

Estudio multicéntrico de evaluación de la sintomatología no motora a través de la Escala unificada de la enfermedad de Parkinson de la Sociedad de Trastornos del Movimiento (MDS-UPDRS)

A multicentric study of non-motor symptoms assessment using the Movement Disorders Society- Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS)

Rodríguez-Violante Mayela,* Cervantes-Arriaga Amin,* Morales-Briceño Hugo,†
Neri-Nani Gabriel,† Estrada-Bellmann Ingrid,‡ Millán-Cepeda María Roxanna,§
López-Ruiz Minerva,|| Calderón-Fajardo Humberto,* Llorens-Arenas Rodrigo*

* Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía; Ciudad de México, D.F., México.

† Centro Médico Nacional Siglo XXI; Ciudad de México, D.F., México.

‡ Hospital Universitario "José E. González"; Monterrey, México.

§ Hospital General del ISSSTE; Zacatecas, México.

|| Hospital General de México; Ciudad de México, D.F., México.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: Los síntomas no motores en la enfermedad de Parkinson (EP) son considerados de gran importancia debido a su alta frecuencia y a su impacto en la calidad de vida de los pacientes. La Escala Unificada de la Enfermedad de Parkinson de la Sociedad de Trastornos del Movimiento, o MDS-UPDRS, incluye en su parte I la valoración de los principales síntomas no motores de la enfermedad usando el MDS-UPDRS.

OBJETIVO: Describir y analizar la frecuencia de síntomas no motores en una muestra de pacientes con EP de diversos centros de segundo y tercer nivel de México.

MÉTODOS: Se llevó a cabo un estudio transversal con 423 pacientes con diagnóstico de enfermedad de Parkinson de cinco centros hospitalarios de México. Todos los pacientes fueron evaluados mediante el uso de la Escala Unificada de la Enfermedad de Parkinson de la Sociedad de Trastornos del Movimiento en sus partes I a IV. Se analizó la frecuencia de los síntomas no motoras y su asociación con otras variables clínica.

RESULTADOS: Se incluyeron 228 hombres y 195 mujeres. La edad media de los sujetos fue de 61.8 ± 12.5 años. Los síntomas más frecuentes fueron deterioro cognitivo (71.9%), dolor (65.7%), fatiga (61.7%) y depresión (57.2%). Los menos frecuentes fueron psicosis (16.8%) y disregulación dopaminérgica (5.4%). Existieron diferencias significativas en el ítem de síntomas depresivos, siendo la puntuación mayor en mujeres (0.9 ± 1 vs. 1.2 ± 1.1 , $p = 0.012$). La puntuación total de la parte I fue mayor en los estadios avanzados de la EP ($p = 0.003$).

CONCLUSIONES: La frecuencia de la mayor parte de los síntomas no motores basados en la parte I de la MDS-UPDRS son comparables a los reportados en otros estudios en población mexicana.

Palabras clave: Enfermedad de Parkinson, MDS-UPDRS, síntomas no motores.

ABSTRACT

INTRODUCTION: The nonmotor symptoms in Parkinson's disease (PD) are considered of great importance due to their high frequency and their impact on the quality of life of patients. The Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale, or MDS-UPDRS, Part I assesses the main non-motor symptoms of the disease.

OBJECTIVE: To describe and analyze the frequency of non-motor symptoms in a sample of PD patients from several centers of second and third in Mexico using the MDS-UPDRS.

METHODS: We carried out a cross-sectional study with 423 patients diagnosed with Parkinson's disease from five hospitals in Mexico. All patients were assessed using the Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scales parts I to IV. The frequency of non-motor symptoms and their association with other clinical variables was analyzed.

Correspondencia: Amin Cervantes-Arriaga.
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Insurgentes Sur 3877, Col. La Fama, C.P. 14269.
Tlalpan, México, D.F. Tel.: 5606-3822 Ext.: 5018. Fax: 5171-6456.
Correo electrónico: acervantes@innn.edu.mx

Artículo recibido: Mayo 19, 2014.
Artículo aceptado: Junio 10, 2014.

