

MANIFESTACIONES NO MOTORAS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE PARKINSON.*NON-MOTOR SYMPTOMS IN PARKINSON'S DISEASE PATIENTS.*Ana Belén Sad ^a, Raúl Breglia ^b, Carlos Federico Buonanotte ^c**Resumen:**

Introducción: La enfermedad de Parkinson (EP) cursa con síntomas motores y no motores, y es progresivamente discapacitante.

Objetivos: El objetivo de éste trabajo es determinar la frecuencia de presentación de las manifestaciones no motoras (MNM) en pacientes con EP en tratamiento, según el tiempo evolutivo de la enfermedad.

Pacientes y Metodos: Se realizó un estudio prospectivo, observacional, descriptivo, de pacientes con EP en tratamiento, que consultaron al Servicio de Neurología del Hospital Nacional de Clínicas de la Ciudad de Córdoba, Argentina. Se establecieron dos grupos de estudio: 1) pacientes con EP con menos de 6 años de evolución o “temprana” y, 2) pacientes con EP con 6 años o más de evolución o “tardía”. Se aplicaron las siguientes escalas: Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS), Cuestionario de síntomas no motores para la Enfermedad de Parkinson Parkinson Disease Non Motor Symptoms Questionnaire (PD NMS QUEST), Escala de Hoehn & Yahr (H&Y) modificada.

Resultados: se estudiaron 110 pacientes con EP, 61 hombres (55%) y 49 mujeres (44%), con una edad de $70,0 \pm 0,9$ años. El grupo de evolución tardía presentó significativamente mayor frecuencia de ansiedad, caídas por hipotensión ortostática, alucinaciones, náuseas-vómitos y visión doble, con respecto al grupo de evolución temprana. Se observaron correlaciones significativas entre las MNM (PDNMS Quest) y el tiempo de evolución de la EP ($r^2: 0,11$), y las MNM y la escala UPDRS ($r^2: 0,36$).

Conclusiones: todos los pacientes presentaron MNM siendo algunas de ellas significativamente más frecuentes en los pacientes del grupo evolutivo tardío.

Palabras claves: Enfermedad de Parkinson. Evolución. Manifestaciones no motoras.

Abstract

Intoduction - Objective Parkinson's disease (PD) is associated with motor and non-motor symptoms , and is progressively disabling. The objective of this study was to determine the frequency of occurrence of non- motor symptoms (NMS) in PD patients in treatment, according to the evolutionary stage of the disease. **Material and Methods:** We carried out a prospective observational descriptive study which included patients diagnosed with PD who were under treatment and consulted at Servicio de Neurología del Hospital Nacional de Clínicas. Patients were classified into two groups: 1) Patients with PD with less than 2 years of disease evolution – “Early evolutive stage group”; and 2) Patients with PD of 6 years of disease evolution or more – “Late evolutive stage group”. The following scales were applied: UPDRS, NMSQuest and H&Y. **RESULTS:** 110 PD patients , 61 men (55%) and 49 women (

a Médica Neuróloga, Servicio y Cátedra de Neurología. Hospital Nacional de Clínicas de Córdoba. Universidad Nacional de Córdoba (UNC), Argentina.

b Profesor Consulto de Medicina. Servicio de Clínica Médica. Hospital Nacional de Clínicas de Córdoba. Universidad Nacional de Córdoba, Argentina.

c Médico Neurólogo, Doctor en Medicina y Cirugía. Jefe de Servicio y Cátedra de Neurología. Hospital Nacional de Clínicas de Córdoba. Universidad Nacional de Córdoba, Argentina.

Correspondencia: Ana Belén Sad,

Dirección postal: José Manuel Estrada 128 07A, barrio Nueva Córdoba, CP 5000, Córdoba Capital, Argentina.

E-mail: anuchasad@yahoo.com.ar

Financiación: Estudio parcialmente financiado por la Secretaría de Ciencia y Tecnología (SECyT) de la Universidad Nacional de Córdoba (UNC), Argentina. Datos preliminares de Proyecto de Investigación para optar al título de Doctor en Medicina y Cirugía, Facultad de Ciencias Médicas, UNC, Argentina.

44 %) were studied , with an age of 70.0 ± 0.9 years. The late evolution group had significantly higher frequency of anxiety, falls by orthostatic hypotension , hallucinations, nausea - vomiting and double vision, with respect to the group of early evolution. Significant correlations were observed between NMS (PDNMS Quest) and the time evolution of the EP ($r^2 0.11$) and the UPDRS ($r20.36$) scale. Conclusion: all patients had some NMS being significantly more common in patients in the late evolutionary group. **Keywords:** Parkinson's disease. Evolution. Non motor symptoms.

