

Protocolo de estudio para una cohorte multicéntrica de pacientes mexicanos con enfermedad de Parkinson para evaluar los determinantes motores, no motores y genéticos sobre la progresión

Amin Cervantes-Arriaga¹, Mayela Rodríguez-Violante^{1,2}, Carlos Zuñiga-Ramírez³,
Minerva López-Ruiz⁴, Eloisa Estrada-Bellman⁵, Elisa Otero-Cerdeira⁶, David Dávila-Ortiz⁷,
Carlos Cantú-Brito⁸

RESUMEN

Objetivo: describir el diseño de un estudio de cohorte prospectivo para identificar el impacto de los principales factores motores, no motores y genéticos sobre la progresión y frecuencia de complicaciones en pacientes mexicanos con enfermedad de Parkinson. *Material y métodos:* se describe diseño, cálculo de tamaño de muestra, objetivos primarios y secundarios, estrategia de reclutamiento, escalas clinimétricas a aplicar y su justificación, estudios genéticos e implicaciones éticas del protocolo de estudio. *Resultados:* entre enero y diciembre de 2011; se llevaron a cabo diversos estudios preliminares para evaluar factibilidad e identificar dificultades técnicas y metodológicas. Durante esta etapa se capturo información preliminar de 773 pacientes con enfermedad de Parkinson. *Conclusiones:* el estudio de cohorte multicéntrico proporcionará información valiosa sobre factores motores, no motores y genéticos específicos en población mexicana y su impacto sobre la progresión de la enfermedad.

Palabras clave: cohorte, enfermedad de Parkinson, México, multicéntrico.

Study protocol for a multicentre cohort of Mexican patients with Parkinson's disease to assess motor, non motor and genetic determinants on the progression

ABSTRACT

Objective: to describe the study design of a prospective cohort to identify the impact of motor, non-motor and genetic factors on the progression and frequency of complications in Mexican patients with Parkinson's disease. *Methods:* the design, calculation of sample size, primary and secondary objectives, recruitment strategy, clinimetric scales to apply and its justification, genetic studies and ethical implications of the study protocol are promptly described. *Results:* Between January and December of 2011 several preliminary studies were carried out to assess the feasibility and identify technical and methodological issues. During this stage, preliminary information of 773 patients with Parkinson's disease was captures. *Conclusions:* The multicenteric cohort study will provide valuable information on motor, non-motor and genetic factors specific to Mexican population and its impact on disease progression.

Key words: cohort, Mexico, multicentric, Parkinson's disease.

La enfermedad de Parkinson es una de las enfermedades neurodegenerativas más comunes de inicio en el adulto; siendo la segunda causa más frecuente de enfermedad degenerativa después del Alzheimer. Se ha estimado que la incidencia de esta enfermedad en mayores de 60 años es de 13.4 por 100,000 habitantes por año en Estados Unidos de Norteamérica¹. En México no se tienen estudios epidemiológicos para prevalencia e incidencia de la enfermedad. La etiología de la EP aún no ha sido dilucidada, siendo alrededor del 90% de los casos de tipo esporádico, el resto son hereditarios.

La EP es considerada en la actualidad como una enfermedad heterogénea, tanto en términos de síntomas motores como no motores².

Estudios recién han demostrado que diversos factores como edad, inicio, género y tratamiento inicial influyen en la progresión y complicaciones de la EP dentro de los primeros 5 años de la enfermedad. En términos generales el retraso en el diagnóstico se ha reportado alrededor de 6 a 12 meses posterior al inicio de los síntomas motores; esto a su vez conlleva a un inicio tardío del tratamiento³.

La tasa de complicaciones motoras como discinesias inducidas por levodopa, fluctuaciones motoras y congelamiento de la marcha se relacionan con factores como edad de inicio de tratamiento, pero también lo hacen con aspectos con índice de masa corporal y dosis por kilogramo de peso de los medicamentos antiparkinsonianos.

