

Tiempo desde el inicio de los síntomas motores hasta el diagnóstico de enfermedad de Parkinson (EP) en México

Amin Cervantes Arriaga^{1*}, Mayela Rodríguez Violante¹, Azyadeh Camacho Ordóñez¹, Paulina González Latapi¹, Minerva López Ruiz², Ingrid Estrada Bellmann³, Carlos Zúñiga Ramírez⁴ y Elisa Otero Cerdeira⁵

¹Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, México, D.F.; ²Hospital General de México, México, D.F.; ³Hospital Universitario «José E. González», Monterrey; ⁴Hospital Civil, Guadalajara; ⁵Hospital Español, México D.F.

Resumen

Introducción: La EP se caracteriza por un espectro de síntomas motores y no motores de inicio insidioso. La identificación de los síntomas iniciales, tanto por parte del paciente como del médico, es determinante para el diagnóstico. **Objetivo:** Determinar el tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas motores y el diagnóstico de la EP, así como analizar los factores clínicos y demográficos relacionados. **Materiales y métodos:** Estudio transversal realizado en 2011-2012 en sujetos con EP participantes en el Registro Mexicano de Enfermedad de Parkinson (ReMePARK). Se investigó el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta el establecimiento del diagnóstico; se analizó la relación de este tiempo con variables demográficas y clínicas. **Resultados:** Se incluyeron un total de 1,062 sujetos. El tiempo medio transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico fue de 29.5 meses. Los factores predictores de un mayor retraso fueron el inicio de los síntomas antes de los 40 años ($B = -0.350$; $p < 0.001$) y la presencia de antecedente familiar positivo ($B = 0.224$; $p < 0.001$). **Conclusiones:** En México, el diagnóstico de la EP es 2.5 veces mayor que lo reportado en países desarrollados.

PALABRAS CLAVE: Diagnóstico. Síntomas. Enfermedad de Parkinson.

Abstract

Introduction: Parkinson's disease is characterized by a wide spectrum of motor and non-motor symptoms with an insidious onset. Identification of these symptoms by the patient as well as by the physician is determinant in order to achieve an early diagnosis. **Objective:** To determine the time from motor symptoms onset to the diagnosis of Parkinson's disease and analyze the clinical and demographic factors related to it. **Material and methods:** A cross-sectional study was carried out including subjects with Parkinson's disease seen during the 2011-2012 period and belonging to the Mexican National Parkinson's Registry. Time from symptom onset to the diagnosis was collected; its relation with demographic and clinical characteristics was assessed. **Results:** A total of 1,062 subjects were included. Delay in diagnosis was 29.5 months. Predictive factors for a longer diagnostic delay were symptoms onset before 40 years of age ($B: -0.350$; $p < 0.001$) and a positive family history of Parkinson's disease ($B: 0.224$; $p < 0.001$). **Conclusions:** The diagnosis of Parkinson's disease in Mexico is two and a half times greater than what has been reported for other countries. (Gac Med Mex. 2014;150 Suppl 2:242-7)

Corresponding author: Amin Cervantes Arriaga, acervantes@innn.edu.mx

KEY WORDS: Diagnosis. Symptoms. Parkinson's disease.

Correspondencia:

*Amin Cervantes Arriaga
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía
Insurgentes Sur, 3877
Col. La Fama, Del. Tlalpan, C.P. 14269, México, D.F.
E-mail: acervantes@innn.edu.mx

Fecha de recepción: 10-03-2014
Fecha de aceptación: 26-05-2014

Introducción

La EP es un trastorno neurodegenerativo caracterizado por manifestaciones tanto motoras como no motoras. A pesar del reconocimiento de la posibilidad teórica de identificar la enfermedad en fases premotoras (antes del inicio de las manifestaciones motoras) o incluso presintomáticas (antes de cualquier manifestación), hasta la fecha, el diagnóstico continúa realizándose mediante criterios clínicos basados en síntomas motores como el temblor de reposo, la bradicinesia, la rigidez y la inestabilidad postural o de la marcha¹. Ello conlleva dos limitaciones importantes: existencia de una alta tasa de error diagnóstico y retraso en el reconocimiento de dichas alteraciones motoras.