RESULTS: A total of 228 men and 195 women were included. The mean age of the subjects was 61.8 ± 12.5 years. The most frequent symptoms were cognitive impairment (71.9 %), pain (65.7 %), fatigue (61.7%) and depression (57.2%). The least frequent were psychosis (16.8 %) and dopaminergic dysregulation (5.4 %). There were significant differences in the depressive symptoms item, being the highest score in women (0.9 ± 1 vs. 1.2 ± 1.1 , $p = 0.012$). The total score of the part I was higher in advanced stages of PD ($p = 0.003$).

CONCLUSIONS: The frequency of most of the non-motor based on Part I of the MDS-UPDRS symptoms are comparable to those reported in other studies in Mexican population.

Key words: MDS-UPDRS, Nonmotor symptoms, Parkinson's disease.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Parkinson (EP) es una de las enfermedades neurodegenerativas más frecuentes de inicio en el adulto, sólo superada por la enfermedad de Alzheimer.¹ La EP se caracteriza por un amplio espectro de síntomas motores y síntomas no motores. La evaluación clínica de los sujetos con EP tradicionalmente se ha centrado en los aspectos motores de la misma y en el impacto de éstos sobre las actividades de la vida diaria. La Escala Unificada de la Enfermedad de Parkinson o UPDRS (por sus siglas en inglés, *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*) se ha considerado como el instrumento clínico para evaluar los aspectos motores de la EP.² La Sociedad de Trastornos del Movimiento o MDS (por sus siglas en inglés *Movement Disorder Society*) llevó a cabo una revisión de la UPDRS sugiriendo la inclusión de síntomas no motores en ella dado el impacto de estos sobre la calidad de vida.^{3,4} La UPDRS revisada por la MDS o MDS-UPDRS está compuesta de cuatro partes incluyendo la evaluación de aspectos no motores de la EP.⁵

Los síntomas no motores con mayor impacto en la calidad de vida incluyen los trastornos del ánimo, trastornos del control de impulsos, psicosis, trastornos del sueño y alteraciones cognitivas.^{6,7} La escala de síntomas no motores o NMSS (por sus siglas en inglés, *Non Motor Symptoms Scale*) es el instrumento más frecuentemente utilizado para evaluar los síntomas no motores;⁸ sin embargo, dado que la parte I de la MDS-UPDRS considera también estos síntomas, se estima que es de utilidad para estos fines.

OBJETIVO

Describir la frecuencia de síntomas no motores en una muestra de pacientes con EP de diversos centros de segundo y tercer nivel de México.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio transversal en 423 sujetos con diagnóstico de EP de acuerdo con los criterios del Banco de Cerebros del Reino Unido⁹ pertenecientes al Registro Mexicano de Enfermedad de Parkinson (ReMePARK).¹⁰ Se incluyeron sujetos atendidos en centros de referencia localizados en las ciudades de Monterrey, Zacatecas y Distrito Federal. Se incluyeron dos centros de referencia nacional de tercer

nivel (Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía y Centro Médico Siglo XXI) y tres hospitales generales de segundo nivel (Hospital General de México, Hospital General del ISSSTE Zacatecas y Hospital Universitario de Monterrey). La inclusión de pacientes se llevó a cabo entre enero y diciembre de 2014.

Las variables registradas en el presente trabajo incluyeron género, edad, edad al inicio de los síntomas motores, edad al momento de establecerse el diagnóstico, tipo de síntoma motor inicial (temblor, rigidez-bradicinesia o inestabilidad de a marcha/postural).

