

Complejo sintomático no motor de la enfermedad de Parkinson

Mayela Rodríguez-Violante,* Rosalía Zerón-Martínez,* Amin Cervantes-Arriaga**

* Clínica de Trastornos del Movimiento.

** Laboratorio Clínico de Enfermedades Neurodegenerativas.

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Ciudad de México, México.

RESUMEN

La enfermedad de Parkinson se caracteriza por síntomas motores bien reconocidos que incluyen temblor de reposo, rigidez, bradicinesia y alteraciones posturales y de la marcha. No obstante, la enfermedad también se acompaña de un gran número de manifestaciones denominadas no motoras. Éstas comprenden trastornos del sueño, alteraciones autonómicas y sensitivas y síntomas neuropsiquiátricos. Estos síntomas no motores poseen una relevancia clínica, ya que repercuten en la calidad de vida y percepción del estado de salud del paciente. Más aún, este complejo no motor de la enfermedad puede preceder a los síntomas no motores, los cuales tienen la ventaja de ser utilizados como biomarcadores. Para lo anterior es importante conocer los instrumentos de medición, escalas clínicas y estudios disponibles para la evaluación de los síntomas no motores de la enfermedad. La detección oportuna y manejo adecuado son indispensables para un tratamiento integral de las personas con enfermedad de Parkinson.

Palabras clave: Enfermedad de Parkinson, síntomas no motores, disfunción no motora.

ABSTRACT

Parkinson's disease is characterized by well-recognized motor symptoms including rest tremor, rigidity, bradykinesia, and postural and gait disturbances. However, the disease is also accompanied by a large number of manifestations called non-motor symptoms. These symptoms include sleep disorders, autonomic and sensory disturbances, as well as neuropsychiatric symptoms. These non-motor symptoms have clinical relevance as they impact on the quality of life and patient's perception of their own health. Moreover, this non-motor complex of the disease may precede the onset of motor symptoms, providing the opportunity to be used as biomarkers. As a result, it is important to know the diagnostic tools, clinical scales and studies available for the evaluation of the non-motor symptoms of the disease. Timely detection and proper management are essential for comprehensive treatment of persons with Parkinson's disease.

Key words: Parkinson's disease, non-motor symptoms, non-motor dysfunction.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Parkinson (EP) tiene una prevalencia estimada de 1-2 por 1,000 personas en un tiempo determinado, que afecta al 1% de la población mayor de 60 años.¹ Tradicionalmente se han considerado tres principales síntomas motores cardinales de la enfermedad: temblor de reposo, rigidez, bradicinesia e inestabilidad postural. Sin embargo, las manifestaciones no motoras asociadas a esta enfermedad han despertado gran interés en la última década. Hoy en día ambos síntomas tanto motores como no motores se han incluido como parte importante en el abordaje diagnóstico de la EP. Por otra parte, estos síntomas no motores tienen una significativa repercusión en la calidad de vida, la cual es el reflejo del impacto que

tiene este padecimiento en las esferas física, social y mental así como en otros aspectos de la vida diaria en los afectados por este trastorno neurodegenerativo.² La detección temprana y el inicio del tratamiento para su control son de suma importancia.^{3,4}

La presente revisión tiene por objetivo resumir brevemente los principales aspectos de la sintomatología no motora en la EP, haciendo énfasis en la información existente en población mexicana.

PREVALENCIA DE LOS SÍNTOMAS NO MOTORES

Los síntomas no motores de la EP pueden aparecer incluso varios años antes de la aparición de las mani-

festaciones motoras, es decir estos síntomas pueden preceder el diagnóstico de la EP clínicamente manifiesta. Desafortunadamente, en la mayoría de los casos no se informa al médico sobre estos síntomas, ya sea por no ser preocupantes para el paciente o bien por no asociarlos a la presencia de síntomas motores. De igual forma, estos síntomas no motores pueden pasar desapercibidos.

En forma general los síntomas no motores pueden dividirse en síntomas autonómicos (gastrointestinales, cardíacos y genitourinarios), trastornos del sueño, síntomas neuropsiquiátricos y deterioro cognitivo/demencia.

En la actualidad, el conocimiento de la prevalencia de estos síntomas es de vital importancia para mejorar la precisión diagnóstica como también para una comprensión más profunda de la fisiopatogenia de la enfermedad.

Se ha estimado que más de 90% de los pacientes con EP muestran algún síntoma no motor durante el curso de la enfermedad.⁵ La frecuencia y tiempo de aparición dependerá del síntoma en cuestión. La frecuencia puede variar de 8.7% (alucinaciones) hasta 78.3% (nicturia),⁶ mientras que otros estudios han revelado una prevalencia de alteraciones en el ánimo o cognición de hasta 87.5%.⁷

En la población mexicana se han registrado las siguientes frecuencias de síntomas no motores: gastrointestinales 30%, síntomas urinarios 60%, alteraciones en la memoria/atención/apatía 39%, alucinaciones 16%, depresión/ansiedad 55%, disfunción sexual 30%, síntomas cardiovasculares 35%, trastornos del sueño 40% y otros 27%. Se concluye que la prevalencia de síntomas no-motores en población mexicana es similar a la registrada en otros países.⁸

PRINCIPALES SÍNTOMAS NO MOTORES

Trastornos del sueño

Los diversos problemas del sueño que surgen durante la EP, ocurren probablemente con mayor frecuencia en estos pacientes, dando como resultado una deficiente calidad de vida y agravamiento del parkinsonismo al día siguiente.^{9,10}

Los trastornos del sueño presentes en la EP incluyen insomnio, apnea del sueño, síndrome de piernas inquietas, movimientos periódicos de las extremidades, somnolencia excesiva diurna y trastorno conductual del sueño MOR (movimientos oculares rápidos), conocido como RBD por sus siglas en inglés (*REM sleep behaviour disorder*).