En lo que se refiere al error diagnóstico, Hughes, et al. han reportado, mediante confirmación histopatológica, que hasta el 24% de los diagnósticos de EP realizados por neurólogos generales es incorrecto². Por otra parte, se ha descrito que sólo el 8% de los diagnósticos son erróneos cuando los realiza un neurólogo especializado en trastornos del movimiento³. El diagnóstico diferencial se realiza principalmente con otras formas de parkinsonismo, como la atrofia de sistemas múltiples y la parálisis supranuclear progresiva⁴.

El segundo aspecto es el tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas motores y el diagnóstico definitivo de EP. Este tiempo está relacionado con múltiples factores que incluyen la identificación y percepción de la alteración motora por parte del propio sujeto y la pericia clínica del médico.

El presente estudio tiene el objetivo de determinar el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas motores hasta el diagnóstico de EP; también se analizarán los factores clínicos y sociodemográficos que podrían estar relacionados con el tiempo hasta el diagnóstico.

Se plantea la hipótesis de que factores como el tipo de afección motora inicial (temblor, rigidez-bradicinesia o inestabilidad postural), la edad de inicio de los síntomas motores (juvenil, temprana o tardía), la presencia de antecedentes familiares de primer grado de EP, el hemicuerpo afectado inicialmente en relación con la dominancia y los años de educación formal impactan sobre el tiempo transcurrido entre el inicio de síntomas y el diagnóstico de la EP en población mexicana.

Materiales y métodos

Se llevó a cabo un estudio transversal y retrospectivo utilizando la información de 1,062 pacientes pertenecientes al ReMePARK ingresados entre enero de

2011 y diciembre de 2012⁵. Dicho registro está conformado por sujetos con diagnóstico de EP, de acuerdo con los criterios del Banco de Cerebros del Reino Unido⁶, atendidos en centros de referencia localizados en las ciudades mexicanas de Monterrey, Guadalajara y el Distrito Federal. Las variables de interés para el presente trabajo incluyeron género, edad, edad al inicio de los síntomas motores, edad en el momento de establecerse el diagnóstico, tipo de síntoma motor inicial (temblor, rigidez-bradicinesia o inestabilidad de la marcha/postural), hemicuerpo afectado inicialmente y dominancia (derecha, izquierda, ambidiestra). En función de la edad de inicio de la EP, ésta se categorizó en: juvenil (inicio ≤ 20 años de edad), temprana (inicio entre los 21 y los 40 años de edad) y tardía (inicio > 40 años de edad). Finalmente, la escolaridad fue categorizada como primaria o inferior (≤ 6 años), secundaria (de 7 a 9 años), preparatoria (de 10 a 12 años) y licenciatura o superior (> 12 años), de acuerdo con el sistema educativo vigente en México.

La variable principal de interés fue el tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas motores y el diagnóstico definitivo. El inicio de los síntomas fue obtenido mediante un cuestionario estandarizado que incluía la presencia de síntomas motores menores; es decir, adicionalmente a los síntomas cardinales como temblor, rigidez o inestabilidad, se investigaron síntomas motores menos reconocidos, como micrografía, posición anormal, marcha propulsiva o festinante, hipofonía, habla monótona, disartria, disfagia, ausencia de braceo al caminar, problemas para girar o girar en bloque, distonía e hipomimia.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética y de Investigación local. Todos los participantes firmaron un consentimiento informado.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis univariado para evaluar la calidad de los datos recolectados y la estadística descriptiva. La comparación de variables nominales se realizó mediante la prueba de χ^2 . La comparación de variables cuantitativas fue realizada mediante una prueba de t para muestras independientes/análisis de la varianza (ANOVA) o su equivalente no paramétrico (U de Mann Whitney/Kruskal-Wallis), según fuera necesario de acuerdo con el número de grupos y distribución. En caso de requerirse el ANOVA de una vía, se acompañó de una prueba de Tukey HSD para comparaciones múltiples. Las variables identificadas como factores asociados con el tiempo hasta el diagnóstico

