



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
DR. EDUARDO LICEAGA
UNIDAD DE NEUROLOGÍA

**“ASOCIACIÓN DEPRESIÓN E INSOMNIO
EN ENFERMEDAD DE PARKINSON”**

PARA TESIS DE POSGRADO
ESPECIALIDAD EN NEUROLOGÍA

Presenta:

DRA. KARLA SALINAS BARBOZA

Asesor de Tesis:

DRA. MINERVA LÓPEZ RUIZ
DR. ANGEL DANIEL SANTANA VARGAS



DR. EDUARDO LICEAGA

MÉXICO DF, JULIO 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO DR. EDUARDO LICEAGA
UNIDAD DE NEUROLOGÍA



DRA. MINERVA LÓPEZ RUIZ
Profesora titular del curso de Especialización en Neurología



DRA. MINERVA LÓPEZ RUIZ
Asesora de Tesis
M. JEFE DE SERVICIO en HGM. Médico de Neurología



DR. ANGEL DANIEL SANTANA VARGAS
Asesor de Tesis
Investigador en Ciencias Médicas.
Dr. en Psicología



DRA. KARLA SALINAS BARBOZA
Alumno
Curso de especialización en Neurología

INVESTIGADORES

INVESTIGADOR PRINCIPAL:

Nombre: Minerva López Ruiz

Matrícula: 1219775

Adscripción: Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga . Unidad de Neurología

Cargo Institucional: Jefe de servicio de Neurología

RFC: LORM690202D52

Domicilio: Dr. Balmis No.148, Cuauhtémoc, Doctores, 06726 Ciudad de México, D.F., México

Correo: minervaneuro_69@hotmail.com

INVESTIGADORES ASOCIADOS:

Nombre: Ángel Daniel Santana Vargas

Matricula: 7033585

RFC: SAVA7105275Q9

Adscripción: Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga . Dirección de Investigación, Clínica de Trastornos del Sueño, Facultad de Medicina, UNAM

Cargo Institucional: Investigador en Ciencias Médicas

Correo: danievsan@gmail.com

Nombre: Karla Salinas Barboza

Matricula: 7044402

RFC: SABK860817Q18

Adscripción: Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga . Unidad de Neurología

Cargo Institucional: Residente 5° Año de la especialidad de Neurología

Correo: saurka24@gmail.com

SERVICIOS PARTICIPANTES

Unidad de Neurología

AGRADECIMIENTOS

“Es mi ferviente deseo
Que toda mi vida en
Esta tierra sea por
Siempre de lágrimas
Y sonrisas”

Khalil Gibrán

GRACIAS A MI FAMILIA, AMIGOS
Y MAESTROS.

INDICE

Resumen	6
Marco teórico	7-20
Planteamiento del problema	21
Justificación.....	22
Hipótesis.....	23
Objetivo.....	23
Metodología.....	24-27
Descripción del estudio.....	27
Resultado	28-31
Discusión	32
Conclusión.....	33
Anexos	34-41
Bibliografía	42-44

RESUMEN

ASOCIACIÓN DEPRESIÓN E INSOMNIO EN ENFERMEDAD DE PARKINSON

ANTECEDENTES. La enfermedad de Parkinson (EP) es una abiotrofia, debida a la pérdida de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra del mesencéfalo, caracterizada por la tríada motora de temblor en reposo, rigidez y bradicinesia, además de las alteraciones en la postura y la marcha. Teniendo como síntomas no motores más frecuentes, depresión y trastornos del sueño, de este último el más frecuente es el insomnio.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA. Establecer la influencia de la depresión en el insomnio. Consideramos estudiar la asociación entre insomnio y la depresión como parte de los síntomas no motores más relevantes en la EP.

OBJETIVO. Determinar la asociación que existe entre depresión e insomnio en la EP.

MATERIAL Y MÉTODOS. Tipo de estudio, observacional, descriptivo, correlacional, transversal, prospectivo, prolectivo, intencional, no aleatorizado. En pacientes del Hospital General de México del servicio de Neurología con diagnóstico de enfermedad de Parkinson, tomados de la consulta externa de neurología de forma intencional y no aleatorizada.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN. En una muestra de 30 pacientes con enfermedad de Parkinson, 7 fueron excluidos por no completar test aplicados. La escala SCOPA-sueño Síntomas Nocturnos presentó una correlación positiva moderada significativa con depresión. El ANOVA mostró significancia en los pacientes con depresión e insomnio.

CONCLUSIÓN. En la enfermedad de Parkinson los pacientes con depresión presentaron insomnio. Esta asociación positiva sugiere que ambas manifestaciones no motoras deben considerarse en la evaluación del paciente.

MARCO TEÓRICO

Historia

La enfermedad de Parkinson (EP) descrita por primera vez por James Parkinson en su clásico 1817 monografía, "Ensayo sobre la parálisis temblorosa", la enfermedad de Parkinson (PD, también conocida como parálisis agitante), donde la definió como "movimientos temblorosos involuntarios con disminución en la fuerza muscular en zonas que no están en actividad e incluso cuando se les ayuda, propensión a inclinar el tronco hacia delante y a pasar de la marcha a la carrera, mientras que los sentidos permanecen inalterados", concepto que con el transcurrir del tiempo cambia.