La evaluación neurológica fue llevada a cabo por un neurólogo certificado con experiencia en la atención de pacientes con enfermedad de Parkinson. Se evaluó la severidad de la EP en términos de los estadios de Hoehn y Yahr de acuerdo con las recomendaciones de MDS.¹¹

Se aplicó la versión en español del MDS-UPDRS, la cual ya ha sido validada y designada como la versión oficial para su uso en países de habla hispana.¹²

La MDS-UPDRS está conformada por cuatro partes. La parte I evalúa los aspectos no motores de las experiencias de la vida diaria; se divide en dos secciones. La parte IA consta de seis preguntas aplicadas por el evaluador. La parte IB está integrada por un cuestionario de siete preguntas el cual es auto-aplicado por el paciente o cuidador primario. La parte II está conformada por un cuestionario de 13 preguntas auto-administrado por el paciente cubriendo los aspectos motores de las experiencias de la vida diaria. La parte III de la MDS-UPDRS consiste en la exploración motora a través de 18 ítems. La parte IV consta de seis preguntas relacionadas con las complicaciones motoras como lo son discinesias, fluctuaciones y distonía dolorosa. El tiempo estimado para la aplicación de la MDS-UPDRS por el evaluador es de 30 minutos. La parte IA requiere aproximadamente 10 minutos, la parte III alrededor de 15 minutos y la parte IV cerca de 5 minutos. El rango global de la MDS-UPDRS es de 0 a 260 puntos. Los evaluadores fueron capacitados en la aplicación del instrumento a través del programa de entrenamiento en línea de la MDS (<http://www.movementdisorders.org/MDS/Education/Rating-Scales/Training-Programs.htm>).

Se obtuvo el permiso de la Sociedad Internacional de Parkinson y Trastornos del Movimiento para el uso de la MDS-UPDRS. Los sujetos participantes otorgaron su consentimiento informado y el protocolo cuenta con la autorización del Comité de Ética en Investigación.

Análisis estadístico

Se utilizó estadística descriptiva en términos de media y desviación estándar para variables numéricas continuas, y de porcentajes para variables nominales. La comparación entre variables numéricas se realizó mediante la prueba de t de Student. La comparación entre tres o más grupos se realizó mediante prueba de ANOVA con corrección de Bonferroni y análisis post hoc de Tukey. Las variables nominales se compararon utilizando la prueba de χ^2 . Se utilizó la paquetería estadística SPSS versión 17. Se calcularon los coeficientes de correlación de Pearson o Spearman según correspondiera. Se consideró como significancia estadística una $p < 0.05$. Se utilizó la paquetería estadística SPSS versión 17 (SPSS Inc).

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 423 sujetos con enfermedad de Parkinson, 228 hombres (53.9%) y 195 mujeres (46.1%). La media de años de educación formal fue 8.8 ± 5.1 años; sólo 41.2% de la muestra tuvo educación mayor a la primaria. La edad media de los sujetos fue de 61.8 ± 12.5 años; la edad al inicio de los síntomas motores fue de 54.5 ± 13.5 años (duración de la enfermedad de 7.3 ± 5.8 años). El 74.8% de la muestra correspondió a enfermedad de Parkinson de inicio tardío. El 56.2% inició la sintomatología motora en el hemisferio derecho. En cuanto a la fenomenología de los síntomas, 60.3% inició con temblor, 30.8% con rigidez/bradicinesia, 7.7% con inestabilidad de la marcha o postura; 1.1% refirió haber iniciado con un patrón mixto. La media de estadio de Hoehn y Yahr fue de 2.2 ± 0.8 ; 72.6% de los sujetos se clasificaron como enfermedad leve, 20% con moderado y el restante como severa. En lo que se refiere al tratamiento; el 74.8% de los sujetos recibían levodopa/carbidopa o levodopa/benserazida (dosis media de 619.4 ± 335.5 mg), 9.5% tomaba un inhibidor de la monoamino oxidasa y 58.7% un agonista dopaminérgico (pramipexol 89.2%, rotigotina 10.8%).

La puntuación media de la MDS-UPDRS fue de 57.6 ± 28.2 puntos (rango de 6 a 162, mediana de 53). La puntuación media en cada una de las partes de la MDS-UPDRS fue la siguiente: Parte I 10.8 ± 6.3 ; parte II 12.8 ± 8.8 ; parte III 32 ± 17.4 ; y parte IV 2 ± 3.7 puntos.