El trastorno del sueño RBD es de particular interés, su prevalencia varía entre 22 y 73% y precede a la enfermedad hasta ocho años antes.¹¹ Un estudio de seguimiento a largo plazo reveló que aproximadamente 50% de los pacientes con RBD idiopático desarrollará EP y cuanto más severa la atonía en la polisomnografía basal, mejor es la predicción de desarrollar la enfermedad.¹²

Algunos trastornos del sueño pueden diagnosticarse clínicamente; no obstante, el diagnóstico de RBD debe realizarse necesariamente mediante un estudio de videopolisomnografía nocturna. En población mexicana, mediante polisomnografía, la prevalencia de apnea-hipoapnea del sueño ha alcanzado cerca de 50%, mientras que la frecuencia de RBD es de 37.5%.¹³

Disfunción olfatoria

La disfunción olfatoria es uno de los síntomas no motores más comunes en la EP. Un estudio multicéntrico reciente en el que participaron 400 pacientes con EP, mostró pérdida significativa del olfato en 96.7% de los pacientes.¹⁴ Actualmente se sabe que la hiposmia se manifiesta de forma temprana en el curso de la enfermedad, incluso que precede por varios años al inicio de los síntomas motores.¹⁵⁻¹⁷

El interés en utilizar la disfunción olfatoria como biomarcador de la EP ha crecido últimamente debido a su alta prevalencia, a su persistencia en el curso de la misma y a la facilidad de detectarse por medio de pruebas específicas. Cabe mencionar que la hiposmia tiende a mantenerse estable durante el curso de la EP y no se modifica con el tratamiento sintomático.^{18,19}

Disfunción autonómica cardíaca

La degeneración de cuerpos de Lewy en la EP afecta también al sistema nervioso autónomo en el que están involucradas las neuronas noradrenérgicas simpáticas cardíacas. Los nervios simpáticos postganglionares degeneran tempranamente con acúmulo de α -sinucleína en sentido centrípeto.²⁰ La pérdida de dichas neuronas se refleja en la disminución de la captación cardíaca de 123I-meta-iodobenzylguanidine (MIBG), un análogo fisiológico de norepinefrina. Esta sustancia es recapturada activamente mediante las terminaciones nerviosas postganglionares adrenérgicas. Por tal motivo, el MIBG con 123I puede evaluar de forma no invasiva estas terminaciones nerviosas.

Una consecuencia fisiológica de la denervación autonómica cardíaca es la reducción de la variabili-

dad de frecuencia cardíaca. Este fenómeno está bien descrito en pacientes con diagnóstico clínico de EP.²¹

No obstante, los síntomas autonómicos más frecuentes incluyen la hipotensión ortostática. En este aspecto debe enfatizarse que este síntoma aparece de forma retardada, por lo que es posible que no se detecte con el protocolo estandarizado de evaluación de hipotensión ortostática de tres minutos y se recomienda mantener al paciente por lo menos cinco minutos en bipedestación.²²

Disfunción autonómica gastrointestinal

Los síntomas autonómicos gastrointestinales comprenden estreñimiento, problemas de deglución, sialorrea y retraso en el vaciamiento gástrico principalmente. El estreñimiento es multifactorial, ya que puede estar relacionado con la EP o bien con el tratamiento de la misma; se ha alcanzado una prevalencia de hasta 58%.²³ Sin embargo, la prevalencia de tránsito colónico lento en pacientes con EP es superior a 80%, es decir la disfunción autonómica colónica es más frecuente que el estreñimiento.²⁴

Disfunción autonómica genitourinaria

Como consecuencia de la media de edad de los pacientes con EP es natural encontrar una alta frecuencia de síntomas urinarios; no obstante, al igual que otros síntomas no motores, éstos son más frecuentes que en controles sanos del mismo grupo etario.²⁵ Los síntomas genitourinarios de la EP abarcan síntomas irritativos, retención o incontinencia urinaria y disfunción sexual.

Síntomas neuropsiquiátricos

Los síntomas neuropsiquiátricos en la EP incluyen depresión, apatía, ansiedad, psicosis y el trastorno de control de impulsos y conductas relacionadas. Al igual que otros síntomas no motores, las alteraciones neuropsiquiátricas pueden manifestarse previo al inicio motor e incluso antes del inicio de tratamiento dopaminérgico.²⁶

La depresión es uno de los síntomas neuropsiquiátricos más relevantes, su prevalencia varía de acuerdo con los criterios e instrumentos utilizados. En México se ha reportado una prevalencia de 33.3% de depresión en sujetos con EP.²⁷

En cuanto a la apatía en población mexicana se ha registrado una prevalencia de 43%, la cual es similar a la encontrada en la literatura mundial.²⁸

La psicosis, frecuentemente alucinaciones visuales, se relaciona principalmente con el uso de medicamentos dopaminérgicos, edad de inicio de la EP y duración de la misma. La frecuencia de psicosis en población mexicana ha alcanzado 13.9%.²⁹

Los trastornos del control de impulsos comprenden apuesta patológica, compras compulsivas, hipersexualidad y comer compulsivamente. En las conductas relacionadas destaca principalmente el síndrome de disregulación dopaminérgica, caracterizado por abuso en las tomas de "levodopa", "hobbyism" y el "punding". El "punding" es particularmente frecuente y provoca conductas estereotipadas, prolongadas, complejas y sin un propósito.