En los últimos años el tipo de fenotipo motor ha tomado gran relevancia ya que se ha reportado que los pacientes con predominio de temblor presentan una progresión más favorable en términos de mortalidad y de tasa de complicaciones tanto motoras como no motoras. Más aún estudios de cohortes de pacientes asiáticos con EP han sugerido hasta cuatro subtipos distintos de la enfermedad con base a características clínicas incluyendo fenotipos motores y no motores; estos subtipos se relacionan con distintos patrones de progresión y respuesta al tratamiento. Por otra parte un estudio de cohorte inglesa ha sugerido una clasificación basada en los siguientes grupos; **a.** Pacientes de inicio temprano, **b.** Pacientes con predominio de temblor, **c.** Pacientes sin predominio de temblor pero con deterioro cognitivo y depresión, y **d.** Pacientes con progresión rápida pero sin deterioro cognitivo. Adicionalmente investigadores en Holanda han propuesto tres subgrupos (inicio temprano, inicio intermedio con síntomas de ansiedad y depresión, y un grupo de inicio tardío con mayor alteración motora y progresión rápida). Lo anterior deja en claro que existe una gran heterogeneidad en el curso clínico de la enfermedad de Parkinson y la necesidad de estudiar

poblaciones específicas; en el caso particular de América Latina no existe a la fecha ningún estudio que caracterice el fenotipo motor y no motor de la enfermedad, así como tampoco que analice el impacto de los mismos sobre la progresión, severidad y frecuencia de complicaciones. Como consecuencia se infiere que nuestra población se comporta y responde igual que la de otros países desarrollados de los cuales surgen los conocimientos. Por desgracia cada vez es más claro que existe una heterogeneidad en las distintas poblaciones de EP, por lo que existe la posibilidad de que los pacientes Mexicanos con EP se comporten de forma diferente tanto desde el punto de vista fenotípico (motor y no motor) como genotípico; aunado a las diferencias socioculturales y económicas propias del país.

OBJETIVOS

Identificar el impacto de los principales factores motores, no motores y genéticos sobre la progresión y frecuencia de complicaciones en pacientes mexicanos con enfermedad de Parkinson mediante el establecimiento de un cohorte prospectivo.

A su vez los objetivos específicos incluyen determinar características generales de edad, género y duración de la enfermedad de Parkinson en población mexicana de distintos centros hospitalarios, identificar y mejorar el conocimiento de los síntomas motores y no motores presentes, determinar los fenotipos de síntomas motores y la variabilidad fenotípica de la EP con los síntomas no motores. Otros puntos son el describir los esquemas de terapia de reemplazo dopaminérgicos utilizados con mayor frecuencia y su efecto en los síntomas motores, así como en los no motores y por último se logrará determinar el impacto de la calidad de vida relacionada a la salud.

Recibido: 12 marzo 2012. Aceptado: 26 marzo 2012.

¹Laboratorio Clínico de Enfermedades Neurodegenerativas.

²Clínica de Trastornos del Movimiento. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Distrito Federal, México. ³Servicio de Neurología. Hospital Civil de Guadalajara, Guadalajara, México. ⁴Consulta Externa de Neurología. Hospital General de México, Distrito Federal, México. ⁵Consulta Externa de Movimientos Anormales y Parkinson. Hospital Universitario «José E. González», Nuevo León, México. ⁶Unidad de Trastornos del Movimiento. Hospital Español, Distrito Federal, México.

⁷Laboratorio de Neurogenética. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Distrito Federal, México. ⁸Departamento de Neurología y Psiquiatría. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Distrito Federal, México. Correspondencia: Dra. Mayela Rodríguez Violante. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Insurgentes Sur # 3877, Col. La Fama. 14269 México, D.F. E-mail: mrodriguez@innn.edu.mx

Adicionalmente se determinará frecuencia de mutaciones en genes causales de EP y su relación con los síntomas motores y no motores.

MATERIAL Y MÉTODOS

El diseño del estudio corresponde al de cohorte multicéntrica, de carácter nacional. El estudio es observacional con evaluaciones transversales repetidas semestralmente durante un periodo mínimo de 4 años.

La población participante incluirá pacientes de cualquier género y edad con diagnóstico establecido de enfermedad de Parkinson que acudan los centros hospitalarios participantes, que cumplan con los criterios de inclusión.

