laboralmente activo, es necesario diseñar un instrumento para evaluar su calidad de vida. A mediano plazo, este instrumento podrá ser de utilidad para evaluar los distintos aspectos que afectan a estos pacientes, con la finalidad de tomar medidas terapéuticas y de otras índoles, que incidan de forma positiva en su calidad de vida.
Pregunta de investigación o hipótesis	<p>¿El rendimiento del instrumento QCEP-15 tiene la sensibilidad y especificidad suficiente para evaluar calidad de vida en pacientes con Enfermedad de Parkinson?</p> <p>P: Pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Parkinson de la consulta externa de Neurología del Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia.</p> <p>I: Cuestionario QCEP-15.</p> <p>C: Población del estudio (adulto mayores con diagnóstico de Enfermedad de Parkinson).</p> <p>O: Calidad de vida.</p>

T: Pacientes adultos evaluados en la consulta externa del Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia.

Objetivos

Evaluar el rendimiento mediante validación del instrumento QCEP-15, para medir la percepción de calidad de vida en pacientes con Enfermedad de Parkinson.

Ha: La calidad de vida de pacientes con Enfermedad de Parkinson es percibida como menor de acuerdo al uso del instrumento QCEP-15.

HO: La calidad de vida de pacientes con Enfermedad de Parkinson es percibida como igual o mejor de acuerdo al uso del instrumento QCEP-15.

- **Objetivo general**

Diseñar y validar un cuestionario para evaluar la calidad de vida de los pacientes con EP en Costa Rica.

- **Objetivos específicos**

- Desarrollar un cuestionario con 15 preguntas sobre calidad de vida específico para EP.

- Crear una lista de pacientes con el diagnóstico de la enfermedad, para que completen el cuestionario.

- Identificar las áreas de la vida diaria que están mayormente afectadas en estos pacientes.

- Validar la escala para su uso en las consultas de Neurología a nivel nacional.

DISEÑO METODOLÓGICO

Diseño del estudio

El diseño del cuestionario de calidad de vida, denominado "*Cuestionario Costarricense de Calidad de Vida en Enfermedad de Parkinson (QCEP-15)*", se hizo siguiendo las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre el desarrollo de este tipo de escalas, y basado en instrumentos ya existentes como PDQ-39, PDQL y PDQUALIF. Las preguntas fueron distribuidas en 4 dominios específicos para la EP, y se redactaron para la fácil comprensión de los participantes. Cada pregunta consta de cuatro opciones con valor de 0 a 4. Los dominios comprenden las áreas de *síntomas motores, síntomas no motores, estado mental y cognitivo, y entorno familiar y social*.

Como meta se quiere recolectar una muestra significativa de al menos 100 pacientes con EP; la recolección se hará mediante la captura de nombre y dos apellidos, cédula y número de teléfono de los pacientes, en la consulta externa de

Neurología del Hospital Calderón Guardia (HCG). Para esto se diseñó una hoja de recolección de pacientes.

Una vez escogidos los pacientes, se les entregará una Carta de Consentimiento Informado que deberán leer y firmar, si están de acuerdo en participar del estudio (*Anexo 5*).

La aplicación del cuestionario podrá realizarse de forma presencial o bien por vía telefónica, en cuyo caso los médicos examinadores leerán cada pregunta y marcarán la respuesta escogida por los pacientes. Los resultados obtenidos serán analizados para determinar las áreas de la vida que están más ampliamente impactadas por la enfermedad.

La evaluación de la validación interna del instrumento se realizará con el *análisis estadístico de alfa de Cronbach* para definir consistencia interna (correlación inter-ítem e intra-ítem), con evaluación de un test de sedimentación, posteriormente un análisis factorial exploratorio de los ítems y evaluación de *test de rotación Varimax*.

Población de estudio

Adultos mayores de 18 años con el diagnóstico de Enfermedad de Parkinson, vistos en la consulta externa del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia.

Criterios de inclusión y exclusión

1. Criterios de inclusión de los participantes:
 - Rango de edad: Pacientes adultos (definidos con una edad mayor o igual a 18 años) para el momento de aplicación del cuestionario.
 - Género: ambos sexos.
 - Etnia: sin distinción.
 - Inclusión de clases especiales o participantes vulnerables: Puede incluir población adulta mayor, sin inclusión adicional de clases especiales o participantes vulnerables.
 - Pruebas de laboratorio y Gabinete: no aplica.
 - Otros: Pacientes programados en atención de la consulta externa del Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia.
2. Criterios de exclusión
 - Pacientes que tengan una edad menor a los 18 años al momento de llenar el formulario.
 - Pacientes que se nieguen a la firma del consentimiento informado.
 - Pacientes con criterios de deterioro cognitivo moderado o demencia.
 - Pacientes que no completen el formulario de evaluación o el cuestionario QCEP-15.