Introducción

La Enfermedad de Parkinson (EP), llamada así en honor a James Parkinson quien realizó la primera descripción de la enfermedad en 1817¹, es una patología neurológica degenerativa, crónica, frecuente, que afecta a los adultos; la enfermedad surge como un trastorno esporádico en más del 90% de los pacientes, es decir, sin ningún vínculo genético evidente, pero en los casos restantes, la enfermedad es hereditaria^{2,3}. Se caracteriza por la presencia asimétrica, progresiva de síntomas motores cardinales o típicos como bradicinesia, rigidez, temblor de reposo y alteración de los reflejos posturales, asociados a múltiples síntomas no motores, los cuales, la tornan una enfermedad paulatinamente discapacitante¹⁻³. La principal característica neuropatológica de la EP es la pérdida de neuronas dopaminérgicas de la vía nigroestriatal. La fisiopatogenia de los síntomas motores en el estado parkinsoniano, involucra anatómicamente a los ganglios basales, núcleos subtalámicos, sustancia nigra mesencefálica, tálamo y corteza cerebral, con lo cual, la pérdida dopaminérgica altera los circuitos de control mediados por la vía nigroestriatal en dichas estructuras, y desencadena los síntomas motores^{4,5}. Vale remarcar que las alteraciones degenerativas no se limitan a ésta vía sino, que se extienden a otros grupos de células dopaminérgicas y no dopaminérgicas como las colinérgicas, catecolaminérgicas y serotoninérgicas, las cuales son consideradas como el sustrato orgánico propuesto de los síntomas no motores^{2,5-7}. Así, se ha descrito que los cambios patológicos afectan otras regiones del sistema nervioso central y periférico, con repercusión sobre otros neurotransmisores además de la dopamina, como la noradrenalina, acetilcolina y serotonina⁸⁻¹⁰; la degeneración del sistema noradrenérgico del locus coeruleus, el sistema serotoninérgico del rafe, los sistemas colinérgi-

cos del núcleo basal de Meynert y otros núcleos colinérgicos del tronco del encéfalo, como el núcleo tegmental pedunculopontino, subyacen orgánicamente al desarrollo de las manifestaciones no motoras (MNM)^{9,10-13}.

La fisiopatología de las MNM de la EP encuentra una interpretación en la teoría propuesta por Braak y col¹², con una progresión homogénea en el tiempo afectando el sistema nervioso en sentido caudorrostral. Los estadios 1 y 2 serían premotores comprometiendo el bulbo olfatorio, el núcleo olfatorio anterior y el núcleo motor dorsal del vago, lo cual explicaría la hiposmia y algunos síntomas autonómicos. En el estadio 2 se afectarían el tegmento pontino (núcleos del rafe) y el núcleo tegmental pedunculopontino, generando los trastornos del sueño. Con la progresión al estadio 3, se afectaría el mesencéfalo, y en el estadio 4, el prosencéfalo basal, siendo ambos los estadios motores de la enfermedad. Por último, los estadios 5 y 6 serían los cognitivos y en ellos se afectaría la neocorteza, primero la corteza prefrontal, y luego, la corteza de asociación¹²⁻¹⁷. Estos cambios mencionados, pueden aparecer incluso varios años antes que los síntomas motores sean evidentes¹⁸⁻²¹, por lo cual, la EP es considerada, como un proceso multisistémico que excede y anticipa al clásico fenotipo motor²².

El objetivo de éste trabajo es determinar la frecuencia de presentación de las MNM en pacientes con enfermedad de Parkinson tratados, según el tiempo evolutivo de la enfermedad.

Material y Método

Se realizó un estudio prospectivo, observacional, descriptivo, mediante evaluaciones transversales, de pacientes ambulatorios con diagnóstico establecido de Enfermedad de Parkinson esporádica en tratamiento con fármacos antiparkinsonianos, que acudieron a consulta de seguimiento

al Servicio de Neurología del Hospital Nacional de Clínicas de Córdoba Argentina, durante los años 2012 y 2014.

Pacientes

Se estudiaron 110 pacientes de ambos sexos con diagnóstico de enfermedad de Parkinson tratados farmacológicamente; se realizó un registro sistemático de los mismos.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes con diagnóstico de enfermedad de Parkinson esporádica en tratamiento con drogas antiparkinsonianas; pacientes de ambos sexos; pacientes con edades comprendidas entre 40 y 85 años; firma de consentimiento informado por escrito.

Se excluyeron pacientes con: parkinsonismos secundarios (estructural, farmacológico, metabólico, infeccioso, tóxico); parkinsonismos "plus" o atípico (Parálisis Supranuclear Progresiva, Atrofia Multisistémica, Degeneración Corticobasal Ganglionar, Demencia por cuerpos de Lewy); otras enfermedades neurodegenerativas que cursan con parkinsonismo (Enfermedad de Huntington, Demencia Frontotemporal, Ataxias espinocerebelosas, Atrofia dentatorubro-doluisina); Enfermedad de Parkinson sin tratamiento; Enfermedad de Parkinson con familiares directos (madre, padre, hermanos, hijos) con la misma patología; Enfermedad de Parkinson en menores de 40 años; pacientes con Enfermedad de Parkinson imposibilitados visualmente (ceguera), auditivamente (hipoacusia severa) y/o analfabetos.