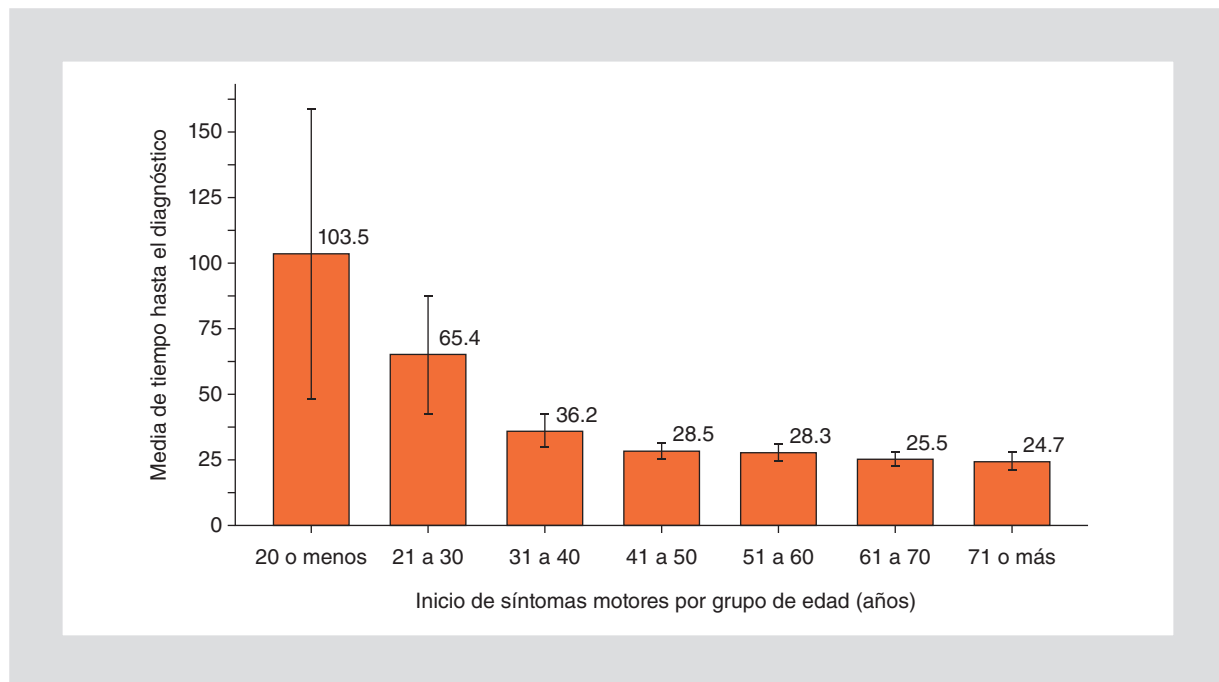


Figura 1. Tiempo en meses transcurrido antes del diagnóstico de acuerdo con el grupo de edad al inicio de los síntomas (media e IC 95%).

durante el análisis bivariado ($p < 0.05$) se incluyeron en un modelo de regresión lineal como variables independientes; en dicho modelo se consideró como variable dependiente el tiempo en meses transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico. Adicionalmente se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman. El análisis estadístico se realizó con los paquetes estadísticos STATA 12 (StataCorp) y SPSS 16 (SPSS Inc).

Resultados

Se incluyeron 594 hombres (55.9%) y 468 mujeres (44.1%) con una edad media de 65.1 ± 13 años. El 97.1% de los sujetos tenían dominancia derecha (diestros). La media de años de educación formal fue de 8.8 ± 4.7 . El 13.8% ($n = 147$) refirieron tener antecedentes familiares de EP en primer o segundo grado; adicionalmente, el 8.7% ($n = 92$) mencionaron poseer familiares con temblor, aunque sin diagnóstico establecido de EP.