La prevalencia de los TCI inicialmente se registró en 13.6%.³⁰ En población mexicana la frecuencia de TCI y de conductas relacionadas ha llegado a 25.6%, siendo el trastorno más frecuente el comer compulsivamente.³¹

Deterioro cognitivo y demencia

El deterioro cognitivo y la demencia son síntomas no motores que se presentan en las fases avanzadas de la EP.³² La frecuencia de deterioro cognitivo leve está en relación con los criterios e instrumentos utilizados. La prevalencia puntual de demencia en EP se ha estimado en alrededor de 30%.³³ Es importante mencionar que existen criterios específicos para el diagnóstico de deterioro cognitivo leve y demencia en la EP y que éstos difieren de los que habitualmente se utilizan.^{34,35}

Síntomas sensitivos

Dentro de los síntomas sensitivos de la EP destaca el dolor por su frecuencia e impacto en la calidad de vida. El dolor en la EP puede deberse a diversas causas; puede ser secundario a las alteraciones motoras como rigidez o distonía y también puede deberse a causas neuropáticas, musculoesqueléticas o incluso al síndrome de piernas inquietas. Algunos síndromes álgicos como el dolor en el hombro, a menudo preceden al diagnóstico de la EP.³⁶ En población mexicana hasta 88.6% de los pacientes muestran al menos un tipo de dolor.³⁷

SÍNTOMAS NO MOTORES Y SÍNDROME DE RIESGO PARA PARKINSON

Recientemente se ha acuñado el término de "síndrome de riesgo para Parkinson". Éste comprende a aquellos

sujetos que se encuentran en riesgo aumentado de padecer EP en un futuro. A la fecha existen diversas cohortes a nivel mundial. Hasta 76.2% de los pacientes con EP refieren algún síntoma no motor previo a la aparición de los síntomas motores.³⁸

El estudio PARS (*Parkinson At-risk Syndrome Study*) se ha centrado inicialmente en demostrar la utilidad de hiposmia como marcador premotor de la EP. Se ha reportado que a mayor número de síntomas no motores a través del interrogatorio, mayor será la probabilidad de padecer hiposmia. La razón de momios (OR) ajustada para mostrar hiposmia cuando se refieren indicios de estreñimiento es de 1.31 y para depresión es de 1.95. De igual forma, la presencia de RBD se asocia a la coexistencia con hiposmia.³⁹ Este mismo grupo desarrolló un cuestionario de signos motores leves a través de la escala unificada de la enfermedad de Parkinson (UPDRS) como instrumento para detección temprana. Sin embargo, se demostró que este tipo de instrumentos carece de utilidad para diagnosticar EP en fases tempranas.⁴⁰

En años recientes, el mismo grupo reveló la utilidad de la hiposmia como predictor de un estudio de medicina nuclear anormal (alteración del transportador de dopamina) y de la OR para presentar un estudio de medicina nuclear de transportador de dopamina anormal en sujetos con hiposmia es de 12.4.⁴¹

El estudio PPMI (*Parkinson's Progression Markers Initiative*) consta de cinco cohortes distintas. La primera integrada por sujetos con EP *de novo*, es decir recién diagnosticados y vírgenes al tratamiento antiparkinsoniano. La segunda está conformada por sujetos controles. La tercera por sujetos diagnosticados con parkinsonismo, pero con estudio de medicina nuclear negativo para déficit dopaminérgico (SWEDD, *Scans Without Evidence of a Dopaminergic Deficit*). La cuarta cohorte está compuesta de sujetos prodrómicos, definidos como aquéllos sin EP pero con hiposmia y/o trastorno conductual del sueño. Finalmente, el quinto grupo está integrado por sujetos con o sin EP pero con mutación conocida (incluyendo LRRK2, GBA o SNCA).⁴²

El estudio PRIPS (*Prospective Validation of Risk Factors for the Development of Parkinson Syndromes*) está conformado por sujetos de 50 años o más sin EP. Los participantes son tamizados en busca de hiposmia e historia familiar de EP. El primer reporte reclutó 1,352 sujetos, de éstos 475 evidenciaban hiposmia y/o historia familiar. A estos últimos se les realizó ultrasonido de sustancia nigra, el cual detectó 132 sujetos en riesgo, de los cuales hasta el momento del reporte ocho desarrollaron EP incidente.⁴³ El mismo estudio reveló

una sensibilidad y especificidad de 80 y 81.2% en el ultrasonido de sustancia nigra (hiperecogenicidad de la misma) y de 70 y 73.7% en la hiposmia.

El estudio TREND (*Tubinger Evaluation of Risk Factors for Early Detection of Neurodegeneration*) se diseñó con pretamizaje que incluía sujetos de más de 50 años de edad, seguido de un tamizaje primario en busca de hiposmia, depresión y RBD. Los seleccionados fueron sometidos a un segundo tamizaje para detección de alteraciones motoras sutiles, disfunción autonómica (variabilidad cardíaca), disfunción visual, hiperecogenicidad de sustancia nigra y deterioro cognitivo leve. Como último paso se llevó a cabo un estudio de medicina nuclear confirmatorio.⁴⁴ Al clasificar a los sujetos de acuerdo con el número de marcadores prodrómicos se reportó que la media de síntomas premotores era de dos. Los sujetos con marcadores premotores muestran mayor prevalencia de otros síntomas prodrómicos característicos de la EP.⁴⁵

Por otra parte el estudio PREDICT-PD evaluó un total de 1,324 sujetos reclutados a través de una campaña de promoción en medios. Se incluyeron sujetos entre 60 y 80 años de edad, sin diagnóstico de EP, demencia, enfermedad cerebrovascular, enfermedad de neurona motora o uso de medicamentos asociados con parkinsonismo. Los sujetos respondieron una encuesta sobre síntomas no motores para posteriormente realizar una tarea de "tapping" a través del teclado (*BRAIN test, Bradykinesia Akinesia Incoordination Test*). Finalmente, se evaluó a los sujetos mediante pruebas de identificación de olores. Para el análisis se dividió a los sujetos en "alto riesgo" y "bajo riesgo" según la información del cuestionario. Los sujetos en el grupo de "alto riesgo" mostraron peor olfacción, mayor frecuencia de RBD y menos velocidad de "tapping".⁴⁶

IMPACTO DE LOS SÍNTOMAS NO MOTORES

Los síntomas no motores tienen un impacto en la calidad de vida de los pacientes, afectan sus actividades de la vida diaria y en algunos casos también conllevan una sobrecarga mayor para el cuidador.