Aunque se ha propuesto que la EP surgió como consecuencia de la revolución industrial, existe alguna evidencia de que una enfermedad conocida como "Kampavata", que consiste en agitación (Kampa) y la falta de movimiento muscular (vata), existía en el antiguo sistema médico indio, Ayurveda, hace tanto tiempo como 4500 años. La planta de *Mucuna pruriens* fue utilizado en la antigüedad para tratar los síntomas, y más tarde se descubrió que contiene levodopa

En 1992 Hughes y col. definieron los criterios diagnóstico de esta enfermedad. Con base en esto la persona afectada debe de presentar al menos dos de los cuatro signos cardinales de proceso: bradicinesia, rigidez, temblor en reposo y alteraciones en los reflejos posturales. A pesar de la mejora en la certeza diagnóstica con estos criterios, cerca de 25% de los sujetos que fueron evaluados mediante estudios post mortem mostraban otras patologías, que tenían en común la presencia de algunos de los signos cardinales. Es por ello que en 1999 Gelb y col. redefinieron dichos criterios, mencionando como características afines a la EP el inicio asimétrico de la sintomatología, la mejora del cuadro clínico con terapia dopaminérgica y la presencia de manifestaciones no motoras. Además de esto propusieron la presencia de cuerpos de Lewy en la sustancia *nigra* como diagnóstico histopatológico definitivo de dicha entidad. Con esta nueva definición de los criterios diagnósticos se presume una sensibilidad superior al 90% para poder decir de manera objetiva quien padece EP.

DEFINICIÓN

La EP es una abiotrofia, debida a la pérdida de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra del mesencéfalo, caracterizada por la tríada motora de temblor en reposo, rigidez y enlentecimiento de los movimientos (bradicinesia) o incapacidad de iniciar los mismos (acinesia), además de las alteraciones en la postura y la marcha

EPIDEMIOLOGÍA

Es la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente después de la enfermedad de Alzheimer y es la única que tiene un tratamiento de restitución, que es la dopamina.

La frecuencia de EP varía en función de los criterios de diagnóstico, población de estudio, y métodos epidemiológicos utilizados. Con estas advertencias en mente, un meta-análisis de 47 estudios encontró que la prevalencia mundial de la EP (número de casos en un punto particular en el tiempo) fue de aproximadamente 0,3 por ciento en la población general de 40 años de edad y mayores. Esta tasa de prevalencia sugiere que hay aproximadamente 7,5 millones de personas en todo el mundo con EP, se estima que un 20 por ciento más alta que la tasa proyectada en un estudio de 2004. La prevalencia de la EP aumenta con la edad, desde 41 por 100.000 para las edades 40 a 49 años, a 1.900 por 100.000 para las edades 80 años y mayores. Por este cálculo habrá nueve millones de personas con EP en el año 2030, en el supuesto de que la longevidad sigue aumentando en todo el mundo.

Las estimaciones de la incidencia de la EP (número de casos nuevos por año) intervalo de 8 a 18,6 por 100.000 años-persona.

Una preponderancia masculina de la EP se ha observado en muchos, pero no todos los estudios epidemiológicos, lo que sugiere que los hombres tienen un mayor riesgo que las mujeres para el desarrollo de la EP.

FISIOPATOLOGÍA

La patología de la EP no se entiende bien hasta principios del siglo 20, cuando el patólogo alemán Frederick Lewy en 1912 informó inclusiones citoplasmáticas en las neuronas en una diferentes regiones del cerebro. En 1919, Tretiakoff observó que la anomalía más crítica en la EP fue la pérdida de neuronas en la pars compacta de la sustancia negra de mesencéfalo. En la década de 1950, los investigadores descubrieron la importancia de la dopamina y su agotamiento de los ganglios basales como la clave para la comprensión de la fisiopatología y la bioquímica patológica de la EP.

Si bien la causa de la EP es aún desconocida, notables avances se han hecho en la comprensión de los posibles mecanismos subyacentes. Este extraordinario progreso ha sido impulsado por los nuevos descubrimientos sobre la anatomía y la función de los ganglios basales, la mejora de la caracterización de las alteraciones neuropatológicas y neuroquímicas en EP, y por los estudios de formas genéticas y experimentales de parkinsonismo.

El agotamiento de la dopamina en los ganglios basales es de las principales interrupciones de las conexiones entre tálamo y corteza motora, lo que conduce a signos parkinsonianos como bradicinesia.

Un número de mecanismos de compensación puede operar para enmascarar o reducir los efectos deletéreos de agotamiento de la dopamina, en particular en la fase presintomática de la EP, pero eventualmente se ven afectados por progresión de la enfermedad.

Los ganglios basales, que se conoce en ocasiones como el sistema extrapiramidal, incluye la sustancia negra (SN), el cuerpo estriado (caudado y putamen), el globo pálido (GP), núcleo subtalámico (STN), y el tálamo.