Método

Los pacientes participantes, seleccionados en base a criterios de inclusión; accedieron, firmando previamente, el consentimiento informado por escrito. Se les realizó, mediante entrevista médica directa, una historia clínica con anamnesis, examen físico neurológico y, encuestas específicamente seleccionadas para la patología, que incluyeron las siguientes escalas: Escala unificada para evaluación de la enfermedad de Parkinson UPDRS (Unified Parkinson Disease Rating Scale), Cuestionario de Síntomas No Motores de la Enfermedad de Parkinson PD NMS QUEST (Parkinson Disease Non Motor Symptoms Questionnaire), y Escala de Hoehn & Yahr (H&Y) modificada. Los datos se obtuvieron mediante respuesta verbal de los pacientes, y por hallazgos semiológicos del examen físico. Se registraron los datos por escrito y, bajo normas

de estricta confidencialidad, se extrapolaron los mismos en una base de datos informatizada confeccionada en sistema Excel. El análisis estadístico fue realizado con los programas SPSS v.11.5.1 para Windows e Infostat.

Para caracterizar demográficamente a la población se consideró: sexo, edad, educación; para la evaluación específica de las diferentes variables estudiadas en los pacientes con EP se determinó: tiempo de evolución de la enfermedad en años, y se establecieron dos grupos de estudio: 1) pacientes con EP en tratamiento con menos de 6 años de evolución o "evolución temprana" (ETem) y, 2) pacientes con EP en tratamiento con 6 años o más de evolución o "evolución tardía" (ETar). Se determinaron los resultados de las diferentes escalas administradas a saber: escala para el registro de las 30 manifestaciones no motoras (Cuestionario de síntomas no motores de la Enfermedad de Parkinson PD NMS QUESTIONNAIRE), escala unificada para evaluación de la enfermedad de Parkinson (UPDRS), escala de estadificación del paciente en base a compromiso motor (Hoehn & Yahr modificada).

Análisis Estadístico: Para determinar la frecuencia de presentación de las manifestaciones no motoras en pacientes con EP tratados, y, evaluar frecuencia de las mismas en los diferentes grupos evolutivos (temprano-tardío), se calculó la prevalencia de las MNM mediante la aplicación del cuestionario PD NMS Quest para el global de la serie y estratificada por tiempo evolutivo de la enfermedad (temprano/tardío). Se realizaron correlaciones entre las escalas: PD NMS Quest, tiempo de evolución de la enfermedad y UPDRS. Se realizó análisis de regresión lineal, mediante la introducción de las manifestaciones no motoras significativas entre grupos evolutivos como variables constantes o predictoras, y la escala UPDRS como variable dependiente.

Para estudiar la relación entre variables cualitativas se utilizó el método Chi Cuadrado de Pearson, y cuando fue necesario se calculó el Estadístico exacto de Fisher.

Para la comparación de medias de variables cuantitativas se utilizó el test T de Student de comparación de medias de muestras independientes, para lo cual antes se analizó la igualdad de las varianzas muestrales con la prueba de Levene. Cuando las varianzas no fueron homo-

géneas (test de Levene), se efectuaron las comparaciones mediante el correspondiente test no paramétrico de Kruskal-Wallis. Para el análisis comparativo de los grupos evolutivos se utilizaron los test T de Student y Chi Cuadrado. La diferencia de proporciones se analizó mediante el test de Chi Cuadrado. Para analizar la relación entre variables cuantitativas se estimó el coeficiente de correlación de Pearson. Las variables cuantitativas se expresaron con la media \pm desvío estándar. Las variables cualitativas se expresaron en porcentajes, un valor de $p < 0,05$ fue aceptado como significativo

El presente estudio fue aprobado para su realización por el Comité Ético del Hospital Nacional de Clínicas de Córdoba, UNC, Argentina.

Resultados

Se estudiaron un total de 110 pacientes, 61 hombres (55%) y 49 mujeres (45%), con edades comprendidas entre 42 y 85 años ($70,0 \pm 9,47$ años): hombres: $69,59 \pm 10,05$ y mujeres $70,51 \pm 8,76$ años.

El grupo de evolución temprana (ETem) incluyó 61 pacientes: 36 hombres (59%) y 25 mujeres (41%), el grupo de evolución tardía (ETar) incluyó 49 pacientes: 25 hombres (51%) y 24 mujeres (49%). El compromiso clínico de los pacientes fue valorado con las diferentes escalas según grupo evolutivo (Tabla 1).