En población mexicana se ha reportado que puntuaciones mayores en escalas de síntomas no motores predicen un mayor deterioro en la calidad de vida de los pacientes.⁴⁷ De igual forma se ha documentado que los síntomas no motores de forma global pueden repercutir en la calidad de vida del paciente, incluso más que alguno de los síntomas motores.⁴⁸

USO DE ESCALAS Y CUESTIONARIOS DE SÍNTOMAS NO MOTORES

Los síntomas no motores de la EP pueden evaluarse mediante el uso de instrumentos clínicos como cuestionarios y escalas. El Cuestionario de Síntomas No Motores (*Non-Motor Symptoms Questionnaire*, NMS-Quest) y la Escala de Síntomas No Motores (*Non-Motor Symptoms Scale*, NMSS) son los instrumentos más utilizados y ambos han sido validados en población mexicana.⁴⁹

El NMSQuest consta de 30 reactivos, cada uno explora un síntoma no motor. Cada reactivo se califica de forma dicotómica (presente/ausente). La 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 son sueño/fatiga, ánimo/cognición, percepción/alucinaciones, atención/memoria, gastrointestinal, urinario, sexual y misceláneos. La puntuación de cada reactivo se obtiene mediante la entrevista calificando la severidad (de 0 a 3) y la frecuencia (de 1 a 4); multiplicando estas dos variables se obtiene un nuevo índice que pondera los síntomas de acuerdo con su persistencia y gravedad.

Otra escala que evalúa algunos síntomas motores es la parte I de la Escala Unificada de Enfermedad de Parkinson modificada por la Sociedad de Trastornos del Movimiento (*Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale*, MDS-UPDRS). Esta parte de la MDS-UPDRS evalúa los aspectos no motores en las experiencias de la vida diaria. Se divide en dos secciones: la parte IA y la parte IB. La parte IA consta de seis preguntas aplicadas por el evaluador; las respuestas se refieren a un periodo que abarca siete días previos a la evaluación. En las instrucciones de la sección se especifica que no deben leerse las opciones de respuesta, más bien deben plantearse las preguntas que sean necesarias para determinar qué respuesta debe codificarse. La parte I de la MDS-UPDRS ha demostrado ser comparable con el NMSS, excepto en aquellos pacientes con alta severidad de síntomas no motores.⁵⁰

Finalmente, la Sociedad Internacional de Trastornos del Movimiento ha publicado de forma rutinaria recomendaciones sobre el uso de instrumentos clínicos para el diagnóstico y evaluación de algunos síntomas no motores.⁵¹⁻⁵⁷ Dichas recomendaciones se resumen en el *cuadro I*.

USO DE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS PARA SÍNTOMAS NO MOTORES

En el caso de la hiposmia debe preguntarse sobre problemas tanto para identificar como percibir olores familiares. Existen pruebas comerciales para su diagnóstico como el *University of Pennsylvania Smell Identification Kit* (UPSIT), el *Brief Smell Identification Test* (B-SIT) y los *Sniffin' Sticks* (SS-16); algunas de ellas ya validadas para población mexicana. El B-SIT tiene una sensibilidad de 71.4% y especificidad de 85.7% para diferenciar entre personas sanas y aquellas con EP en población mexicana.⁵⁷

Para la evaluación de la disfunción autonómica cardíaca es posible utilizar la variabilidad cardíaca, misma que puede evaluarse de manera sencilla por medio de un electrocardiograma (ECG) estándar y por tal motivo representa un método no invasivo disponible para medir la denervación cardíaca.^{58,59} Se considera esencial la evaluación de la sensibilidad barorrefleja (SBR) para valorar el funcionamiento autonómico. Algunos métodos de uso tradicional son la inyección de sustancias vasoactivas, los collares neumáticos y la maniobra de Valsalva.

La disfunción urinaria puede evaluarse mediante pruebas urodinámicas y las alteraciones gastrointestinales mediante pruebas específicas como estudios de medicina nuclear y otros métodos para valorar vaciamiento gástrico y motilidad intestinal.^{60,61} En todo caso siempre es recomendable la valoración por el especialista indicado.

ESTRATEGIAS PARA EL TRATAMIENTO DE LOS SÍNTOMAS NO MOTORES

En términos generales el manejo de los síntomas motores debe ser multidisciplinario. La valoración tanto diagnóstica como terapéutica por parte de especialistas como cardiólogos, urólogos o gastroenterólogos debe considerarse en la mayor parte de los casos.

No obstante, es útil reconocer que algunos síntomas no motores son dopaminérgicos en su origen y por tanto pueden responder a terapia de reemplazo dopaminérgica. De forma general se considera que síntomas neuropsiquiátricos (depresión, apatía, ansiedad), algunos trastornos del sueño (movimientos periódicos de extremidades, RBD), algunos síntomas autonómicos (urgencia, nicturia, estreñimiento), dolor central, fatiga y fluctuaciones no motoras pueden responder a la terapia dopaminérgica o a ajustes en la misma.⁶² En

Cuadro I. Principales escalas recomendadas o sugeridas por la Sociedad Internacional de Parkinson y Trastornos del Movimiento para la evaluación de los síntomas no motores.