La entrada cortical a los ganglios basales desde el área motora suplementaria prefrontal, la amígdala y el hipocampo es excitatorio, mediada por el neurotransmisor glutamato. Las neuronas de la sustancia negra pars compacta (SNc) proporcionan la mayor entrada dopaminérgica al cuerpo estriado y ejercen influencias excitatorias e inhibitorias en las neuronas de salida estriatales. La interacción entre las vías aferentes y eferentes está mediada por interneuronas estriatales que utilizan la acetilcolina como neurotransmisor principal.

El sistema de salida estriatal está mediada por el neurotransmisor inhibitor gamma-amino-butírico-ácido (GABA). La conexión entre el STN y el del globus pallidus interno (GPi) (medial) y entre STN y el globus pallidus externo (GPe) (lateral) es excitatorio, mediada por el glutamato.

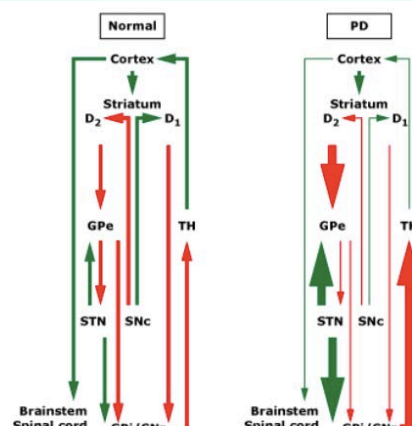
Cinco receptores de dopamina diferentes (D1 a D5) se han clonado y caracterizado; se encuentran a través de los ganglios basales y el sistema límbico. Los receptores D1 y D2 están altamente concentrados en el cuerpo estriado dorsal (motor) y son los más relevantes en la fisiopatología de la EP, ya que se activan por la vía dopaminérgica originario en la SNC y que termina en el núcleo caudado y el putamen. Los receptores designados como D3, D4 y D5 son más abundantes en la parte mesolímbico o emocional del cerebro (D3, D4) y en hipocampo / hipotálamo (D5).

La deficiencia de dopamina en la vía nigroestriatal, tal como se ve en EP causa hipersensibilidad de los receptores D1 y D2 . En comparación con los controles emparejados normales, los receptores D2 en el putamen dorsal se incrementan en un 15 por ciento en pacientes con EP, mientras que los receptores D3 en el sistema mesolímbico se reducen en un 40 a 45 por ciento. Estos resultados pueden explicar la base para la hipersensibilidad de los receptores dopaminérgicos nigroestriatal (D2) que se observa en EP.

Hay dos vías de salida desde el cuerpo estriado (figura 1):

- La vía indirecta es mediada principalmente a través de la influencia inhibitoria de la dopamina en los receptores de dopamina D2 del estriado. En la vía indirecta, las proyecciones del cuerpo estriado a las neuronas en el GP lateral (GPe) utilizan GABA, y las vías de GPe al STN, que proporciona la entrada a través de

Model of basal ganglia dysfunction



excitadores glutamato al segmento interno del GP (GPI) y para la pars SN reticulata (SNR). GPI son neuronas GABAérgicas y realizan sinapsis en el núcleo ventrolateral del tálamo. La entrada del tálamo a la corteza es excitatorio.

- La vía directa es mediada a través de la influencia excitatoria de la dopamina en los receptores de dopamina D1 del cuerpo estriado. En la vía directa, el estriado realiza proyecciones directamente al GPI y SNR.

En la EP existe una reducción de las neuronas productoras de dopamina desde lo normal que es aproximadamente 550.000 a críticamente bajo de 100.000 . Conduciendo a la disminución de dopamina en la SN y en la vía nigroestriatal a caudado y putamen. Esto, a su vez, se traduce en la hiperactividad relativa de la vía indirecta, que funcionalmente desinhibiría al STN. La disminución de la inhibición de la vía directa provoca desinhibición adicional de los núcleos GPI y SNr. El aumento de la causa un incremento de la inhibición del tálamo y la reducción de la entrada excitadora de la corteza motora, que se expresa en última instancia como bradicinesia y otros signos parkinsonianos.

Se han propuesto tres etapas de compensación durante el período presintomático de la EP:

- Un período inicial durante el cual los mecanismos compensatorios homeostáticos de dopamina son capaces de "enmascarar" la enfermedad
- Aumento de la actividad de los núcleos de salida de los ganglios basales (por ejemplo, segmento interno del globus pallidus) cuando la homeostasis de la dopamina estriatal se rompe.
- Aumento de la intensidad de la compensación en estructuras fuera de los ganglios basales (por ejemplo, el área motora suplementaria de la corteza) cuando emergen las anormalidades motoras

En cuanto a la patología la despigmentación, pérdida neuronal y gliosis, sobre todo en los pars compacta de la sustancia negra y en el locus ceruleus pontina, son anomalías típicas que se encuentran en el cerebro de los pacientes con EP. La degeneración neuronal también está presente en el núcleo dorsal del vago en la médula y otros núcleos del tronco cerebral.