El estudio se planea como longitudinal con seguimiento de una cohorte multipropósito. El tamaño de muestra se basó en las siguientes consideraciones. La pérdida al seguimiento de la muestra dadas las siguientes condiciones esperadas de edad promedio de 65 a 75 años, comorbilidades médicas aunadas a la EP y migración entre otras se espera alrededor del 10% por año. Por otra parte, muestras menores de 30 sujetos se consideran *bajas o pequeñas* desde el punto de vista estadístico, adicionalmente, la variabilidad se incrementa con la experiencia de los evaluadores, por lo que se requieren compensar mediante una mayor muestra de cada centro. Por último, se estima que entre un 15 al 20% de los centros involucrados en un estudio multicéntrico pudieran salir del mismo por diversos motivos. Para cubrir este factor se aumentará en esta misma proporción el número de pacientes por centro. El tamaño de muestra de pacientes a reclutar es de 440.

Estimándose una pérdida máxima del 40%, la muestra final al término del seguimiento de 2 años será de 264 pacientes. La muestra final será suficiente para incluir hasta 27 variables predictoras en los análisis de regresión múltiple con un poder de 0.80 y una confiabilidad del 95%⁴.

Reclutamiento

El estudio se planea reclutamiento competitivo; cada centro podrá incluir el mayor número de pacientes posibles antes del cierre del estudio. Lo anterior afecta el número de sujetos a incluir pero siempre deberá considerarse el tamaño muestral mínimo mencionado previamente. Dado que el presente estudio cuenta con la participación de diversos centros de referencia de segundo y tercer nivel existe la posibilidad de duplicar registros; por lo que se utilizará la clave única de registro de población para identificar esta situación aunado al interrogatorio. Se permitirá compensar la atrición de

la muestra basal, es decir pérdidas durante el seguimiento. Se permitirá el reemplazo de las pérdidas durante el primer año del estudio.

Criterios de elegibilidad

Se incluirán pacientes de cualquier edad y género, con diagnóstico de enfermedad de Parkinson según los criterios de la Sociedad de Enfermedad de Parkinson del Banco de Cerebros del Reino Unido, en cualquier estadio de Hoehn y Yahr.

Se excluirán a aquellos que a criterio del investigador curse con alguna comorbilidad médica severa que impida su adecuada evaluación para los fines del estudio; asimismo aquellos que no proporcionen consentimiento informado (el no firmar el consentimiento de genética no excluye al paciente de su inclusión en el resto del protocolo).

Medidas de desenlace

Las variables de desenlace primario son el cambio en el puntaje de la escala motora utilizada con respecto a visitas anteriores; así mismo, se categorizará de acuerdo a la definición de respuesta mínima clínicamente significativa.

Las variables de desenlace secundarias incluyen el cambio en el puntaje de la escala de síntomas no motores, cambio en el puntaje de las escalas de actividades de la vida diaria, complicaciones motoras y de calidad de vida.

Las principales variables independientes, covariables y confusores a considerarse incluyen la terapia de reemplazo dopaminérgico, presencia de mutaciones en genes causales de EP, fenotipo motor, fenotipo no motor, datos sociodemográficos, datos históricos de la enfermedad, estadiaje de Hoehn y Yahr y otros tratamientos concomitantes, incluyendo antidepresivos, ansiolíticos, antipsicóticos e inductores del sueño.

Análisis estadístico

El análisis planteado contempla pruebas de *t* para mediciones repetidas o su equivalente no paramétrico para variables numéricas y prueba de McNemar para variables nominales. El análisis bivariado comparativo se realizará mediante pruebas *t*, Mann-Whitney y Chi cuadrado según correspondiera. El análisis inicial de las funciones de riesgo de tiempo al evento se realizará mediante análisis de supervivencia de Kaplan-Meier. El tiempo de seguimiento se calculará desde el ingreso al estudio hasta la última visita o cierre del estudio. La comparación entre dos factores se llevará a cabo me-

dianter prueba de Log-rank. El efecto de las covariables se analizará mediante modelos de regresión múltiple y de Cox.

Evaluaciones clínicas

Las evaluaciones comprenden las aplicadas por el neurólogo y autoaplicadas. En el primer grupo se incluyen los siguientes instrumentos:

Estadio de Hoehn y Yahr: este se determina de acuerdo a las características de los síntomas motores extensión y discapacidad física. Se utilizará el sistema modificado⁵.