Síntoma no motor	Escala recomendada	Escala sugerida
Trastornos de sueño	(PDSS-2) Escala de Sueño en Parkinson SCOPA-Sueño	No reportada
Somnolencia excesiva diurna	No reportada	Escala de somnolencia diurna de Epworth (EDSS)
Depresión	Escala de depresión de Hamilton (HAM-D) Inventario de depresión de Beck (BDI) Inventario hospitalario de ansiedad y depresión (HADS) Escala de depresión de Montgomery-Asberg (MADRS) Escala de depresión geriátrica (GDS)	Escala de depresión en demencia de Cornell (CSDD)
Ansiedad	No reportada	Inventario Hospitalario de Ansiedad y Depresión (HADS) Inventario de ansiedad de Beck (BAI) <i>State trait anxiety inventory</i> (STAI)
Deterioro cognitivo	Examen cognitivo de Addenbrooke Evaluación de cognición en Alzheimer (ADAS-COG) Evaluación cognitiva de Cambridge (CAMCOG-R) Escala de demencia (DRS) Evaluación cognitiva de Montreal (MoCA)	<i>Mini mental</i> (MMSE) Escala cognitiva en Parkinson (PD-CRS) SCOPA-COG
Psicosis	Inventario neuropsiquiátrico (NPI) Escala de síntomas positivos y negativos (PANSS) Escala de síntomas positivos (SAPS) Escala psiquiátrica breve (BPRS)	Escala de psicosis en Parkinson Cuestionario de psicosis en Parkinson
Demencia	No reportada	<i>Mini mental</i> (MMSE) Evaluación cognitiva de Montreal (MoCA)
Disfunción autonómica	SCOPA-AUT Escala compuesta de síntomas autonómicos (COMPASS) Escala de síntomas no motores (NMSS) Cuestionario de síntomas no motores (NMSQuest)	Escala de graduación ortostática
Hipotensión ortostática	SCOPA-AUT	No disponible
Fatiga	Escala de severidad de fatiga (FSS) PF-16 Inventario multidimensional de fatiga (MFI) Escala de fatiga en Parkinson (PFS)	Inventario de fatiga (FAI)
Apatía y anhedonia	Escala de apatía (AS) Escala de apatía de Lille (LARS)	Escala de placer de Snaith-Hamilton (SHAPS) Escala de evaluación de apatía (AES) Inventario neuropsiquiátrico
Calidad de vida	PDQ-39 PDQ-8 PDQUALIF SCOPA-PS (aspectos psicosociales)	

contraparte, existen algunos síntomas que son inducidos por la terapia de reemplazo dopaminérgica, entre éstos destacan la psicosis, síndrome de disregulación dopaminérgica y trastornos del control de impulsos. Pese a esfuerzos recientes, aún es insuficiente la me-

dicina basada en evidencia en relación con la terapia médica con fármacos dopaminérgicos con impacto clínico adecuado para el manejo de los síntomas no motores. Lo anterior se debe parcialmente a que la mayoría de los síntomas no motores en EP están en

Cuadro II. Tratamientos sugeridos para el manejo de síntomas no motores.

Síntomas no motores	Estrategias terapéuticas comúnmente usadas	Otras opciones terapéuticas
Salivación excesiva	Atropina oral	Toxina botulínica (glándula parótida y submandibular, técnica aplicada por especialistas con experiencia)
Disfunción eréctil	Sildenafil Terapia psicológica	Tadalafil
Somnolencia excesiva diurna	Medidas de higiene de sueño Modafinilo	Ingesta de café Antagonistas del receptor α_2
Depresión/ansiedad	Antidepresivos tricíclicos Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina Inhibidores selectivos de la recaptura de noradrenalina Ansiolíticos	Agonistas dopaminérgicos de liberación prolongada Levodopa más entacapona
Psicosis	Quetiapina Inhibidores de la acetilcolinesterasa Pimavanserina	Clozapina (vigilancia por riesgo de agranulocitosis)
Demencia	Rivastigmina Donepecilo	Memantina Otros inhibidores de la acetilcolinesterasa
Estreñimiento	Dieta alta en fibra Lactulosa	Estimulación pre-defecatoria (l-dopa soluble) Inyección de apomorfina Psyllium plantago
Nicturia	Evitar diuréticos por la noche Desmopresina o análogo en aerosol	Posible uso de agonistas de la dopamina (rotigotina transcutánea, infusión de apomorfina)
Urgencia y frecuencia urinaria	Oxibutinina, tamsulosina y otros similares	
Hipotensión ortostática	Reposición de volumen, Rehidratación Evitar postración prolongada. Ejercicio a tolerancia Aporte de sodio en la dieta Fludrocortisona Droxidopa	Indometacina Efedrina Midodrina
Dolor central	Oxicodona/naloxona	

relación con circuitos no dopaminérgicos, claramente afectados en estadios avanzados de la enfermedad. Los síntomas como estreñimiento, deterioro cognitivo, disautonomía e hiposmia usualmente no responden a tratamiento dopaminérgico.⁶³

Uno de los puntos trascendentes al abordar el tratamiento de los distintos síntomas descritos previamente es que aunque se reconoce la importancia de los síntomas no motores y el impacto en la calidad de vida, el tratamiento para algunos de los síntomas aún no se encuentra completamente estandarizado. Existen revisiones recientes sobre el tema, aunque no guías de práctica clínica.⁶⁴

En el *cuadro II* se resumen algunos de los tratamientos sugeridos para el manejo de los síntomas no motores basados en el reporte de la Sociedad Internacional de Parkinson y Trastornos del Movimiento sobre la medicina con base en evidencia para el tratamiento de los síntomas no motores.⁶⁵ Cabe destacar que como en cualquier tratamiento, el uso de fármacos debe individualizarse para cada caso teniendo en mente que sólo son recomendaciones y no instrucciones a seguir. Los síntomas no motores neuropsiquiátricos (demencia, psicosis, depresión/ansiedad) merecen especial atención dado que repercuten en la calidad de vida del paciente de forma negativa.