Variables	Evolución temprana n= 61	Evolución tardía n=49	p<0,05
Edad	68,49 \pm 9,17	71,88 \pm 9,58	NS
Tiempo EP (años)	2,67 \pm 1,24	8,73 \pm 3,21	0
Educación (años)	8,11 \pm 4,25	8,83 \pm 4,33	NS
UPDRS a	34,60 \pm 16,88	53,88 \pm 21,87	0
UPDRS 1	2,97 \pm 2,25	4,69 \pm 2,79	0,001
UPDRS 2	8,66 \pm 6,25	14,31 \pm 7,66	0
UPDRS 3	22,41 \pm 10,85	32,71 \pm 13,50	0
UPDRS 4	0,75 \pm 1,46	2,16 \pm 2,62	0
PD NMS Quest b	9,79 \pm 4,45	12,61 \pm 4,92	0,02
H&Y modificada c	1.5 mediana	3.0 mediana	

Tabla 1: Resultado de las variables utilizadas para evaluar compromiso clínico de los pacientes según evolución.

Los datos numéricos están representados por la media \pm desvío estándar

Siglas de las escalas: a UPDRS (Unified Parkinson Disease Rating Scale) con sus diferentes secciones 1-4, bPD NMS Quest (Parkinson Disease Non Motor Symptoms Questionnaire), escala c H&Y (Hoehn & Yahr) modificada.

Todos los pacientes estudiados presentaron una o más de las 30 MNM evaluadas mediante el PD NMS Quest, con un mínimo de 2 y un máximo de 24 en forma simultánea por paciente; el promedio fue 11 MNM por paciente. La manifestación no motora más frecuente fue nocturia (85%), seguida por: ansiedad (75 %), tristeza (65%), urgencia miccional (59%), olvidos (56%) e insomnio (54%). El síntoma menos frecuente fue delusión (7%), seguido por visión doble e incontinencia fecal, ambos con el 12% (Figura 1).

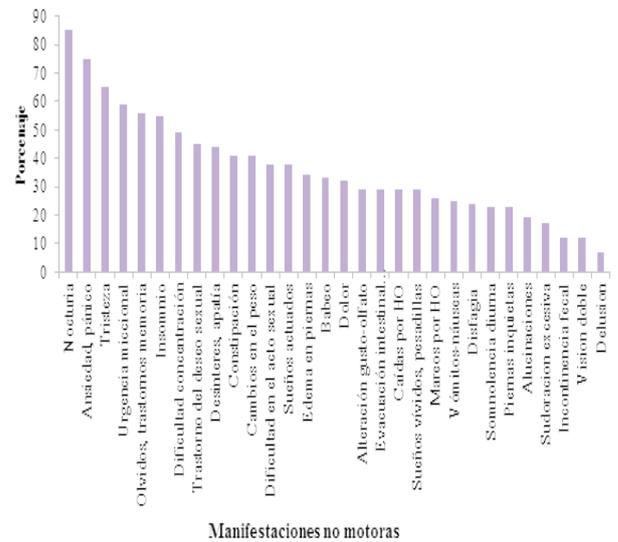


Figura 1: Distribución porcentual de manifestaciones no motoras en el grupo total de pacientes.

Las manifestaciones no motoras (PD NMS Quest) correlacionaron en forma directa y significativa con el tiempo de evolución de la EP ($r^2 0,110$; $p=0,000$) (Figura 2); con la escala UPDRS ($r^2 0,361$; $p=0,000$) (Figura 3), y con su subescala UPDRS 3 ($r^2 0,211$; $p=0,000$) lo cual demostró un incremento sintomático dual tanto motor como no motor con el progreso temporal de la EP.

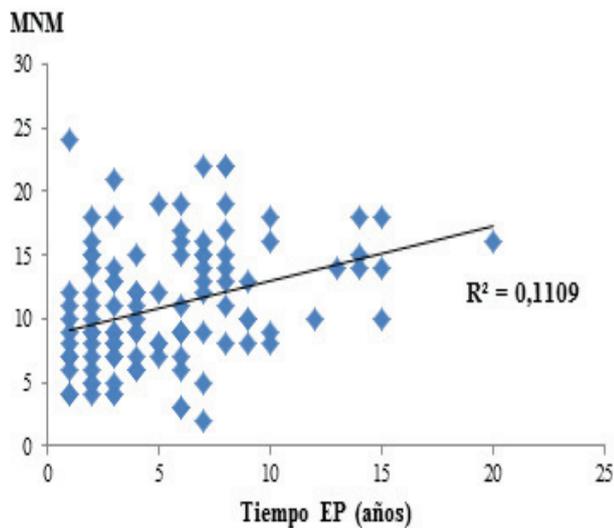


Figura 2: Correlación de la cantidad de manifestaciones no motoras (MNM) en base al Cuestionario de síntomas no motores PD NMS Quest y el tiempo de evolución de la Enfermedad de Parkinson (EP) en años.