En lo que se refiere a la EP, la edad media de inicio de los síntomas motores fue de 56.7 ± 13.4 años. De acuerdo con la clasificación por edad de inicio, el 88.9% presentaban EP de inicio tardío; el 10.5%, EP de inicio temprano, y sólo el 0.7%, EP de inicio juvenil. El fenotipo motor inicial fue tremorígeno en el 65.5% ($n = 696$), rígido-bradicinético en el 29.9% ($n = 318$) y únicamente el 4.5% ($n = 48$) inició con inestabilidad postural o de la marcha.

En la muestra el tiempo medio transcurrido desde el inicio de los síntomas motores hasta el diagnóstico de EP fue de 29.5 ± 28.6 meses.

La edad de inicio de los síntomas mostró una correlación negativa baja con el tiempo en meses transcurrido hasta el diagnóstico ($r = -0.241$; $p < 0.001$). Sin embargo, existieron diferencias al comparar de acuerdo con el grupo de edad al inicio de los síntomas motores, como se muestra en la figura 1. El punto de corte que mostró una mayor diferencia en el tiempo de diagnóstico fue los 40 años de edad; al comparar las medias entre los sujetos que iniciaron antes de los 40 años y los que comenzaron posteriormente existió una diferencia de 25.8 meses (intervalo de confianza [IC] 95%: 16.2-35.5; $p < 0.001$), siendo los primeros diagnosticados más tardíamente.

El lado de inicio motor fue el derecho en el 58.9% ($n = 626$) de los casos; el 98.5% ($n = 617$) de estos sujetos eran también de dominancia derecha. En el caso de los pacientes con dominancia izquierda, sólo el 5% refirieron haber iniciado en el hemisferio izquierdo. No existió relación entre el lado de inicio y el tiempo de retraso en el diagnóstico.

Por otra parte, los años de educación formal no mostraron una correlación con el tiempo hasta el diagnóstico ($r = -0.008$; $p = 0.89$). Al categorizar a los pacientes según la escolaridad no se encontraron diferencias significativas en el tiempo de diagnóstico mediante el ANOVA con prueba de Tukey.

Tabla 1. Tiempo en meses desde el inicio de los síntomas motores hasta el diagnóstico de acuerdo con las principales características demográficas y clínicas

Variable		Media (meses)	DE	p
Género	Hombre	30	26.6	0.52
	Mujer	28.9	31.1	
Antecedente familiar	Negativo	28	24.2	0.006*
	Positivo	38.9	46.6	
Categoría por edad de inicio	Juvenil	89.1	56.2	< 0.001*
	Inicial	47.1	47.2	
	Tardía	26.9	23.9	
Tipo de inicio motor	Temblor	28.2	27.5	0.15
	Rigidez	31.9	28.6	
	Inestabilidad	31.4	41.5	

*Significancia estadística.
DE: desviación estándar.

En la tabla 1 se muestran las medias de tiempo transcurrido, en meses, desde el inicio de los síntomas motores hasta el diagnóstico de acuerdo con el género, los antecedentes familiares, la clasificación por edad de inicio y el tipo de inicio motor. La existencia de antecedentes familiares y el tipo de EP por edad de inicio mostraron diferencias estadísticamente significativas. El análisis de regresión lineal mostró que los factores predictores de mayor tiempo hasta el diagnóstico de EP fueron la edad de inicio de los síntomas motores ($B = -0.350$; $p < 0.001$) y la presencia de antecedente familiar positivo ($B = 0.224$; $p < 0.001$). La variación explicada por este modelo, mediante el cálculo de r^2 , fue del 19.2%.

Discusión

La EP fue descrita por James Parkinson en 1817 con base en aspectos motores y, a pesar del reconocimiento de la existencia de síntomas no motores, del desarrollo de nuevas técnicas de neuroimagen y de la búsqueda de diversos biomarcadores, el diagnóstico de esta enfermedad continúa siendo clínico. Desafortunadamente existen diversas enfermedades también caracterizadas por parkinsonismo y para las cuales igualmente se carece de pruebas diagnósticas definitivas. A ello se agrega el reconocimiento tardío de los síntomas motores principales y el desconocimiento de síntomas motores sutiles tanto por parte del sujeto que los padece como por parte del médico.