La frecuencia de síntomas no motores reportados en la parte I de la MDS-UPDRS se presenta en la *tabla 1*. La distribución por severidad de los mismos se muestra en la *figura 1*. Al comparar la puntuación de la MDS-UPDRS parte I de acuerdo con el género de los sujetos se encontró únicamente una tendencia a la significancia estadística ($p = 0.06$), siendo la puntuación mayor en hombres (10.3 ± 6.1 vs. 11.4 ± 6.5). En forma específica sólo existieron diferencias significativas en el ítem de síntomas depresivos, siendo la puntuación mayor en mujeres (0.9 ± 1 vs. 1.2 ± 1.1 , $p = 0.012$). Por otra parte, existió diferencia en la puntuación total de la parte I al comparar por la severidad de la EP ($p = 0.003$), la diferencia se observó entre los pacientes en estadio leve y aquellos en estadio avanzado. La frecuencia de cada síntoma no motor de

Tabla 1. Frecuencia de síntomas no motores evaluados por la parte I de la Escala Unificada de Enfermedad de Parkinson de la Sociedad de Trastornos del Movimiento (MDS-UPDRS).

| | n | % |
|---------------------------------|-----|------|
| Parte IA | | |
| 1.1 Deterioro cognitivo | 304 | 71.9 |
| 1.2 Alucinaciones y psicosis | 71 | 16.8 |
| 1.3 Estado de ánimo depresivo | 242 | 57.2 |
| 1.4 Estado de ánimo ansioso | 180 | 42.6 |
| 1.5 Apatía | 143 | 31.7 |
| 1.6 Disregulación dopaminérgica | 23 | 5.4 |
| Parte IB | | |
| 1.7 Insomnio | 225 | 53.2 |
| 1.8 Somnolencia diurna excesiva | 241 | 57 |
| 1.9 Dolor y otras sensaciones | 278 | 65.7 |
| 1.10 Problemas urinarios | 222 | 52.5 |
| 1.11 Estreñimiento | 236 | 55.8 |
| 1.12 Hipotensión ortostática | 169 | 40 |
| 1.13 Fatiga | 261 | 61.7 |

acuerdo con el estadio de la EP se muestra en la *tabla 2*. Al realizar el análisis post hoc, los síntomas que difirieron de forma significativa entre los estadios tempranos (HY 1-2) y severos (HY 4-5) fueron los urinarios ($p = 0.18$), estreñimiento ($p < 0.001$) y fatiga ($p = 0.03$). Existió una correlación discreta entre la edad y la puntuación total de la parte I de la MDS-UPDRS ($r = 0.189$, $p < 0.001$). Al analizar cada ítem de forma individual, la edad del paciente correlacionó con somnolencia diurna ($r = 0.116$, $p = 0.02$), problemas urinarios ($r = 0.160$, $p = 0.001$), estreñimiento ($r = 0.167$, $p = 0.001$), deterioro cognitivo ($r = 0.255$, $p < 0.001$), alucinaciones y psicosis ($r = 0.114$, $p = 0.02$) y manifestaciones del síndrome de disregulación dopaminérgica ($r = -0.132$, $p = 0.007$).

DISCUSIÓN

A la fecha la MDS-UPDRS ha sido utilizado en publicaciones internacionales originada en: Alemania, Argentina, Australia, Austria, Bélgica, Canadá, China, Cuba, Dinamarca, Eslovenia, España, Estados Unidos, Francia, Holanda, Italia, México, Portugal, Reino Unido, Suecia, Suiza y Túnez. Se cuenta con versiones oficiales en idioma inglés, español, italiano, francés, alemán, japonés, eslovaco, estonio, húngaro y griego. La MDS-UPDRS posee la ventaja de evaluar los síntomas no motoras a diferencia de su predecesora. Lo anterior es de gran relevancia dada la alta frecuencia e impacto de la sintomatología no motora en los pacientes con EP. Más aún, estos síntomas frecuentemente pasan inadvertidos para el neurólogo ya que el paciente, al no relacionarlos con la enfermedad, no los reporta. Se ha reportado que entre 31.8 y 65.2% de los síntomas no motores no son mencionados por el paciente durante la consulta médica.¹³