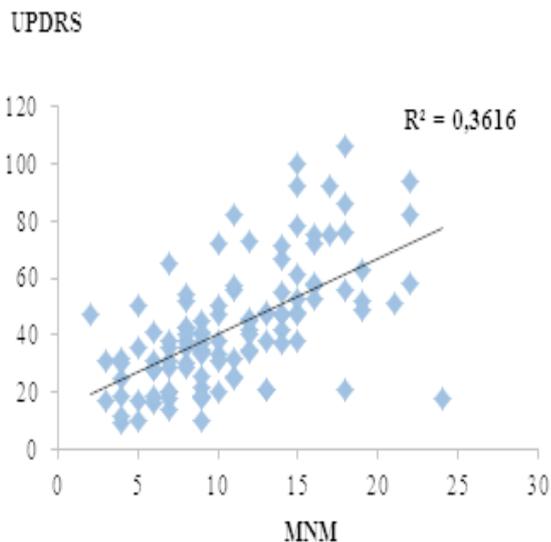


Figura 3: Correlación del estado global de los pacientes valorado por la escala UPDRS y la cantidad de manifestaciones no motoras (MNM) en base al Cuestionario de síntomas no motores PD NMS Quest.

Las manifestaciones no motoras se presentaron con frecuencia variable según el grupo evolutivo (figura 4).

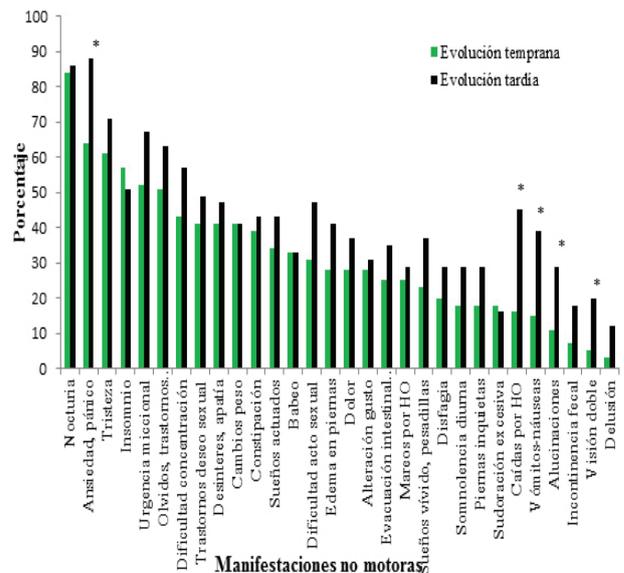


Figura 4: Distribución porcentual de manifestaciones no motoras según evolución.

(*) $p < 0,05$.

Ansiedad, caídas por hipotensión ortostática (HO), náuseas-vómitos, alucinaciones y visión doble o diplopía (Figura 4 y Tabla 2) fueron las MNM que se diferenciaron en ambos grupos evolutivos ($p < 0,05$).

Mediante análisis de regresión lineal, se demostró que las 5 MNM significativas mencionadas previamente, hicieron variar en un 26,7% los resultados de la escala UPDRS (r_2 ajustado 0,267) y que las alucinaciones (coeficiente 0,003), visión doble (coeficiente 0,006), caídas por HO (coeficiente 0,159) y ansiedad-pánico (coeficiente 0,007) explicaron el 15,49%; 11,92%; 9,77% y 9,17% (r_2) respectivamente de su variación.

Discusión

Las manifestaciones no motoras de la enfermedad de Parkinson son esperables en cualquier momento evolutivo de la enfermedad y cabría suponer que existiese un incremento gradual sintomático, relacionado al compromiso estructural patológico propuesto por Braak 12 en sus diferentes estadios. Numerosos trabajos ^{11,21,23,24} han mencionado el rol de las manifestaciones no motoras específicas como, hiposmia, constipación, trastornos conductuales del sueño REM e incluso depresión, como marcadores preclínicos de la etapa motora de la enfermedad, luego sucedería la etapa motora y finalmente la presen-

Manifestaciones no motoras	Total (n:110) %	Evolución temprana (me- nos de 6 años) n: 61	Evolución tardía (6 o más años) n: 49	p<0,05 (significa- tiva)
Babeo	33	33	33	NS
Alteración del olfato o gusto	29	28	31	NS
Disfagia	24	20	29	NS
Vómitos-náuseas	25	15	39	0,004
Constipación	41	39	43	NS
Incontinencia fecal	12	7	18	NS
Evacuación intestinal incompleta	29	25	35	NS
Urgencia miccional	59	52	67	NS
Nocturia	85	84	86	NS
Dolor	32	28	37	NS
Cambios en el peso	41	41	41	NS
Olvidos, trastornos memoria	56	51	63	NS
Desinterés, apatía	44	41	47	NS
Alucinaciones	19	11	29	0,02
Dificultad concentración	49	43	57	NS
Tristeza	65	61	71	NS
Ansiedad, pánico	75	64	88	0,004
Trastornos del deseo sexual	45	41	49	NS
Dificultad en el acto sexual	38	31	47	NS
Mareos por HO a	26	25	29	NS
Caídas por HO	29	16	45	0,001
Somnolencia diurna	23	18	29	NS
Insomnio	55	57	51	NS
Sueños vividos, pesadillas	29	23	37	NS
Sueños actuados	38	34	43	NS
Piernas inquietas	23	18	29	NS
Edema en piernas	34	28	41	NS
Sudoración excesiva	17	18	16	NS
Visión doble	12	5	20	0,01
Delusión	7	3	12	NS

Tabla 2: Frecuencia de presentación de manifestaciones no motoras (%) según evolución. HO: Hipotensión Ortostática.

cia de síntomas no motores corticales pero, en nuestro estudio, ésta evolutividad o progresión sintomática temporal basada en la propuesta neuroanatomía de Braak ¹², fue parcialmente evidente.