La importancia de un diagnóstico temprano radica en un mayor beneficio sintomático, acompañado de un menor deterioro en la calidad de vida⁷, así como una reducción en la pérdida de empleo⁸. Ello conduce a una reducción de los costos directos e indirectos de la EP.

El estudio DATATOP (*Deprenyl and Tocopherol Antioxidant Therapy of Parkinsonism*) incluyó a 800 sujetos con EP reclutados en 1987 y 1988; en esta cohorte, el tiempo medio reportado entre el inicio de los síntomas motores y el diagnóstico fue de 12 meses⁹. Un estudio transversal más reciente realizado en España, con una muestra de 992 pacientes con EP, reportó un tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico de EP de 13.8 ± 12.9 meses¹⁰. En contraparte, un estudio realizado en Nigeria con 80 sujetos con EP reportó un tiempo entre el inicio de los síntomas motores y el diagnóstico de EP de 3.6 ± 3.4 años¹¹. En el presente estudio el tiempo transcurrido desde el inicio de la sintomatología hasta el establecimiento del diagnóstico fue de 30 meses, es decir, más del doble del tiempo reportado en países desarrollados.

Entre los factores que han sido implicados en el retraso diagnóstico se encuentra el género. Un estudio realizado en Israel comparó el tiempo transcurrido para el diagnóstico de EP entre hombres y mujeres; a pesar de no existir diferencias en el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas motores hasta la primera visita al médico, en el caso de las mujeres se identificó un retraso en la referencia a un especialista en trastornos del movimiento equivalente al doble de tiempo¹². En contraste, un estudio más reciente realizado en Reino Unido reportó un tiempo de 12 meses desde el inicio de los síntomas hasta la primera visita con el médico de primer contacto para los sujetos de género masculino; en el caso de las mujeres, este tiempo fue de sólo ocho meses¹³. Por otra parte, un estudio en población nigeriana no demostró diferencia alguna entre géneros respecto al tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico, que fue de 24 meses ambos géneros¹⁴. En el presente estudio no hubo diferencia alguna en el tiempo de diagnóstico entre hombres y mujeres.

Otro factor ampliamente estudiado es la edad de inicio de la enfermedad. La EP fue erróneamente asociada de forma exclusiva con un inicio tardío en la vejez, y basándose en ello, por lo general, los sujetos jóvenes con parkinsonismo no son diagnosticados oportunamente. Rana, et al. han reportado recientemente que los sujetos con EP de inicio temprano (21-45 años) requieren un promedio de 15 meses más para ser diagnosticados que los sujetos con enfermedad

tardía pareados por género, fenotipo motor y estadio de gravedad¹⁵. En el estudio aquí presentado la diferencia de tiempo en el diagnóstico entre los sujetos con EP de inicio temprano y aquellos con EP de inicio tardío fue de aproximadamente 20 meses. El mayor tiempo transcurrido para el diagnóstico en sujetos menores de 40 años puede ser explicado por el hecho de que la EP no está frecuentemente relacionada con un inicio en este grupo de edad. Adicionalmente, es probable que estos sujetos no reconozcan la sintomatología como un trastorno neurodegenerativo, y el médico de primer contacto no familiarizado con esta enfermedad podría no considerar este diagnóstico. Debe destacarse que la causa más frecuente de temblor es el temblor esencial o familiar¹⁶.

Otro aspecto es el reconocimiento de formas hereditarias monogénicas de la EP; se ha estimado que el riesgo relativo de desarrollar EP de inicio temprano en un sujeto con un familiar de primer grado con dicha enfermedad es de 4.7, comparado con un riesgo relativo de 2.7 en el caso de la EP de inicio tardío¹⁷. En el presente estudio, los sujetos con EP e historia familiar de la enfermedad fueron diagnosticados 10 meses más tarde que aquellos sin el antecedente. Lo anterior puede ser consecuencia de la edad de inicio, ya que, como se ha mencionado, la EP monogénica generalmente se caracteriza por una presentación en edad temprana. No obstante, se esperaría que estos sujetos con familiares con EP acudieran más oportunamente al neurólogo. Se puede hipotetizar que aspectos culturales, junto con la inexistencia de un tratamiento modificador de la enfermedad, podrían desmotivar a los sujetos a acudir al especialista.