Variables estudiadas

Síntomas motores	Cualitativa ordinal	<ul style="list-style-type: none"> • Bradicinesia. • Rigidez. • Inestabilidad postural. • Tremor. • Disonía. • Disfagia. • Ataxia.
-------------------------	---------------------	---

		<ul style="list-style-type: none"> • Mano alienígena.
Síntomas motores	no Cualitativa ordinal	<ul style="list-style-type: none"> • Dolor. • Ortostatismo y síncope. • Caídas. • Trastorno olfatorio. • Estreñimiento. • Retención urinaria. • Trastornos del sueño.
Estado mental y cognitivo	Cualitativa ordinal	<ul style="list-style-type: none"> • Alucinaciones. • Deterioro cognitivo. • Trastornos del afecto.
Entorno familiar y social	Cualitativa ordinal	<ul style="list-style-type: none"> • Dependencia. • Desempleo. • Ocio. • Aislamiento.
Cuestionario	Cualitativa ordinal	Efecto de los síntomas de la EP en la calidad de los pacientes, en 15 ítems distribuidos en 4 dominios principales.

Tamaño de la muestra

Cálculo del tamaño de la muestra para análisis factorial (muestra mínima para evaluación de rendimiento de la escala): 103 individuos (poder=99%, error tipo I de 0.001, coeficiente de correlación de Pearson para ambas colas de 0.5, y un intervalo de confianza de 95%, con un coeficiente de correlación no mayor de 0.5).

Total de pacientes requeridos para validación interna de la escala: 103 participantes (ver cálculo del tamaño de la muestra).

Total de pacientes requeridos para validación a partir del diseño original del estudio (replicación): 319 participantes.

Técnica de muestro y unidad de análisis

Muestreo aleatorio por conveniencia de pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Parkinson, que llevan control en la consulta externa del Servicio de Neurología del Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia.

Plan de trabajo**Duración del estudio**

6 meses

Fecha estimada de inicio y período de enrolamiento

Inicio: Enero 2021

Período de enrolamiento: Diciembre 2019- Diciembre 2020

**Pruebas
utilizadas****estadísticas**

Los datos serán analizados usando software estadístico (SPSS 20.0). Se realizará la descripción de cada grupo expresando las medidas de tendencia central junto con medidas de dispersión. Para medidas con desenlaces dicotómicos y nominales (variables dependientes definidas: estado funcional, caídas, calidad de vida) se usará el método del χ^2 de Pearson, y el ajuste de Fisher según sea necesario. Las variables con una distribución normal (normalidad determinada por medio del estadístico Kolmogorov-Smirnov) se evaluarán mediante el método de T-Student y aquellas de distribución no normal se valorarán el método de Mann-Whitney. En caso de ser necesario la comparación entre más de dos grupos se usará el método de ANOVA y de Kruskal Wallis respectivamente. Se planea realizar un modelo de regresión logística para establecer las variables que se consideren se asocian con mal pronóstico, al igual que para el ajuste de variables de confusión. También se calcularán las odds ratios (OR) e intervalos de confianza (IC) de cada asociación respecto de la referencia para cuantificar la magnitud de la asociación. Se considerará un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo para los análisis a realizar.

La evaluación de la validación interna del instrumento se realizará con estadístico de alfa de Cronbach para definir consistencia interna (correlación inter-ítem e intra-ítem), con evaluación de un test de sedimentación, posteriormente un análisis factorial exploratorio de los ítems y evaluación de test de rotación Varimax.

**Limitaciones y posibles
sesgos del estudio****Limitaciones**

- Lento enrolamiento de los sujetos.
- Covariables que puedan influenciar el análisis de calidad de vida no controlable.

Sesgos

- Sesgo de selección.
- Sesgo de interpretación (sujeto e investigador)
- Sesgo del tamaño de la muestra (corregido a priori con el aumento del tamaño de muestra).

**Resultados esperados e
impacto del estudio****Resultados esperados**

Obtener una muestra adecuada y validar el cuestionario para eventualmente utilizarlo en la valoración periódica de los pacientes con EP.

Impacto del estudio:

Este estudio comprende el primer instrumento en español a desarrollarse para evaluar la calidad de vida de los pacientes con EP, de manera que puedan identificarse las áreas de la vida que más se ven impactadas por su condición, y poder así ofrecer opciones terapéuticas dirigidas a tratar los síntomas más prevalentes, ya sean estos motores, no motores o de otra índole, o una

combinación de dos o más dominios.

El QCEP-15 podrá ser incluido, junto con otras escalas, como una herramienta más de evaluación de los pacientes que potencialmente pueden ser sometidos a la estimulación cerebral profunda.