Como se demostró en los resultados del presente estudio, las manifestaciones no motoras se presentaron en todos los pacientes estudiados, y se distribuyeron en los diferentes estadios evolutivos de la enfermedad; fueron significativamente más frecuentes en los pacientes del grupo de evolución tardía. Estos resultados

coinciden con el trabajo de Martínez-Martín y col ²⁵, que demostraron que las manifestaciones no motoras fueron más prevalentes y severas en pacientes con más de 5 años de evolución de la enfermedad.

Para nuestra serie de pacientes, el síntoma más frecuente fue nocturia, en el 85% de los pacientes; este resultado coincide con trabajos previos de prevalencia como el de Cheon, Kim y col ²⁶, el de Martínez-Martín ²⁵, y el de Ravan y col ²⁷, donde la nocturia fue el síntoma más prevalente con frecuencias del 68%, 62% y 91% respec-

tivamente. El estudio de Li y col ²⁸, publicó que las MNM se presentaron en el 100% de los pacientes, y que las mismas correlacionaron significativamente con la duración de la enfermedad; hallazgos similares a nuestro estudio. Wang ²⁹ y col, reportaron similares resultados sobre MNM en pacientes parkinsonianos. El estudio PRIAMO ³⁰, demostró una prevalencia de MNM del 98,6%.

Chaudhuri y col ³¹ demostraron que los síntomas urinarios fueron los más frecuentes, seguidos por constipación, depresión y trastornos del sueño. En nuestro trabajo, las MNM, presentadas en orden decreciente de frecuencia, fueron: ansiedad-pánico (75%), tristeza (65%), urgencia miccional (59%), olvidos-trastornos de memoria (56%) e insomnio (54%); hallazgos comparables al estudio de prevalencia de Martínez-Martín, donde los síntomas ansiedad-pánico, tristeza y olvidos-trastornos de memoria, se presentaron en el 45%, 50% y 45% de los pacientes respectivamente, o al estudio de Cheon, donde la prevalencia de ansiedad, tristeza y olvidos fue del 48%, 65% y 60% respectivamente.

Un trabajo reciente realizado por Rana y col ³² demostró una asociación significativa entre la presencia de nocturia y ansiedad en pacientes de ambos sexos, concluyendo que no son síntomas independientes. En nuestro estudio, el segundo síntoma más frecuente fue ansiedad, lo cual afirma dicha asociación.

De las 30 MNM exploradas, y comparadas entre grupos evolutivos, 5 resultaron estadísticamente significativas, predominando en el grupo de evolución tardía, las mismas fueron: caídas por hipotensión ortostática (HO), náuseas-vómitos, alucinaciones, visión doble o diplopía y ansiedad. Observamos que con los años de evolución de la EP, existió un incremento sintomático de manifestaciones autonómicas (náuseas-vómitos, caídas por HO) y alucinaciones; síntomas que tienen un origen dual, ya sea porque son inherentes al progreso de la enfermedad dado por sus cambios neuroanatómicos y fisiopatológicos específicos, como por su terapia de reemplazo dopaminérgica ³³.

En éste estudio, se demostró que la cantidad de manifestaciones no motoras correlacionó con el compromiso motor (UPDRS III). Incluso los pacientes con mayor cantidad de MNM presentaron

compromiso motor bilateral con alteraciones del equilibrio (H&Y 3.0) y presencia significativa de caídas por HO. En el trabajo de Park y col ³⁴ se publicaron hallazgos diferentes ya que demostraron que la disfagia, sialorrea, y constipación fueron los síntomas no motores más frecuentes en etapas avanzadas de la EP.

Las manifestaciones no motoras, ansiedad-pánico, caídas por hipotensión ortostática, náuseas-vómitos, alucinaciones, y visión doble, fueron probablemente factores causales o contribuyentes de un mayor deterioro y peor estado clínico global del grupo evolutivo tardío demostrado por los resultados de las correlaciones y análisis de regresión de las mismas con la escala UPDRS y mayor compromiso dado por la escala de H&Y modificada; sumado a que otras variables, como el tiempo evolutivo de la EP y el tratamiento antiparkinsoniano, probablemente influyeron en su presentación.