En el caso de deterioro cognitivo leve a moderado existe consenso en el beneficio de la rivastigmina, un inhibidor de la acetilcolinesterasa. Su eficacia ha sido demostrada en un estudio.⁶⁶ Por otra parte la galantamina, memantina y el donepecilo no han comprobado eficacia.⁶⁷

Referente a la psicosis en EP la clozapina es un fármaco antipsicótico eficaz para el manejo de psicosis en la enfermedad de Parkinson; sin embargo, debe utilizarse con precaución por el riesgo de agranulocitosis. Por otra parte la quetiapina puede usarse con mayor seguridad que clozapina. Recientemente fue aprobado el uso de la pimavanserina, antipsicótico con un único mecanismo de acción (antagonista del receptor 5-HT) con eficacia comprobada, es bien tolerada y segura para el tratamiento de la psicosis en EP.⁶⁸

Finalmente, la depresión puede tratarse con anti-depresivos tricíclicos como primera elección o bien es posible utilizar inhibidores de la recaptura de serotonina.⁶⁹ No debe pasarse por alto el hecho de que se ha descrito mejoría de los síntomas depresivos tan sólo con el inicio o ajuste de la terapia dopaminérgica. El trabajo interdisciplinario con los psiquiatras no sólo es deseable, sino indispensable para el manejo adecuado y exitoso de este tipo de síntomas.⁷⁰

CONCLUSIÓN

La detección temprana de la existencia de los síntomas no motores es fundamental, ya que permite al clínico intervenir en el curso de la enfermedad con un abordaje multidisciplinario en el que puedan incluirse terapias farmacológicas y no farmacológicas. Estas intervenciones mitigan la sobrecarga que provoca esta enfermedad neurodegenerativa que afecta la calidad de vida del paciente, genera costos adicionales y deteriora el entorno social del paciente y su familia. El desarrollo de escalas de medición eficaces para el diagnóstico oportuno permite mejorar las técnicas empleadas previamente y hoy en día es un área de oportunidad para diseñar nuevas estrategias terapéuticas. Actualmente se llevan a cabo múltiples ensayos clínicos con la finalidad de cubrir esta necesidad de los pacientes con EP.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tysnes OB, Storstein A. Epidemiology of Parkinson's disease. J Neural Transm (Vienna). 2017; En prensa.
2. Kwon DY, Koh SB, Lee JH, Park HK, Kim HJ, Shin HW et al. The KMDS-NATION Study: Korean Movement Disorders Society Multicenter Assessment of Non-Motor Symptoms and Quality of Life in Parkinson's Disease NATION Study Group. J Clin Neurol. 2016; 12 (4): 393-402.
3. Rodríguez-Violante M, Cervantes-Arriaga A. Detection and management of non-motor symptoms in Parkinson's disease: impact on their prevalence. Rev Med Chil. 2011; 139 (8): 1032-1038.
4. De Saráchaga AJ, Cervantes-Arriaga A, Llorens-Arenas R, Calderón-Fajardo H, Rodríguez-Violante M. Change in motor and nonmotor symptoms severity in a "Real-Life" cohort of subjects with Parkinson's disease. Neurosci J. 2015; 2015: 368989.
5. Cosentino C, Nuñez Y, Torres L. Frequency of non-motor symptoms in Peruvian patients with Parkinson's disease. Arq Neuropsiquiatr. 2013; 71 (4): 216-219.
6. Romenets SR, Wolfson C, Galatas C, Pelletier A, Altman R, Wadup L et al. Validation of the non-motor symptoms questionnaire (NMS-Quest). Parkinsonism Relat Disord. 2012; 18 (1): 54-58.
7. Khedr EM, El Fetoh NA, Khalifa H, Ahmed MA, El Beh KM. Prevalence of non motor features in a cohort of Parkinson's disease patients. Clin Neurol Neurosurg. 2013; 115 (6): 673-677.
8. 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 (10): 883-885.
9. Factor SA, McAlarney T, Sanchez-Ramos JR, Weiner WJ. Sleep disorders and sleep effect in Parkinson's disease. Mov Disord. 1990; 5 (4): 280-285.
10. Karlsen KH, Larsen JP, Tandberg E, Maland JG. Influence of clinical and demographic variables on quality of life in patients with Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1999; 66 (4): 431-435.