La MDS-UPDRS en su parte I ya ha sido validada contra el Examen Cognitivo de Addenbrooke (ACE), Batería de Evaluación Frontal FAB), Escala de Psicosis de la Enfermedad de Parkinson (PPRS), Escala de Depresión de Hamilton (HDRS), Escala Hospitalaria de Ansiedad y de Depresión (HADS-A y HADS-D), Escala de Apatía de Lille (LARS), Índice de Calidad

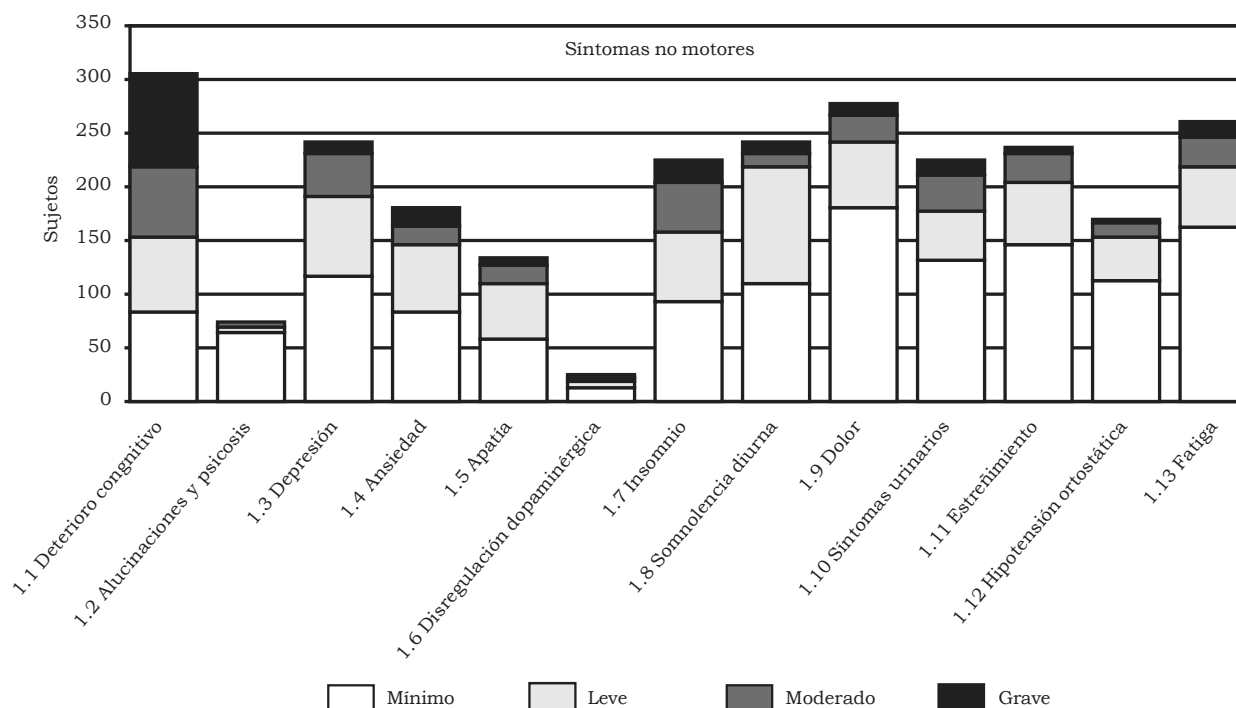


Figura 1. Distribución por severidad de los síntomas no motores con base en la parte I de la Escala Unificada de Enfermedad de Parkinson de la Sociedad de Trastornos del Movimiento (MDS-UPDRS).