Verbaan y Marinus ³⁵, comprobaron que los síntomas autonómicos estaban vinculados a una mayor edad de los pacientes, mayor severidad de la enfermedad, y mayor dosis de medicación dopaminérgica y que incluso, la severidad de los mismos estaba asociada a un aumento de la disfunción motora, deterioro cognitivo, síntomas depresivos, complicaciones psiquiátricas, y trastornos del sueño; hallazgos similares se describen en el presente trabajo, lo cual soportaría que el mayor discomfort global de los pacientes del grupo evolutivo tardío estuvo asociado a las manifestaciones autonómicas (náuseas-vómitos, caídas por HO), alucinaciones, ansiedad y visión doble.

Un estudio ³⁶ que evaluó la prevalencia, factores asociados y fenomenología de las psicosis en pacientes con EP, determinó que las alucinaciones visuales fueron el síntoma más frecuente dentro de ellas y que, la edad de inicio de la enfermedad, la duración de la misma, el uso de levodopa y amantadina fueron los principales factores asociados a la presencia de psicosis. Coincidimos parcialmente con éstos propuestos, ya que lo concretamente demostrado en nuestro estudio fue su relación con el tiempo de evolución de la EP, sin poder demostrar una asociación farmacológica en su etiología.

Conclusiones

En base al análisis realizado en nuestro estudio, todos los pacientes presentaron manifestaciones no motoras (MNM) con diferente frecuencia; las MNM más frecuentes que se observaron en ambos grupos evolutivos fueron ansiedad, tristeza, olvidos, insomnio, urgencia miccional y nocturia. En nuestro estudio, las manifestaciones no motoras, fueron frecuentes tanto en etapa temprana como tardía de la enfermedad, desafiando la evolución temporal lineal esperable de la teoría neuroanatómica de Braak.

Ansiedad, alucinaciones, caídas por hipotensión ortostática, visión doble, y náuseas-vómitos, fueron significativamente más frecuentes en el grupo tardío, el cual presentó mayor deterioro clínico global.

Conflictos de Interés: No existieron conflictos de interés.

Financiación: Estudio parcialmente financiado por la Secretaría de Ciencia y Tecnología (SECyT) de la Universidad Nacional de Córdoba (UNC), Argentina. Datos preliminares de Proyecto de Investigación para optar al título de Doctor en Medicina y Cirugía, Facultad de Ciencias Médicas, UNC, Argentina.

Agradecimientos: A todo el personal del servicio de Neurología del Hospital Nacional de Clínicas de Córdoba, Universidad Nacional de Córdoba (UNC), Argentina. A la Dra. Ruth Fernández, UNC. Al Profesor Dr. Santiago Palacio, UNC. A la Dra. María Elena Peralta López, UNC.

Bibliografía

1. Parkinson J. *An essay on the shaking palsy 1817. Reprint of monograph published by Sherwood, Weely and Jones, London 1817.* *J Neuropsychiatry Clin Neuroscien* 2002; 14: 223-36.
2. Ropper AH, Brown RH. *Principios de Neurología de Adams y Victor. Octava edición.* Boston: McGraw – Hill Interamericana, 2005.
3. Suchowersky O, Reich S, Perlmutter J, Reich S, Zesiewicz T, et al. *Practice parameter: diagnosis and prognosis of new onset Parkinson disease (an evidence-base review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology.* *Neurology* 2006; 66: 976-82.
4. Micheli F. *Enfermedad de Parkinson y trastornos relacionados. Segunda edición.* Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 2006.
5. Przedborski S. *Etiopatogenia de la enfermedad de Parkinson.* In Jancovich J, Tolosa E: *Enfermedad de Parkinson y trastornos del movimiento. Quinta edición.* Barcelona: Editorial Lippincott Williams & Wilkins, Wolters Kluwer, 2007, p. 77-92.
6. Hoenicka J, Vidal L, Morales B, Ampuero I, Jiménez-Jiménez FJ, et al. *Molecular findings in familial Parkinson disease in Spain.* *Arch Neurol* 2002; 59: 966-70.
7. Olanow CW, Stern MB, Sethi K. *The Scientific and Clinical Basis for the treatment of Parkinson Disease.* *Neurology* 2009; 72 (Suppl 4): S1-S136.
8. Jellinger KA. *Neuropathobiology of non-motor symptoms in Parkinson disease.* *J Neural Transm* 2015; 1-12.
9. Mizuno Y, Hattori N, Kubo SI, Sato S, Kenya N, et al. *Progress in the pathogenesis and genetics of Parkinson's disease.* *Philosophical Transactions of the Royal Society* 2008; 363: 2215-27.
10. Tolosa E, Wenning G, Poewe W. *The diagnosis of Parkinson's disease.* *Lancet Neurol* 2006; 5: 75-86.
11. O'Sullivan SS, Williams DR, Gallagher DA, Masey LA, Silveira-Moriyama L, et al. *Nonmotor Symptoms as Presenting Complaints in Parkinson's Disease: a clinicopathological study.* *Movement Disorders* 2008; 23: 101-06.
12. Braak H, Del Tredici K, Rub U, De Vos RA, Jansen Steur EN, et al. *Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease.* *Neurobiology Aging* 2003; 24: 197-11.
13. Jellinger KA. *Post mortem studies in Parkinson's disease –is it possible to detect brain areas for specific symptoms?.* *J Neural Transm Suppl* 1999; 56: 1-29.
14. Morales-Briceno H, Cervantes-Arriaga A, Rodriguez-Violante M. *Diagnóstico premotor de la enfermedad de Parkinson.* *Gaceta Médica de México* 2011; 147: 22-32.
15. Dijkstra AA, Voorn P, Berendse HW, Groenewegen HJ, Netherlands Brain Bank, et al. *Stage-dependent nigral neuronal loss in incidental Lewy body and Parkinson's disease.* *Mov Disord* 2014; 29(10): 1244-51.
16. Braak H, Del Tredici K. *Invited article: nervous system pathology in sporadic Parkinson's disease.* *Neurology* 2008; 70: 1916-25.
17. Erro ME, Moreno MP, Zandio B. *Bases fisiopatológicas de los síntomas no motores de la enfermedad de Parkinson.* *Rev Neurol* 2010; 50 (Supl 2): S7-13.
18. Argandoña-Palacios L, Perona-Moratalla AB, Hernández-Fernández F, Díaz-Maroto I, García-Muñozguren S. *Trastornos no motores de la enfermedad de Parkinson: introducción y generalidades.* *Rev Neurol* 2010; 50 (Supl 2): S1-5.
19. Shulman LM, Taback RL, Rabinstein AA,