El tipo de inicio también puede impactar en el tiempo transcurrido hasta la búsqueda de atención médica. El síntoma más aparente y reconocido como parte de la EP es el temblor; sin embargo, éste puede ser menospreciado cuando no genera ningún tipo de limitación para desarrollar las actividades de la vida diaria del sujeto. Por otra parte, la bradicinesia puede manifestarse como micrografía, hipomimia o ausencia de braceo al caminar; estos síntomas generalmente no se asocian con la EP. Un estudio realizado con 82 sujetos con EP reportó que el 33% comenzaron la sintomatología con afecciones musculoesqueléticas, por lo que fueron diagnosticados inicialmente de osteoartritis, hombro doloroso y enfermedad radicular. Más importante aún es el hecho de que estos pacientes presentaron un retraso en el diagnóstico tres veces mayor que los que debutaron con síntomas motores cardinales¹⁸. Nuestro estudio, sin embargo, no mostró diferencias estadísticamente significativas relacionadas con el tipo

de inicio motor. Se ha reportado que el temblor es dos veces más frecuente en sujetos con EP con inicio posterior a los 64 años de edad con que en aquellos que inician antes de los 45 años¹⁹, lo cual también puede contribuir a que haya diferencias en el tiempo de diagnóstico.

Las limitaciones del estudio incluyen el hecho de que los sujetos participantes provienen de hospitales de referencia de segundo y tercer nivel. Pese a la posibilidad de un sesgo de referencia, cabe destacar que las principales guías de práctica clínica, tanto mexicanas como internacionales, sugieren que el abordaje diagnóstico y el tratamiento de los sujetos con EP sean realizados por un neurólogo preferentemente con experiencia en esta enfermedad²⁰⁻²².

Otra consideración relevante es la utilización de un procedimiento estandarizado para obtener el tiempo de inicio de los síntomas motores. Este aspecto se consideró durante el diseño del ReMePARK, por lo que existe la posibilidad de que un interrogatorio más exhaustivo y dirigido detecte síntomas menores, incrementando así el tiempo entre el inicio de síntomas y el diagnóstico en comparación con otros estudios.

Finalmente, a pesar de que la mayor parte de la información obtenida se sustentó y corroboró con el expediente clínico, es innegable la existencia de un sesgo de memoria dada la naturaleza retrospectiva del estudio. Este sesgo de memoria se presentó tanto para determinar el momento del inicio de los síntomas motores como para el del diagnóstico. Sin embargo, se trata de un sesgo no diferencial potencialmente presente en la totalidad de la muestra, lo que reduce el impacto sobre los hallazgos.

No se puede omitir el hecho de que existe información, como el tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y la primera visita al médico, el tiempo entre dicha visita y su referencia a un segundo o tercer nivel, la especialidad de los médicos visitados y la frecuencia de diagnósticos erróneos previos, que impacta en el tiempo requerido para realizar un diagnóstico definitivo. En Reino Unido, se ha reportado un tiempo aproximado de un mes entre la primera visita al médico y el diagnóstico de EP¹³; basándonos en nuestros resultados, podemos asumir que en México este tiempo es mucho mayor; sin embargo, los principales factores específicos sobre este punto aún no se han estudiado.

En conclusión, el diagnóstico de EP entre la población que asiste a los centros de referencia mexicanos participantes es 2.5 veces mayor que en países considerados del primer mundo. Los principales factores asociados a un mayor retraso son: edad de inicio de

los síntomas antes de los 40 años y presencia de antecedente familiar de primer grado de la enfermedad. El género, los años de educación formal, el tipo de síntomas iniciales y el hemisferio afectado en relación con el lado de dominancia parecen no ser determinantes en el tiempo hasta el diagnóstico. Posiblemente esta información pueda generalizarse a la población de otros países en vías de desarrollo, tanto de Latinoamérica como de otras áreas.