Tabla 2. Frecuencia de síntomas no motores de acuerdo con el estadio de Hoehn y Yahr (HY).

| | HY 1 n = 55 | HY 2 n = 252 | HY 3 n = 84 | HY 4 n = 27 | HY 5 n = 5 |
|-----------------------------|----------------|-----------------|----------------|----------------|---------------|
| Deterioro cognitivo | 33 (60%) | 187 (74.2%) | 63 (75%) | 18 (66.7%) | 3 (60%) |
| Alucinaciones y psicosis | 3 (5.4%) | 44 (17.4%) | 18 (17.9%) | 4 (14.8%) | 2 (40%) |
| Estado de ánimo depresivo | 33 (60%) | 140 (55.6%) | 52 (61.9%) | 12 (44.4%) | 5 (100%) |
| Estado de ánimo ansioso | 24 (43.6%) | 107 (42.5%) | 32 (38%) | 13 (48.1%) | 4 (80%) |
| Apatía | 19 (34.5%) | 74 (29.4%) | 32 (38.1%) | 19 (70.4%) | 1 (20%) |
| Disregulación dopaminérgica | 4 (9%) | 12 (4.8%) | 4 (4.8%) | 1 (3.7%) | 0 (0%) |
| Insomnio | 22 (40%) | 142 (56.3%) | 46 (54.8%) | 11 (40.7%) | 4 (80%) |
| Somnolencia diurna excesiva | 22 (40%) | 155 (61.5%) | 45 (53.6%) | 15 (55.6%) | 4 (80%) |
| Dolor y otras sensaciones | 39 (70.9%) | 162 (64.3%) | 54 (64.3%) | 19 (70.3%) | 4 (80%) |
| Problemas urinarios | 28 (50.9%) | 123 (48.8%) | 50 (59.5%) | 17 (63%) | 4 (80%) |
| Estreñimiento | 27 (49.1%) | 133 (52.8%) | 53 (63%) | 19 (70.3%) | 4 (80%) |
| Hipotensión ortostática | 20 (36.4%) | 94 (37.3%) | 42 (50%) | 11 (40.7%) | 2 (40%) |
| Fatiga | 32 (58.2%) | 97 (34.5%) | 56 (66.7%) | 15 (44.4%) | 3 (60%) |

HY: Hoehn y Yahr.

del Sueño de Pittsburgh (PSQI), Escala de Somnolencia de Epworth (ESS), Escala Visual Análoga de Dolor (VAS), Escala de Severidad de la Fatiga (FSS), así como con las Escalas de Evaluación de Desenlaces en la Enfermedad de Parkinson para síntomas cognitivos, autonómicos y de trastornos nocturnos y diurnos del sueño (SCOPA-COG, SCOPA-AUT y SCOPA-SLEEP, respectivamente).¹⁴ Por otra parte, como ya ha sido mencionado, la NMSS es actualmente el instrumento clínico utilizado con mayor frecuencia para la búsqueda de síntomas no motores. La NMSS consta de 30 reactivos que evalúan la

frecuencia y severidad en nuevo distintos dominios de síntomas no motores (cardiovascular, sueño, estado de ánimo/cognición, alucinaciones, atención/memoria, gastrointestinal, urinario, sexual y miscelánea). La NMSS y la parte I de la MDS-UPDRS ya han sido comparadas, existiendo una correlación muy alta entre las puntuaciones totales ($r_s = 0.81$) y para cada uno de sus componentes ($r_s > 0.60$, en todos los casos).¹⁵ Con base en lo anterior, la parte I de la MDS-UPDRS es de utilidad para la evaluación de algunos de los síntomas no motores más frecuentes.

La prevalencia de síntomas no motores en México sólo ha sido reportada en una muestra de 100 pacientes atendidos en un solo centro de la Ciudad de México.¹⁶ En dicho estudio, la frecuencia de síntomas no motores fue evaluada a través del uso del Cuestionario de Síntomas No Motores (NMSQuest, Non Motor Symtpoms Questionnaire). La prevalencia de síntomas fue la siguiente: gastrointestinal 30%, urinario 60%, memoria/atención/apatía 39%, alucinaciones/delirios 16%, depresión/ansiedad 55%, disfunción sexual 30%, síntomas cardiovasculares 35% y trastornos del sueño en 40%. En el presente estudio la prevalencia de alucinaciones (16.8%), depresión/ansiedad (57.2 y 42.6%, respectivamente), apatía (31.7%), síntomas urinarios (52.5%) y síntomas cardiovasculares (40%) fueron comparables con lo reportado previamente en población mexicana. Por otra parte, el deterioro cognitivo (71.9%), trastornos del sueño (somnolencia diurna en 57% e insomnio en 53.2%) y estreñimiento (55.8%) fueron mayores. Lo anterior puede deberse a diferencias clinimétricas, sin embargo, la muestra del presente estudio multicéntrico presentaba un mayor tiempo de evolución (6.6 vs. 7.3 años), y una mayor dosis diaria de levodopa (466.3 vs. 619.4 mg). En particular, los síntomas gastrointestinales pudieran estar en relación con efectos secundarios de la levodopa. Por otra parte, el deterioro cognitivo se incrementa con la severidad y duración de la EP.¹⁷ La fisiopatología de la fragmentación del sueño e insomnio en la EP es multifactorial, sin embargo, también se ha asociado con la severidad y duración de la EP y a su vez estas alteraciones en el sueño se traducen en una mayor frecuencia de somnolencia diurna excesiva.^{18,19}