En un estudio de siete pacientes con EP y siete controles se encontró que el número de neuronas pigmentadas de la sustancia negra, normalmente 550.000, se redujo en un 66 por ciento en las personas con EP . Además, el número de neuronas pigmentadas, normalmente 260 000, se redujo en un 24 por ciento. Para cuando los primeros síntomas de la EP emergen, alrededor del 60 por ciento de las neuronas en la sustancia negra pars compacta se han perdido.

La porción ventrolateral de la sustancia negra que se proyecta para el putamen dorsal es afectada de forma temprana en el curso de la EP, resultando en la pérdida gradual de las neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra pars compacta y un agotamiento casi completa de la dopamina, en particular en el putamen. Esto contrasta con el

envejecimiento normal, que normalmente se asocia con la pérdida neuronal en el nivel dorsal de la sustancia nigra pars compacta, y el agotamiento de la dopamina, predominantemente en el núcleo caudado.

Debido a la aparente discrepancia entre la pérdida de dopamina estriatal (> 80 por ciento) y el grado de pérdida de las neuronas en la sustancia nigra (de 50 a 60 por ciento), algunos han sugerido que el sitio inicial de patología es en el cuerpo estriado y que la degeneración retrógrada puede ser responsable de la pérdida neuronal en la sustancia nigra. Una explicación alternativa es que cada neurona dopaminérgica tiene múltiples proyecciones que terminan en el cuerpo estriado, de modo que la muerte del cuerpo celular tiene un efecto multiplicador en la pérdida de sus terminales.

Además de la degeneración de la sustancia nigra pars compacta, otros núcleos se ven afectados por la patología de la EP, incluyendo el segmento interno del globus pallidus, el complejo centro de la mediana parafascicular, el núcleo tegmental pedunculopontino, y el núcleo intralamidar caudal caudal glutamatérgico. Además, los estudios de resonancia magnética volumétricos han encontrado atrofia del hipocampo significativa en los pacientes con EP, con o sin deterioro cognitivo.

Lo referente a los cuerpos de Lewy y otras inclusiones intracelulares no hay consenso en cuanto a qué son necesarios criterios patológicos para el diagnóstico de la EP, pero la mayoría de los investigadores creen que los cuerpos de Lewy, llamado así por Frederick Lewy, constituyen la característica patológica de la EP.

Los cuerpos de Lewy son redondos, eosinófilos, siendo inclusiones intracitoplasmáticas en los núcleos de las neuronas. Son de 3 a 25 nm de diámetro con un núcleo denso granular (1 a 8 nm) y los elementos fibrilares laxo que se extienden hacia un periférico "halo". Los estudios inmunohistoquímicos han demostrado que los cuerpos de Lewy se componen principalmente de alfa-sinucleína y ubiquitina, y también contienen calbindina, proteínas del complemento, subunidades de microfilamentos, tubulina, proteína asociada a microtúbulos 1 y 2, y una proteína sustrato parkin llamada Pael-R . Sin embargo, los cuerpos de Lewy no contienen la proteína tau.

Como se ha señalado, los cuerpos de Lewy se tiñen de alfa-sinucleína, una proteína presináptica de 140 aminoácidos que se encuentra mutado en familias con EP.

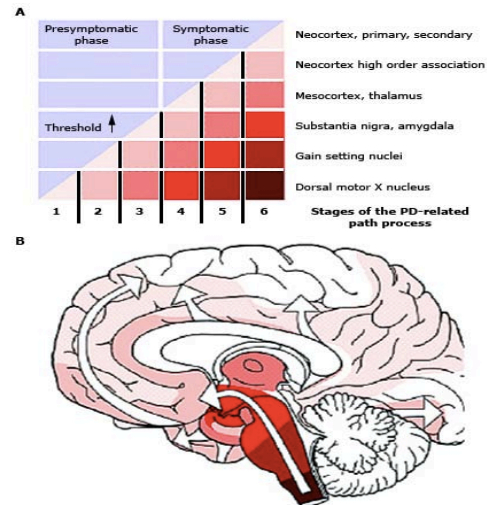
En los pacientes con EP, cuerpos de Lewy se ven en la sustancia nigra, el núcleo basal de Meynert, locus ceruleus, corteza cerebral, ganglios simpáticos, el núcleo dorsal del vago, el plexo mientérico de los intestinos, e incluso en el plexo simpático cardíaco.

En el punto de vista tradicional, el proceso patológico de la EP comienza con la degeneración de las neuronas dopaminérgicas en la sustancia nigra. Esta opinión ha sido por el neuropatólogo Heiko Braak, quien ha propuesto que los cambios patológicos de la EP inician en la médula , en el tronco cerebral y en el bulbo olfatorio, progresando

rostralmente durante muchos años a la corteza cerebral en un proceso de seis etapas predecibles

Según Braak, la progresión de los cambios patológicos se produce de la siguiente manera :

- Durante las etapas presintomáticas 1 y 2, los cambios patológicos se encuentran en el bulbo raquídeo y el bulbo olfatorio.
- En las etapas 3 y 4, la patología ha migrado rostral a la pars compacta de la substantia nigra y otros grupos neuronales de mesencéfalo y parte basal de cerebro anterior, momento en el que aparecen por primera vez los síntomas motores clásicos de la enfermedad de Parkinson.
- En estadios finales 5 y 6, el proceso patológico invade la corteza telencefálica de los lóbulos temporal y frontal. (figura2)



Sin embargo, la validez y la utilidad predictiva de Braak puesta en escena ha sido cuestionada, ya que no hay recuentos de células que se correlacione con la patología de sinucleína descrita y no se observa asimetría en los hallazgos patológicos que se correlacionen con la asimetría bien reconocida en la clínica.