Escala corta de evaluación de Parkinson (SCOPA-SPES): este instrumento desarrollado por el grupo de Escala de desenlaces en la enfermedad de Parkinson (SCOPA, Scales for Outcomes of Parkinson's disease) está conformado por tres subescalas que incluyen la evaluación motora, actividades de la vida diaria y complicaciones motoras. El total de ítems del instrumento es de 21 y su tiempo promedio de aplicación es de sólo 8 minutos⁶.

Escala de síntomas no motores (NMSS): El NMSS posee 30 ítems en nueve dominios y permite graduar la sintomatología no motora al incluir frecuencia y gravedad. Los dominios explorados por el instrumento cardiovascular, sueño/fatiga, ánimo/cognición, percepción/alucinaciones, atención/memoria, gastrointestinal, urinario, sexual y misceláneos. La puntuación de cada reactivo es obtenida mediante entrevista calificando la severidad (de 0 a 3) y frecuencia (1 a 4); se multiplican estas dos variables se obtiene un nuevo índice que pondera los síntomas de acuerdo a su persistencia y gravedad. Este instrumento ya ha sido validado en población mexicana^{7,8}.

Evaluación cognitiva de Montreal (MoCA): la prueba evalúa 8 dominios del funcionamiento cognitivo: atención y concentración, función ejecutiva, memoria, lenguaje, habilidad visuconstructiva, pensamiento conceptual, cálculo y orientación. El tiempo de administración de la prueba es de 10 minutos. Se ha demostrado que el MoCa es equivalente al SCOPA-COG y superior al S-MMSE en pacientes con enfermedad de Parkinson⁹.

Por otra parte, las escalas autoaplicables han sido requeridas por el paciente y su cuidador primario son las siguientes:

Cuestionario de sueño SCOPA-sueño: el SCOPA-sueño está conformado por dos subescalas; la primera evalúa el sueño nocturno (5 ítems) y la segunda la somnolencia diurna (6 ítems). Cada uno de los ítems de esta escala se califican de 0 (no / nunca) a 3 (mucho / con frecuencia). El punto de corte para la subescala de

síntomas nocturnos ha sido establecida en 6/7 (sensibilidad de 0.97 y especificidad de 0.80); para la subescala de somnolencia diurna el punto de corte es 4/5 (sensibilidad de 0.90 y especificidad de 0.82)¹⁰. La escala SCOPA-sueño ya ha sido validada en población mexicana con enfermedad de Parkinson escala Likert de 0 (nunca) a 4 (siempre). El cuidador a través muestra y posiblemente sobrepasarlos hospitales (en el caso del Inst¹¹.

Cuestionario de calidad de vida PDQ-8: el PDQ-8 consta de 8 ítems que evalúan: movilidad, actividades de la vida diaria, emociones, estigma, apoyo social, cognición, comunicación y bienestar corporal. Se trata de un índice resumido de sólo ocho de los ítems presentes en el PDQ-39. Su principal ventaja es su corto tiempo de aplicación¹².

Inventario de Beck (BDI): el inventario de depresión de Beck desarrollada para evaluar los síntomas correspondientes a los criterios diagnósticos de los trastornos depresivos. El punto de corte sugerido para fines de tamizaje es de 8/9; por otra parte también puede ser utilizado con fines diagnósticos (punto de corte 16/17). Este instrumento posee una confiabilidad y validez adecuadas con respecto a los criterios para depresión mayor del DSM-IV¹³.

Escala de sobrecarga del cuidador de Zarit: este instrumento consiste en 22 ítems que evalúan aspectos de salud física y psicológica, área económica y laboral, relaciones sociales y relación con el paciente. En general mide la carga percibida por el cuidador a través de una escala Likert de 0 (nunca) a 4 (siempre) por lo que el rango teórico es de 0 a 88 puntos.