Agradecimientos

Esta investigación ha sido financiada por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT), fondo sectorial 182133. No existe conflicto de intereses por parte de ninguno de los autores.

Bibliografía

1. Meissner WG. When does Parkinson's disease begin? From prodromal disease to motor signs. *Rev Neurol*. 2012;168(11):809-14.
2. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992; 55(3):181-4.
3. Jankovic J, Rajput AH, McDermott MP, Perl DP. The evolution of diagnosis in early Parkinson disease. Parkinson Study Group. *Arch Neurol*. 2000;57(3):369-72.
4. Pahwa R, Lyons KE. Early diagnosis of Parkinson's disease: recommendations from diagnostic clinical guidelines. *Am J Manag Care*. 2010;16 Suppl Implications:S94-9.
5. Cervantes-Arriaga A, Rodríguez-Violante M, Zuñiga-Ramírez C, et al. 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. *Arch Neurocién (Mex)*. 2012;17(3):159-64.
6. Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988;51(6):745-52.
7. Grosset D, Taurah L, Burn DJ, et al. A multicentre longitudinal observational study of changes in self reported health status in people with Parkinson's disease left untreated at diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78(5):465-9.
8. Murphy R, Tubridy N, Kevenlghan H, O'Riordan S. Parkinson's disease: how is employment affected? *Ir J Med Sci*. 2013;182(3):415-9.
9. Parkinson Study Group. DATATOP: A multicenter controlled clinical trial in early Parkinson's disease. *Arch Neurol*. 1989;46(10):1052-9.
10. Martínez-Martín P, Hernández B2, Ricart J; FAST Study Group. Factors determining when to start levodopa/carbidopa/entacapone treatment in Spanish patients with Parkinson's disease. *Neurología*. 2014;29(3):153-60.
11. Femi OL, Ibrahim A, Aliyu S. Clinical profile of parkinsonian disorders in the tropics: Experience at Kano, northwestern Nigeria. *J Neurosci Rural Pract*. 2012;3(3):237-41.
12. Saunders-Pullman R, Wang C, Stanley K, Bressman SB. Diagnosis and referral delay in women with Parkinson's disease. *Gend Med*. 2011;8(3):209-17.
13. Breen DP, Evans JR, Farrell K, Brayne C, Barker RA. Determinants of delayed diagnosis in Parkinson's disease. *J Neurol*. 2013;260(8):1978-81.
14. Okubadejo UN, Ojo OO, Oshinaike OO. Clinical profile of Parkinsonism and Parkinson's disease in Lagos, Southwestern Nigeria. *BMC Neurol*. 2010;10:1.
15. Rana AQ, Siddiqui I, Yousuf MS. Challenges in diagnosis of young onset Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2012;323(1-2):113-6.
16. Crawford P, Zimmerman EE. Differentiation and diagnosis of tremor. *Am Fam Physician*. 2011;83(6):697-702.
17. Thacker EL, Ascherio A. Familial aggregation of Parkinson's disease: a meta-analysis. *Mov Disord*. 2008;23(8):1174-83.
18. Farnikova K, Krobot A, Kanovsky P. Musculoskeletal problems as an initial manifestation of Parkinson's disease: a retrospective study. *J Neurol Sci*. 2012;319(1-2):102-4.
19. Wickremaratchi MM, Knipe MD, Sastry BS, et al. The motor phenotype of Parkinson's disease in relation to age at onset. *Mov Disord*. 2011; 26(3):457-63.
20. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Parkinson's disease: national clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care. NICE Clinical Guidelines, N.º 35. Londres: Royal College of Physicians; 2006.
21. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Diagnosis and pharmacological management of Parkinson's disease. A national clinical guideline. Edimburgo: Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN); 2010.
22. Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC). SSA-153-08: Diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad de Parkinson inicial en el primer nivel de atención. México: Secretaría de Salud; 2008.