Independientemente del disparador inicial (etiología) de la degeneración neuronal en la enfermedad, la patogénesis de la neurodegeneración probablemente afecte a la muerte celular programada (apoptosis) o necrosis.

La apoptosis se caracteriza por la condensación del citoplasma y la cromatina, fragmentación del ADN, y la fragmentación celular en cuerpos apoptóticos, seguido por fagocitosis mediada por lisosoma. El otro mecanismo de muerte celular, llamado autofagia, se caracteriza por la acumulación de vesículas autofágicas (autofagosomas y autophagolysosomes), que también juega un papel importante en la neurodegeneración en la EP.

Aunque todavía no se conocen con precisión los mecanismos de neurodegeneración en la enfermedad, lo más probable es que estén implicados una cascada de eventos que incluyen la interacción entre los factores genéticos y anomalías en el procesamiento de la proteína, el estrés oxidativo, la disfunción mitocondrial, excitotoxicidad, la inflamación, la regulación inmune, factores gliales específicos .

Una de las hipótesis emergentes es que la neurodegeneración en la enfermedad de Parkinson es debido a la interrupción del transporte vesicular intracelular como consecuencia de la desestabilización de microtúbulos .

Las mutaciones en el gen 4q21.3-q22 que codifica para la alfa-sinucleína han surgido como uno de los elementos más importantes de la muerte celular en diversas enfermedades neurodegenerativas, conocidas como sinucleinopatías. Estos incluyen no sólo la EP, sino también la demencia con cuerpos de Lewy, atrofia multisistémica y la neurodegeneración con acumulación de hierro cerebral (NBIA).

Aunque la alfa-sinucleína es bastante abundante en el sistema nervioso central (SNC) representa el uno por ciento de las proteínas totales en el SNC. Sin embargo, un número de observaciones sugieren que el procesamiento anormal de la alfa-sinucleína juega un papel en la patogénesis de la EP:

- Las mutaciones en el gen de la alfa-sinucleína (SNCA) puede causar que la proteína alfa-sinucleína nativa desplegada para alterar su estructura secundaria y el auto-agregado después de haber sido destinada a la degradación proteasomal por ubiquitina. El mal plegamiento de las proteínas y la posterior formación de agregados insolubles puede ocurrir debido a mutaciones genéticas que dan lugar a la estructura anormal del producto del gen, o como resultado de fenómeno relacionado con la edad.
- Una forma agregada e insoluble de la alfa-sinucleína es un componente importante de los cuerpos de Lewy.
- La alfa-sinucleína patológica parece actuar como una plantilla que corrompe a la alfa-sinucleína normal, por lo que también se convierte en patológica.
- Agregado una proteólisis patológica sin degradación de la alfa-sinucleína patológica.

Las mutaciones del gen de Parkin, PINK1 y DJ-1 se asocian de forma individual con formas autosómicas recesivas de la EP. Además, la deficiencia de ATP13A2 puede causar disfunción lisosomal y promover la acumulación y toxicidad de la alfa-sinucleína in vitro .

Este hallazgo puede reflejar la patogénesis de la neurodegeneración asociada con la pérdida de función de las mutaciones genéticas ATP13A2 que causan una forma de aparición temprana de parkinsonismo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS MOTORAS

En la actualidad las manifestaciones clínicas motoras son la base para el diagnóstico de EP , dichas manifestaciones estan basada en ciertos criterios diagnósticos . Aún así en etapas tempranas 5-10% de los pacientes con EP se diagnostican de forma errónea.

Las manifestaciones cardinales que constituyen los síntomas clásicos de la EP son:

- Temblor - El temblor en la EP, por lo general se describe como "píldora rodante", es un temblor de reposo . No es inusual para un temblor parkinsoniano estar presente con maniobras posturales o con una acción, pero en tales casos, el temblor es típicamente mucho más grave en reposo. El temblor parkinsoniano disminuye con la acción intencionada, por lo general es menos incapacitante. Sin embargo, cuando el temblor es severo, puede ser difícil distinguir entre un temblor de reposo primario a un temblor de acción primario. Algunos pacientes con enfermedad de Parkinson pueden tener un temblor reemergente: un temblor postural que se manifiesta después de una latencia de varios segundos y tiene una frecuencia típica del temblor de reposo en la EP. Esta distinción es importante, ya que los pacientes con enfermedad de Parkinson que tienen un temblor postural reemergente pueden ser mal diagnosticados con temblor esencial. El temblor de EP temprano es lo más a menudo intermitente, y puede no ser evidente para los demás. De hecho, casi la mitad de los pacientes con EP informa una sensación de temblor interno en las extremidades o el cuerpo que no está relacionada con la presencia de temblor observabl. Sin embargo, como la enfermedad progresa, temblor generalmente se hace evidente. En el ámbito clínico, temblor en las extremidades puede ser visto cuando el paciente está relajado con las manos descansando tranquilamente en el regazo. Distracer al paciente pidiéndole para realizar cálculos mentales o movimientos repetitivos voluntarios de la extremidad contralateral con frecuencia acentúa un temblor leve y puede destapar un temblor latente. Un temblor de la mano en reposo puede estar presente sólo durante la evaluación de la marcha.