Otro aspecto a destacar es la mayor puntuación en el ítem de síntomas depresivos en mujeres. Previamente ya se ha reportado, a través del uso de la NMSS, una mayor carga para los síntomas depresivos en mujeres al comparar con hombres.²⁰ Finalmente, la puntuación total de la parte I de la MDS-UPDRS se asoció de forma directamente proporcional con la gravedad de la EP medida por los estadios de HY. Esta asociación también ya ha sido reportada previamente utilizando el NMSQuest.²¹

Las limitaciones del estudio incluyen el hecho de que, a pesar de tratarse de un estudio multicéntrico, existe una sobrerrepresentación de centros hospitalarios ubicados en el Distrito Federal. Más aún, dos de estos tres centros son hospitales de referencia de tercer nivel. Lo anterior compromete la generalización de los resultados a la población de otros centros de primer o segundo nivel del resto del país. Por otra parte, no se cuenta con la aplicación de otro instrumento de síntomas no motores para comparación. No obstante, el objetivo del trabajo no fue la validación concurrente, sino la descripción de la frecuencia de síntomas no motores en una muestra de pacientes con EP a través del uso de la parte I de la MDS-UPDRS. La perspectiva a futuro incluye la incorporación de más centros hospitalarios del país para incrementar la validez externa de los resultados obtenidos.

CONCLUSIONES

La frecuencia de la mayor parte de los síntomas no motores basados en la parte I de la MDS-UPDRS es comparable a los reportados en otros estudios en población mexicana. Las diferencias en la frecuencia de algunos síntomas pueden ser explicadas por características específicas de la muestra incluida. La MDS-UPDRS puede ser de utilidad para la detección de síntomas no motores de la EP como instrumento de tamizaje.

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERESES

Mayela Rodríguez-Violante es miembro del Grupo de la versión en español de la MDS-UPDRS y participó en el estudio de validación de la misma. Es miembro regular de la Sociedad Internacional de Parkinson y Trastornos del Movimiento, es miembro del Grupo de Estudio de Atrofia Multisistémica de dicha sociedad y ha recibido honorarios por parte de la misma. Amin Cervantes-Arriaga, Hugo Morales-Briceño e Ingrid Estrada-Bellmann son miembros regulares de la Sociedad Internacional de Parkinson y Trastornos del Movimiento. Los demás autores no declaran ningún conflicto de intereses.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Esta investigación fue apoyada por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT). Se declara que el CONACyT no participó en ninguno de los siguientes procesos: diseño del estudio, recolección de datos, análisis e interpretación de la información, escritura del artículo o decisión para envío.

REFERENCIAS

1. Van Den Eeden, SK, Tanner, CM, Bernstein, AL, et al. Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity. *Am J Epidemiol* 2003; 157: 1015-22.
2. Fahn S, Elton R, Members of the UPDRS Development Committee. In: Fahn S, Marsden CD, Calne DB, Goldstein M (eds.). *Recent Developments in Parkinson's Disease*. Vol. 2. Florham Park, NJ. Macmillan Health Care Information; 1987, p. 153-163, 293-304.
3. Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's disease. The Unified Parkinson's disease rating scale (UPDRS): status and recommendations. *Mov Disord* 2003; 18: 738-50.
4. Duncan GW, Khoo TK, Yarnall AJ, O'Brien JT, Coleman SY, Brooks DJ, et al. Health-related quality of life in early Parkinson's disease: the impact of nonmotor symptoms. *Mov Disord* 2014; 29: 195-202.
5. Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, Stebbins GT, Fahn S, Martinez-Martin P, et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *MovDisord* 2008; 23: 2129-70.
6. Santos-García D, de la Fuente-Fernández R. Impact of non-motor symptoms on health-related quality of life in Parkinson's disease. *J NeurolSci* 2013; 332: 136-40.