Evaluaciones genéticas

Se llevará a cabo un subestudio genético. Mediante entrevista inicial se identificarán los casos sospechosos de herencia autosómica dominante o recesiva ya sea por antecedentes familiares o por edad de inicio temprano (menos de 50 años) o juvenil (menos de 21 años). Se invitará a participar y tras la firma de un consentimiento informado específico se realizará la toma de muestra de sangre periférica o muestra de gota de sangre en tarjetas de Guthrie. Los casos esporádicos con edad de inicio temprano o juveniles serán estudiados de forma inicial para las mutaciones de los genes autosómicos causantes de EP (*PARK2*, *PINK1*, *DJ-1*, *ATP132A*, *PLA2C*). Los casos que resulten negativos serán entonces estudiados para mutaciones en genes dominantes. Los casos con herencia autosómica recesiva serán estudiados para mutaciones en genes *PARK2*, *PINK1*, *DJ-1*, *ATP132A*, *PLA2C* y los casos con herencia autosómica dominante serán estudiados para

SNCA, UCHL1 y LRRK2.

El orden en el que se realizará la búsqueda de las mutaciones será de acuerdo a lo reportado en la literatura con el uso de reacción en cadena de polimerasa (PCR) o secuenciación directa de los exones de los genes de interés iniciando por los puntos calientes de mutación.

Consideraciones éticas

Todos los pacientes participantes deberán otorgar su consentimiento, firmando el formulario de consentimiento informado. El protocolo de investigación deberá someterse y ser autorizado por los comités locales de investigación y ética de cada centro.

RESULTADOS PRELIMINARES

Durante el periodo comprendido de enero y diciembre de 2011; se realizaron estudios piloto y preliminares para un registro nacional de pacientes con EP realizado en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición y el Hospital General de México quienes reunieron la información demográfica y clínica de un total de 709 pacientes¹⁴.

Por otra parte se llevó a cabo otro estudio piloto para implementación de una evaluación clínica estandarizada dentro del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía y el Hospital General de México, en este estudio se incluyeron un total de 172 pacientes¹⁵.

Cabe mencionar que posterior a la presentación de ambos trabajos en el marco de la Reunión Anual de la Academia Mexicana de Neurología en noviembre de 2011; se logró incrementar el tamaño muestral con la inclusión del Hospital Civil de Guadalajara y del Hospital Universitario de Monterrey llegando a un total de 773 pacientes.

También, se logró identificar los principales obstáculos técnicos y metodológicos para la ejecución del presente estudio. Por último se logró consenso de los investigadores participantes en lo referente a las variables a medir, definiciones operacionales y escalas a aplicar.

DISCUSIÓN

El lograr identificar los factores de riesgo o determinantes en la tasa de progresión de la EP permitirá la detección oportuna de aquellos individuos con mayor susceptibilidad a desarrollar complicaciones tanto de tipo motor como no motor. Lo anterior permitirá mejorar las estrategias terapéuticas e implementar planes específicos de salud para este grupo en particular.

Adicionalmente, la detección de mutaciones pun-

tuales causantes de EP, impacta significativamente en el asesoramiento genético y riesgos de recurrencia en los individuos y familiares involucrados.

El presente estudio contempla la utilización de un formato de registro unificado y estandarizado que permitirá la comparación de información entre los diversos centros. Este formato corto se considera como completo y suficiente para las principales características clínicas y demográficas de la EP.

Asimismo, se plantea el uso de una escala motora corta pero equiparable a instrumentos que consumen mayor tiempo en su aplicación. La elección del SCOPA-SPES permitirá un registro completo, sin que esto impacte en las actividades asistenciales diarias de los investigadores participantes propiciando un mayor reclutamiento y menor tasa de datos faltantes. En el aspecto no motor se incluye un instrumento ya validado en población mexicana, que proporciona información en cuanto a frecuencia y severidad de los síntomas no motores de la enfermedad; aunado a este se incluyen tres instrumentos específicos que cubren de forma más detallada la presencia de depresión, deterioro cognitivo y alteraciones del sueño. Por último, se incluyen dos instrumentos, uno para evaluar de forma rápida la calidad de vida del paciente y otra para medir la carga del cuidador. Estos dos parámetros son fundamentales para comprender el estado global del paciente en relación a su percepción de la salud.

En el aspecto genético la información permitirá conocer la frecuencia alélica de los genes asociados a la EP de forma causal; una de las principales ventajas radica en el hecho de que se incluirán diversas poblaciones lo que dará un panorama más amplio y con menor sesgo de selección y referencia.