La frecuencia del temblor en la EP es de entre 3 y 7 Hz, y más a menudo es de entre 4 y 5 Hz . El temblor se presenta en aproximadamente el 70 por ciento de los pacientes con EP, y el porcentaje de presentación en algún momento en el curso de la enfermedad es alta, que van desde 79 hasta 100 por ciento. El temblor generalmente comienza de manera unilateral en la mano, y luego se extiende contralateralmente varios años después del inicio de los síntomas. El lado que se ve afectada inicialmente tiende a ser el lado más afectado en todo el curso de la enfermedad. El temblor de la EP también puede implicar la piernas, labios, mandíbula y lengua, pero rara vez implica la cabeza]. La ansiedad, excitación emocional o las situaciones estresantes pueden agravar el temblor.

- La bradicinesia - Es una lentitud generalizada del movimiento. Podría decirse que es la principal causa de discapacidad en la EP y se ve finalmente en casi todos los pacientes. Mientras que es la característica más común en EP, también es el más difícil de los síntomas en los pacientes de describir. En los brazos, LA bradicinesia comienza típicamente distal con una disminución de la destreza manual de los dedos. Los pacientes a menudo se quejan de la dificultad para realizar tareas simples, como abotonarse la ropa, atarse los cordones, hacer doble clic en un ratón de ordenador, tecleando o levantar las monedas de un bolsillo o bolso.

En las piernas, las quejas más comunes relacionadas con la bradicinesia al caminar incluyen pasos más cortos. Los pacientes también pueden tener dificultad para levantarse de una silla o salir de un coche. A medida que la enfermedad progresa, la congelación de la marcha y festinación pueden desarrollarse. James Parkinson define festinación como "un impulso irresistible a tomar medidas mucho más rápidas y más cortas, y con ello su voluntad de adoptar un ritmo de marcha" .

El examen clínico de la bradicinesia incluye la evaluación de los movimientos de las extremidades en cada lado del cuerpo. La velocidad, amplitud, y el ritmo de los dedos tocando, agarre la mano, movimientos de la mano-pronación supinación, y el talón o del pie tapping deben ser observados cuidadosamente. En EP leve, estas tareas por lo general muestran cierta desaceleración y la disminución de la amplitud cuando se observa por más de unos pocos segundos. A medida que la enfermedad progresa movimientos se vuelven menos coordinadas, con vacilaciones o arrestos frecuentes.

- Rigidez - La rigidez es un aumento de la resistencia al movimiento pasivo alrededor de una articulación y se produce en aproximadamente el 90 por ciento de los pacientes con EP. Rigidez, como temblor y bradicinesia, a menudo comienza de manera unilateral, y por lo general en el mismo lado que el temblor si uno está presente. La rigidez finalmente avanza hacia el lado contralateral, y sigue siendo asimétrica a lo largo de la enfermedad . El signo de la rigidez es la rueda dentada se puede ver en la EP, sin embargo, no todos los pacientes con enfermedad de Parkinson tienen rigidez en rueda dentada; muchos en vez tendrá rigidez plomopipe, una resistencia tónica que es suave en todo el rango de movimiento pasivo. La rigidez puede afectar a cualquier parte del cuerpo, y puede contribuir a las quejas de rigidez y dolor. Características tales como la mano del estriado (extensión de las articulaciones interfalángicas proximales y distales con flexión de las articulaciones metacarpofalángicas), disminución de balanceo de los brazos al caminar, y la típica postura encorvada, resultado, al menos en parte, de la rigidez.
- Inestabilidad postural - Es un deterioro de los reflejos posturales mediados centralmente por lo que causan una sensación de desequilibrio y una tendencia a caer con un riesgo significativo de lesión. La inestabilidad postural normalmente no aparece hasta más tarde en el curso de la EP, los pacientes con signos parkinsonianos que caen pronto en el curso de la enfermedad más probable es que tenga otro síndrome parkinsoniano, como la parálisis supranuclear progresiva o atrofia multisistémica. La inestabilidad postural es probado clínicamente con la prueba de "tirar", en el que el examinador se coloca detrás del paciente y firmemente tira del paciente por los hombros. Los pacientes con reflejos posturales normales deben ser capaces de mantener el equilibrio y retropulse (paso hacia atrás) no más de un paso. Los pacientes con EP e inestabilidad postural, por otra parte, es probable que caigan o realicen múltiples pasos hacia atrás. Inicialmente, una prueba de tracción positiva puede ser el único signo de deterioro equilibrio. Sin embargo, como la inestabilidad postural progresa, el

modo de andar puede mostrar signos de festinación. Una vez que se pierden los reflejos posturales, los pacientes son generalmente en silla de ruedas. Entre las características del motor primario de la EP, la inestabilidad postural es la menos sensible a las terapias dopaminérgicas. Además, la inestabilidad postural y la dificultad de la marcha son los principales contribuyentes a la discapacidad en pacientes con EP .