7. Bonnet AM, Jutras MF, Czernecki V, Corvol JC, Vidaihet M. Nonmotor symptoms in Parkinson's disease in 2012: relevant clinical aspects. *Parkinson Dis* 2012; 2012: 198316.
8. Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Brown RG, Sethi K, Stocchi F, Odin P, et al. The metric properties of a novel non-motor symptoms scale for Parkinson's disease: Results from an international pilot study. *Mov Disord* 2007; 22: 1901-11.
9. Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neuro Surg Psychiatry* 1988; 51: 745-52.
10. Cervantes-Arriaga A, Rodríguez-Violante M, Zuñiga-Ramírez C, López-Ruiz M, Estrada-Bellman E, Otero-Cerdeira E, 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: 159-64.
11. Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins GT, Counsell C, et al. Movement Disorder Society Task Force on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations. *MovDisord* 2004; 19: 1020-8.
12. Martínez-Martín P, Rodríguez-Blázquez C, Ivarez-Sanchez M, Arakaki T, Bergareche-Yarza A, Chade A, et al. Expanded and independent validation of the Movement Disorder Society-Unified Parkinson's disease rating scale (MDS-UPDRS). *J Neurol* 2013; 260: 228-36.
13. Chaudhuri KR, Prieto-Jurcynska C, Naidu Y, Mitra T, Frades-Payo B, Tluk S, et al. The nondeclaration of nonmotor symptoms of Parkinson's disease to health care professionals: an international study using the nonmotor symptoms questionnaire. *Mov Disord* 2010; 25: 704-9.
14. Gallagher DA, Goetz CG, Stebbins G, Lees AJ, Schrag A. Validation of the MDS-UPDRS Part I for nonmotor symptoms in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2012; 27: 79-83.
15. Martínez-Martin P, Chaudhuri KR, Rojo-Albuin JM, Rodríguez-Blázquez C, Alvarez-Sanchez M, Arakaki T, et al. Assessing the non-motor symptoms of Parkinson's disease: MDS-UPDRS and NMS scale. *Eur J Neurol* 2013 Apr 22. doi: 10.1111/ene.12165. En prensa.
16. Rodríguez-Violante M, Cervantes-Arriaga A, Villar-Velarde A, Corona T. Prevalence of non-motor dysfunction among Parkinson's disease patients from a tertiary referral center in Mexico City. *Clin Neurol Neurosurg* 2010; 112: 883-5.
17. Wang Q, Zhang Z, Li L, Wen H, Xu Q. Assessment of cognitive impairment in patients with Parkinson's disease: prevalence and risk factors. *Clin Interv Aging* 2014; 9: 275-81.
18. Claassen DO, Kutscher S. Sleep disturbances in Parkinson's disease patients and management options. *Nat Sci Slee* 2011; 3: 125-33.
19. Comella CL. Sleep disturbances and excessive daytime sleepiness in Parkinson disease: an overview. *J Neural Transm Suppl* 2006; 70: 349-55.
20. Martínez-Martin P, Falup Pecurariu C, Odin P, van Hilten JJ, Antonini A, Rojo-Abuin JM, et al. Gender-related differences in the burden of non-motor symptoms in Parkinson's disease. *J Neurol* 2012; 259: 1639-47.
21. Bostantjopoulou S, Katsarou Z, Karakasis C, Peitsidou E, Milioni D, Rossopoulos N. Evaluation of non-motor symptoms in Parkinson's disease: an underestimated necessity. *Hippokratia* 2013; 17: 214-19.