11. De Cock VC, Vidailhet M, Leu S, Texeira A, Apartis E, Elbaz A et al. Restoration of normal motor control in Parkinson's disease during REM sleep. *Brain*. 2007; 130 (Pt 2): 450-456.
12. Postuma RB, Gagnon JF, Rompré S, Montplaisir JY. Severity of REM atonia loss in idiopathic REM sleep behavior disorder predicts Parkinson disease. *Neurology*. 2010; 74 (3): 239-244.
13. Alatríste-Booth V, Rodríguez-Violante M, Camacho-Ordoñez A, Cervantes-Arriaga A. Prevalence and correlates of sleep disorders in Parkinson's disease: a polysomnographic study. *Arq Neuropsiquiatr*. 2015; 73 (3): 241-245.
14. Haehner A, Boesveldt S, Berendse HW, Mackay-Sim A, Fleischmann J, Silburn PA et al. Prevalence of smell loss in Parkinson's disease-a multicenter study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009; 15 (7): 490-494.
15. Ponsen MM, Stoffers D, Booij J, van Eck-Smit BL, Wolters ECH, Berendse HW. Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2004; 56 (2): 173-181.
16. Haehner A, Hummel T, Hummel C, Sommer U, Junghanns S, Reichmann H. Olfactory loss may be a first sign of idiopathic Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2007; 22 (6): 839-842.
17. Stephenson R, Siderowf A, Stern MB. Premotor Parkinson's disease: clinical features and detection strategies. *Mov Disord*. 2009; 24 (Suppl 2): S665-S670.
18. Morley JF, Duda JE. Olfaction as a biomarker in Parkinson's disease. *Biomark Med*. 2010; 4 (5): 661-670.
19. Herting B, Schulze S, Reichmann H, Haehner A, Hummel T. A longitudinal study of olfactory function in patients with idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol*. 2008; 255 (3): 367-370.
20. Orimo S, Uchiyama T, Nakamura A, Mori F, Kakita A, Wakabayashi K et al. Axonal alpha-synuclein aggregates herald centripetal degeneration of cardiac sympathetic nerve in Parkinson's disease. *Brain*. 2008; 131 (Pt 3): 642-650.
21. Devos D, Kroumova M, Bordet R, Vodougnon H, Guieu JD, Libersa C et al. Heart rate variability and Parkinson's disease severity. *J Neural Transm*. 2003; 110 (9): 997-1011.
22. Rodríguez-Violante M, Cervantes-Arriaga A, García-Ibarra D, Corona T. Orthostatic response of blood pressure in patients with early Parkinson's disease. *Arch Cardiol Mex*. 2013; 83 (2): 93-99.
23. Magerkurth C, Schnitzer R, Braune S. Symptoms of autonomic failure in Parkinson's disease: prevalence and impact on daily life. *Clin Auton Res*. 2005; 15 (2): 76-82.
24. Knudsen K, Krogh K, Østergaard K, Borghammer P. Constipation in Parkinson's disease: Subjective symptoms, objective markers, and new perspectives. *Mov Disord*. 2017; 32 (1): 94-105.
25. Bago Rožanković P, Rožanković M, Vučak Novosel L, Stojić M. Nonmotor symptoms in *de novo* Parkinson disease comparing to normal aging. *Clin Neurol Neurosurg*. 2017; 155: 7-11.
26. Isais-Millán S, Piña-Fuentes D, Guzmán-Astorga C, Cervantes-Arriaga A, Rodríguez-Violante M. Prevalence of neuropsychiatric disorders in drug-naïve subjects with Parkinson's disease (PD). *Gac Med Mex*. 2015; 152 (3): 357-363.
27. Rodríguez-Violante M, Cervantes-Arriaga A, Berlanga-Flores C, Ruiz-Chow A. Prevalence and determinants of depression in Mexican patients with Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg*. 2012; 114 (10): 1293-1296.
28. Rodríguez-Violante M, González-Latapi P, Cervantes-Arriaga A, Martínez-Ramírez D, Velázquez-Osuna S, Camacho-Ordoñez A. Apathy and associated factors in Mexican patients with Parkinson's disease. *Neurol Sci*. 2014; 35 (5): 729-734.
29. Rodríguez-Violante M, Velázquez-Osuna S, Cervantes-Arriaga A, Corona-Vázquez T, de la Fuente-Sandoval C. Prevalence, associated factors and phenomenology of psychosis in patients with Parkinson's disease. *Gac Med Mex*. 2015; 151 (2): 169-175.
30. Weintraub D, Koester J, Potenza MN, Siderowf AD, Stacy M, Voon V, Whetteckey J, Wunderlich GR, Lang AE. Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients. *Arch Neurol*. 2010; 67 (5): 589-595.
31. Rodríguez-Violante M, González-Latapi P, Cervantes-Arriaga A, Camacho-Ordoñez A, Weintraub D. Impulse control and related disorders in Mexican Parkinson's disease patients. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014; 20 (8): 907-910.
32. Aarsland D, Creese B, Politis M, Chaudhuri KR, Ffytche DH, Weintraub D, Ballard C. Cognitive decline in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol*. 2017; 13 (4): 217-231.
33. Hanagasi HA, Tufekcioglu Z, Emre M. Dementia in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2017; 374: 26-31.
34. Litvan I, Aarsland D, Adler CH, Goldman JG, Kulisevsky J, Mollenhauer B et al. MDS Task Force on mild cognitive impairment in Parkinson's disease: critical review of PD-MCI. *Mov Disord*. 2011; 26 (10): 1814-1824.
35. Martínez-Martin P, Falup-Pecurariu C, Rodríguez-Blázquez C, Serrano-Dueñas M, Carod Artal FJ, Rojo Abuin JM, Aarsland D. Dementia associated with Parkinson's disease: applying the Movement Disorder Society Task Force criteria. *Parkinsonism Relat Disord*. 2011; 17 (8): 621-624.
36. Stamey W, Davidson A, Jankovic J. Shoulder pain: a presenting symptom of Parkinson disease. *J Clin Rheumatol*. 2008; 14 (4): 253-254.
37. Rodríguez-Violante M, Alvarado-Bolaños A, Cervantes-Arriaga A, Martínez-Martin P, Rizos A, Chaudhuri KR. Clinical determinants of Parkinson's disease-associated pain using the king's parkinson's disease pain scale. *Mov Disord Clin Pract*. 2017; En prensa.
38. Rodríguez-Violante M, de Saráchaga AJ, Cervantes-Arriaga A, Millán-Cepeda R, Leal-Ortega R, Estrada-Bellmann I et al. Self-perceived pre-motor symptoms load in patients with Parkinson's disease: a retrospective study. *J Parkinsons Dis*. 2016; 6 (1): 183-190.
39. Siderowf A, Jennings D, Eberly S, Oakes D, Hawkins KA, Acherio A et al; PARS Investigators. Impaired olfaction and other prodromal features in the Parkinson at-risk syndrome study. *Mov Disord*. 2012; 27 (3): 406-412.
40. Dahodwala N, Kubersky L, Siderowf A, PARS investigators. Can a screening questionnaire accurately identify mild parkinsonian signs? *Neuroepidemiology*. 2012; 39 (3-4): 171-175.
41. Jennings D, Siderowf A, Stern M, Seibyl J, Eberly S, Oakes D, Marek K; PARS Investigators. Imaging prodromal Parkinson disease. *Neurology*. 2014; 83 (19): 1739-1746.
42. Parkinson Progression Marker Initiative. The Parkinson Progression Marker Initiative (PPMI). *Prog Neurobiol*. 2011; 95 (4): 629-635.
43. Berg D, Godau J, Seppi K, Behnke S, Liepelt-Scarfone I, Lerche S et al; PRIPS study group. The PRIPS study: screening battery for subjects at risk for Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2013; 20 (1): 102-108.
44. Berg D. Tuebinger evaluation of risk factors for early detection of neurodegeneration. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012; 18 (Suppl 1): S195-S198.
45. Gaenslen A, Wurster I, Brockmann K, Huber H, Godau J, Faust B et al. Prodromal features for Parkinson's disease-baseline data from the TREND study. *Eur J Neurol*. 2014; 21 (5): 766-772.
46. Noyce AJ, Bestwick JP, Silveira-Moriyama L, Hawkes CH, Knowles CH, Hardy J et al. PREDICT-PD: identifying risk of Parkinson's disease in the community: methods and baseline results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014; 85 (1): 31-37.