MANIFESTACIONES CLÍNICAS NO MOTORAS

Frecuentemente los médicos nos preocupamos solamente por los aspectos motores de la EP, llegando incluso a pensar que sus únicas manifestaciones son las motoras. Hemos pasado por alto el hecho de que las manifestaciones no motoras son tanto o más incapacitantes que el temblor o la rigidez y que impactan más la calidad de vida percibida por los pacientes y su mortalidad. La importancia de las manifestaciones no motoras de la EP son dobles, pues además de las complicaciones inherentes a sí mismas, a menudo afectan también las manifestaciones motoras de los pacientes. El tratamiento de la EP tradicionalmente se ha enfocado a la mejoría de los síntomas motores. Sin embargo, los síntomas no motores (SNM) pueden empeorar la calidad de vida e incrementar los costos sanitarios de atención; y aún así, permanecen sin detección en el 50% de los pacientes.

Un estudio reciente reportó que prácticamente todos los pacientes con EP presentan al menos un SNM y que la mayoría de los pacientes tienen al menos dos SNM. Existe evidencia de que el número y la gravedad de SNM aumenta con la edad y con la duración de la EP. Estas complicaciones no motoras incluyen alteraciones psiquiátricas (v.g., depresión) y neuropsiquiátricas (cognoscitivas), trastornos gastrointestinales, autonómicos y del dormir, síntomas sensitivos, fatiga, alteraciones visuales, seborrea y pérdida de peso.

Los síntomas no motores son muy frecuentes en la EP y ya fueron comentados por el propio James Parkinson en su obra *Essay on the Shaking Palsy*, en la que hacía referencia a la presencia de trastornos del sueño, incontinencia urinaria, estreñimiento, depresión y delirio en estos pacientes

La aparición de síntomas no motores es consecuencia de la degeneración neuronal y de la presencia de depósitos de la proteína alfa-sinucleína en diversas áreas del sistema nervioso, incluyendo estructuras no dopaminérgicas del tronco cerebral (locus coeruleus, el núcleo dorsal del rafe o el núcleo dorsal del vago), núcleos colinérgicos basales, bulbo olfatorio y núcleo olfatorio anterior, áreas neocorticales y límbicas, talámo y núcleos diencefálicos, así como ganglios simpáticos periféricos y vías eferentes simpáticas y parasimpáticas

La correlación clínico-patológica para muchas de estas manifestaciones no motoras no ha sido establecida.

Los síntomas no motores pueden presentarse en cualquier estadio de la enfermedad y llegar a preceder en años a los síntomas motores. No obstante, los síntomas no motores se

intensifican conforme progresa la enfermedad y pueden llegar a ser invalidantes en estadios avanzados de la misma, cuando los pacientes han desarrollado el fenotipo motor completo

TRASTORNO DEL SUEÑO : INSOMNIO

Conforme avanza la enfermedad, empeoran los trastornos del sueño y progresan las alteraciones cognitivas y autonómicas.

Los principales trastornos del sueño reportados en la literatura son insomnio, hipersomnolencia diurna, trastorno conductual del sueño MOR, síndrome de piernas inquietas y trastornos de los ritmos circadianos.

Las personas sanas y normales permanecen despiertos menos del 5% de la noche. La EP provoca disminución en el tiempo total de sueño, aumenta los despertares nocturnos y disminuye la eficiencia del sueño.

Los pacientes con EP presentan frecuentemente trastornos del sueño, que no se limitan a la dificultad para conciliar o mantener el sueño sino que también involucran la hipersomnolencia diurna, ataques de sueño, y eventos anormales antes o durante el sueño (síndrome de piernas inquietas, parasomnias como el trastorno conductual del sueño REM, etcétera).

A menudo las características clínicas de la EP tienen a ocultar los trastornos de sueño; no obstante, los trastornos del sueño pueden ser tanto o más molestos para el paciente como los trastornos motores. A medida que los pacientes envejecen, los trastornos del sueño relacionados con la EP pueden empeorar por los problemas de sueño inherentes al envejecimiento

La prevalencia de trastornos del dormir en pacientes con EP es muy alta, distintos estudios la sitúan entre 74% y 98% y algunos autores aseguran que hasta la tercera parte de los pacientes sufren discapacidad severa como consecuencia de los mismos; incluso autores aseveran que todos los pacientes con EP presentan trastornos del sueño en algún punto de su evolución. Estos trastornos pueden deberse tanto a la enfermedad *per se*, como a los medicamentos utilizados para el tratamiento de las distintas complicaciones de estos pacientes.