- Weiner WJ. Nonrecognition of depression and other non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2002; 8: 193-97.
20. Simuni T, Sethi T. Nonmotor manifestations of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2008; 64 (Suppl 2): S65-80.
21. Gonera EG, Van't Hof M, Berger HJC, Van Weel C, Horstink MWIM. Symptoms and duration of the premotor phase in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1997; 12:871-76.
22. Arias Rodriguez M, Morís De La Tassa G. Diagnóstico de la enfermedad de Parkinson. *Rev Neurol* 2009; 48(Supl 1): S 21-5.
23. Grandas F. Pródromos y síntomas premotores de la enfermedad de Parkinson. *Curr Opin Neurol* 2007; 20(Supl 1): S 11-4.
24. Chaudhuri KR, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurol* 2009; 8: 464-74.
25. Martinez-Martin P, Schapira AHV, Stocchi F, Sethi K, Odin P, et al. Prevalence of nonmotor symptoms in Parkinson's Disease in an international setting; study using nonmotor symptoms questionnaire in 545 patients. *Movement Disorders* 2007; 22(11): 1623-29.
26. Cheon SM, Ha MS, Park MJ, Kim JW. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: prevalence and awareness of patients and families. *Parkinsonism & Related Disorders* 2008; 14: 286-90.
27. Ravan A, Ahmad FM, Chabria S, Gadhari M, Sankhla CS. Non-motor symptoms in an Indian cohort of Parkinson's disease patients and correlation of progression of non-motor symptoms with motor worsening. *Neurol India* 2015; 63: 166-74.
28. Li H, Zhang M, Chen L, Zhang J, Pei Z, et al. Nonmotor symptoms are independently associated with impaired health-related quality of life in Chinese patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010; 25: 2740-46.
29. Wang G, Hong Z, Cheng Q, Wang Y, Zhang J, et al. Validation of the Chinese non-motor symptoms scale for Parkinson's disease: Results from a Chinese pilot study. *Clin Neurol Neurosurg* 2009; 111: 523-26.
30. Barone P, Antonini A, Colosimo C, Marconi R, Morgante L, et al. The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009; 24: 1641-49.
31. Chaudhuri KR, Martinez-Martin P. Quantitation of non motor symptoms of PD. *Eur J Neurol* 2008; 15(Suppl 2): 1-7.
32. Rana AQ, Paul DA, Qureshi AM, Ghazi A, Alenezi S, et al. Association between nocturia and anxiety in Parkinson's disease. *Neurol Res* 2015; 37(7): 563-67.
33. Lee HM, Koh SB. Many Faces of Parkinson's Disease: Non-Motor Symptoms of Parkinson's Disease. *J Mov Disord* 2015; 8(2): 92-7.
34. Park H, Lee JY, Shin CM, Kim JM, Kim TJ, et al. Characterization of gastrointestinal disorders in patients with parkinsonian syndromes. *Parkinsonism Relat Disord* 2015; 21(5): 455-66.
35. Verbaan D, Marinus J, Visser M, Van Rooden SM, Stiggelbout AM, et al. Patient-reported autonomic symptoms in Parkinson disease. *Neurology* 2007; 69: 333-41.
36. Rodríguez-Violante M, Velázquez-Osuna S, Cervantes-Arriaga A, Corona-Vázquez T, de la Fuente-Sandoval C. Prevalencia, factores asociados y fenomenología de la psicosis en pacientes con enfermedad de Parkinson (EP). *Gac Med Mex* 2015; 151: 169-75.