47. Estrada-Bellmann I, Camara-Lemarroy CR, Calderon-Hernandez HJ, Rocha-Anaya JJ, Villareal-Velazquez HJ. Non-motor symptoms and quality of life in patients with Parkinson's disease in Northeastern Mexico. *Acta Neurol Belg.* 2016; 116 (2): 157-161.
48. Rodríguez-Violante M, Cervantes-Arriaga A, Corona T, Martínez-Ramírez D, Morales-Briceño H et al. Clinical determinants of health-related quality of life in Mexican patients with Parkinson's disease. *Arch Med Res.* 2013; 44 (2): 110-114.
49. 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 (1): 8-14.
50. Martínez-Martin P, Chaudhuri KR, Rojo-Abuin JM, Rodríguez-Blázquez C, Álvarez-Sánchez M, Arakaki T et al. Assessing the non-motor symptoms of Parkinson's disease: MDS-UPDRS and NMS Scale. *Eur J Neurol.* 2015; 22 (1): 37-43.
51. Friedman JH, Alves G, Hagell P, Marinus J, Marsh L, Martínez-Martin P et al. Fatigue rating scales critique and recommendations by the Movement Disorders Society task force on rating scales for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2010; 25 (7): 805-822.
52. Leentjens AF, Dujardin K, Marsh L, Martínez-Martin P, Richard IH, Starkstein SE et al. Apathy and anhedonia rating scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord.* 2008; 23 (14): 2004-2014.
53. Evatt ML, Chaudhuri KR, Chou KL, Cubo E, Hinson V, Kompoliti K et al. Dysautonomia rating scales in Parkinson's disease: sialorrhea, dysphagia, and constipation--critique and recommendations by movement disorders task force on rating scales for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2009; 24 (5): 635-646.
54. Leentjens AF, Dujardin K, Marsh L, Martínez-Martin P, Richard IH, Starkstein SE et al. Anxiety rating scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord.* 2008; 23 (14): 2015-2025.
55. Fernandez HH, Aarsland D, Fénelon G, Friedman JH, Marsh L, Tröster AI et al. Scales to assess psychosis in Parkinson's disease: Critique and recommendations. *Mov Disord.* 2008; 23 (4): 484-500.
56. Schrag A, Barone P, Brown RG, Leentjens AF, McDonald WM, Starkstein S et al. Depression rating scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord.* 2007; 22 (8): 1077-1092.
57. Rodríguez-Violante M, Lees AJ, Cervantes-Arriaga A, Corona T, Silveira-Moriyama L. Use of smell test identification in Parkinson's disease in Mexico: a matched case-control study. *Mov Disord.* 2011; 26 (1): 173-176.
58. Delgado G, Estaño B, Rodríguez-Violante M, Martínez-Memije R, Infante-Vázquez O, Bertado-Ramírez N. Cardiovascular variability in Mexican patients with Parkinson's disease. *Arq Neuropsiquiatr.* 2014; 72 (10): 762-767.
59. Brisinda D, Sorbo AR, Di Giacopo R, Venuti A, Bentivoglio AR, Fenici R. Cardiovascular autonomic nervous system evaluation in Parkinson disease and multiple system atrophy. *J Neurol Sci.* 2014; 336 (1-2): 197-202.
60. Allio BA, Peterson AC. Urodynamic and physiologic patterns associated with the common causes of neurogenic bladder in adults. *Transl Androl Urol.* 2016; 5 (1): 31-38.
61. Su A, Gandhi R, Barlow C, Triadafilopoulos G. Utility of high-resolution anorectal manometry and wireless motility capsule in the evaluation of patients with Parkinson's disease and chronic constipation. *BMJ Open Gastroenterol.* 2016; 3 (1): e000118.
62. Lee HM, Koh SB. Many Faces of Parkinson's disease: non-motor symptoms of Parkinson's disease. *J Mov Disord.* 2015; 8 (2): 92-97.
63. Ahlskog JE. Challenging conventional wisdom: the etiologic role of dopamine oxidative stress in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2005; 20 (3): 271-282.
64. Connolly BS, Lang AE. Pharmacological treatment of Parkinson disease: a review. *JAMA.* 2014; 311 (16): 1670-1683.
65. Seppi K, Weintraub D, Coelho M, Perez-Lloret S, Fox SH, Katzschlager R et al. The movement disorder society evidence-based medicine review update: treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2001; 26 (Suppl 3): S42-80.
66. Mamikonyan E, Xie SX, Melvin E, Weintraub D. Rivastigmine for mild cognitive impairment in Parkinson disease: a placebo-controlled study. *Mov Disord.* 2015; 30 (7): 912-918.
67. Szeto JY, Lewis SJ. Current treatment options for Alzheimer's disease and Parkinson's disease dementia. *Curr Neuropharmacol.* 2016; 14 (4): 326-338.
68. Combs BL, Cox AG. Update on the treatment of Parkinson's disease psychosis: role of pimavanserin. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2017; 13: 737-744.
69. Goodarzi Z, Ismail Z. A practical approach to detection and treatment of depression in Parkinson disease and dementia. *Neurol Clin Pract.* 2017; 7 (2): 128-140.
70. Martínez-Ramírez D, Okun MS, Jaffee MS. Parkinson's disease psychosis: therapy tips and the importance of communication between neurologists and psychiatrists. *Neurodegener Dis Manag.* 2016; 6 (4): 319-330.

Correspondencia:

Mayela Rodríguez-Violante

Clínica de Trastornos del Movimiento,
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.
Insurgentes Sur Núm. 3877,
Col. La Fama, 14269, Ciudad de México, México.
Tel. +52 5556063822, ext. 5018
Fax +52 55 51716456
E-mail: mrodriguez@innn.edu.mx

www.medigraphic.org.mx