Como ya se mencionó con antelación en América Latina se carecen a la fecha de estudios cohorte como el presentado en este proyecto y como consecuencia se infiere que nuestra población se comporta y responde igual que la de otros países desarrollados de los cuales surgen los conocimientos. por desgracia cada vez es más claro que existe una heterogeneidad en las distintas poblaciones de EP, por lo que existe la posibilidad de que los pacientes mexicanos con EP se comportan de forma diferente tanto desde el punto de vista fenotípico (motor y no motor) como genotípico; aunado a las diferencias socioculturales y económicas propias del país. La información que se obtendrá del presente estudio impactará no solo en el ámbito de conocimiento sino que también lo hará en estrategias de salud y de tratamiento sintomático. Por otra parte el desarrollo de un proyecto de esta magnitud posicionará al país y sus instituciones de salud como líderes en la materia en América Latina; esto permitirá a su vez una mayor difu-

sión y divulgación así como fortalecer y extender las redes de investigación a nivel nacional pero también brindando la oportunidad de crear nuevas redes con otros países.

REFERENCIAS

1. Van Den Eeden SK, Tanner CM, Bernstein AL. Incidence of Parkinson's Disease: variation by age, gender, and race/ethnicity. *Am J Epidemiol* 2003;157: 1015-22.
2. Bohlhalter S, Kaegi G. Parkinsonism: heterogeneity of a common neurological síndrome. *Swiss Med Wkly* 2011; doi: 10.4414/smw.
3. Whone AL, Watts RL, Stoessl AJ. Slower progression of Parkinson's disease with ropinirole versus levodopa: the Realpet study. *Ann Neurol* 2003; 54:93-101.
4. Tabachnick BG, Fidell LS: *Multiple regression* New York: Harper Collins College Publications. 1996.
5. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967;17:427-42.
6. Marinus J, Visser M, Stiggelbout AM, Rabey JM, Martínez-Martín P, Bonuccelli U, et al. A short scale for the assessment of motor impairments and disabilities in Parkinson's disease: the SPES/SCOPA. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75:388-95
7. Chaudhuri KR, Martínez-Martin P, Brown RG, Sethi K, Stocchi F. The metric properties of a novel non-motor symptoms scale for Parkinson's disease: Result from an international pilot study. *Mov Disord* 2007; 13: 1901-11.
8. Cervantes-Arriaga A, Rodríguez-Violante M, Villar-Velarde A, López-Gómez M, Corona T. Metric properties of clinimetric indexes for non-motor dysfunction of Parkinson's disease in Mexican population. *Rev Invest Clin* 2010; 62:8-14.
9. Dalrymple-Alford JC, MacAskill MR, Nakas CT. The MoCA: Well-suited screen for cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurol* 2010;75:1717-25.
10. Martínez-Martín P, Visser M, Rodríguez-Blazquez C, Marinus J, Chaudhuri KR, van Hilten JJ. SCOPA-Sleep and PDSS. Two scales for assessment of sleep disorder in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008; 23:1681-8.
11. Cervantes-Arriaga A, Rodríguez-Violante M, Velez-Cedeño A, Alatríste-Booth V. Estudio piloto de validación de la escala de SCOPA-sueño en pacientes mexicanos con enfermedad de Parkinson. *Rev Mex Neuroci* 2011; 12:346-51.
12. Jenkinson C, Fitzpatrick R, Peto V, Greenhall R, Hyman N. The PDQ-8: development and validation of a short-form Parkinson's disease questionnaire. *Psychol Health* 1997; 12: 805-14.
13. Schrag A, Barone P, Brown RG, Leentjens AFG, McDonald WM, Starkstein S, et al. Depression rating scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov disor* 2007; 22:1077-92.
14. Rodríguez-Violante M, Ramírez-Valadez C, Mathieu Betancour R, López-Ruiz M, Cervantes-Arriaga A, Morales-Briceño H. Características clínicas y fenotipo motor de pacientes mexicanos con enfermedad de Parkinson de tres centros de referencia de la ciudad de México. *Rev Mex Neurosci* 2011; 288.
15. Rodríguez-Violante M, López-Ruiz M, Cervantes-Arriaga A, Morales-Briceño H. Estudio piloto de la implementación de la escala corta de evaluación de la enfermedad de Parkinson (SPES/SCOPA) en pacientes de dos centros de referencia de la Ciudad de México. *Rev Mex Neurosci* 2011; 12:386.