La prevalencia del insomnio aumenta con la edad. La falta de ejercicio regular, de exposición a luz brillante y el uso de bebidas cafeinadas o con alcohol pueden ser factores exacerbantes del insomnio. Existe una estrecha relación entre insomnio y trastornos del estado de ánimo, en especial con depresión y ansiedad. La depresión es una causa común de trastornos de sueño en los ancianos y suele presentarse antes de que la depresión sea clínicamente evidente. Una de las manifestaciones principales es el despertar temprano por las mañanas.

Aproximadamente el 32% de los pacientes con EP padecen insomnio al menos una vez durante la evolución de su enfermedad. La prevalencia de insomnio en pacientes con EP va del 30 al 60% la cual varía con el tiempo en el mismo individuo y su origen es multifactorial. En estudios polisomnográficos los pacientes han mostrado que tienen una importante fragmentación del sueño y despertares más frecuentes que en pacientes control. Aunque no existen diferencias significativas con respecto a las latencias del sueño. En el abordaje diagnóstico es importante identificar los factores que favorecen el desarrollo de insomnio en esta población, en particular los trastornos psiquiátricos y medicamentos antiparkinsonicos para lograr un adecuado manejo del insomnio

El tratamiento farmacológico del insomnio en pacientes con EP es complejo, debido a que los medicamentos utilizados para combatirlo tienen frecuentes efectos colaterales indeseables. La quetiapina es un medicamento antipsicótico atípico con efectos hipnóticos incluso en sujetos normales y tiene la ventaja de que no empeora los síntomas motores de la EP. Con esto en mente, Juri y sus colaboradores se propusieron evaluar el uso de quetiapina para mejorar la calidad del sueño en una población de pacientes con EP sin comorbilidades psiquiátricas importantes. Con este fin reclutaron 14 pacientes con EP que habían presentado insomnio durante al menos 3 días a la semana durante más de 3 meses; excluyeron a los pacientes con demencia, depresión, alucinaciones, apnea obstructiva del sueño, con enfermedad renal, hepática o cardíaca, o que hubieran recibido previamente neurolepticos, modafinil o estimulantes. Para evaluar a los pacientes utilizaron el índice de calidad del sueño de Pittsburgh (PSQI), la escala de somnolencia diurna de Epworth (ESS) y la porción motora del UPDRS, además Más del 70% de los pacientes utilizaban agonistas dopaminérgicos. La principal causa del insomnio fue la fragmentación del sueño.

La calificación del PSQI mejoró de manera significativa entre el inicio del estudio y la visita al final del tercer mes. La latencia del sueño se redujo de 82 minutos en la primera visita hasta 28 minutos en la cuarta visita. La calificación de la ESS mejoró sustancialmente en este mismo período. Cabe la pena resaltar que no existió relación alguna entre la respuesta terapéutica y la dosis de levodopa o de agonista dopaminérgico recibido. La dosis promedio de quetiapina que los pacientes recibían al final del estudio fue de 31.9 mg. No hubo cambios importantes en la calificación motora del UPDRS.

DEPRESIÓN

Depresión es el trastorno psiquiátrico más común que se observa en la EP. Aunque generalmente de leves a moderados en gravedad, los síntomas depresivos en la EP están asociados con un impacto negativo sobre la discapacidad motora y disminución de la calidad de vida.

Las estimaciones de la prevalencia de la depresión en la EP puede variar, pero hasta el 50 por ciento de los pacientes tienen síntomas depresivos, pocas veces como motivo de consulta. Las cifras para el trastorno depresivo mayor son aproximadamente de 20 por ciento en especialidades clínicas del trastorno de movimiento a pesar de la alta

prevalencia, la depresión permanece poco tratada. La depresión no se correlaciona con la edad ni con la duración o severidad de la enfermedad, sino con las dificultades para conciliar el sueño y con las interrupciones del sueño

El reconocimiento rasgos depresivos en la EP es un desafío. El entecimiento psicomotor y embotamiento afectivo visto frecuentemente con depresión a menudo se asemejan a la bradicinesia e inexpresión facial visto en la EP. Por otra parte, las características somáticas de la depresión, como la disminución del apetito, dificultad de concentración y alteraciones del sueño, se observan con frecuencia en los pacientes con EP que no tienen depresión.

Diversos estudios no han encontrado asociaciones entre el nivel de depresión y otras características de la EP como la edad, sexo, duración de la enfermedad, incapacidad motora y deterioro cognitivo, lo que suscita la controversia de la base patológica de los trastornos afectivos en la EP. Rondot describe mayor frecuencia de depresión en pacientes con EP de predominio acinético.

Los pacientes con enfermedad de Parkinson que desarrollan depresión generalmente se presentan con tristeza, anhedonia, y disminución del interés en las actividades. La culpa y sentimientos de inutilidad pueden ocurrir con menos frecuencia. El suicidio se produce aproximadamente igual en la EP como en la población general, pero las tasas de suicidio se puede aumentar después de la estimulación cerebral profunda.

Una fuente de confusión es que tanto la EP como la depresión comparten rasgos clínicos comunes, sobre todo las manifestaciones somáticas de la depresión (retardo psicomotor y trastornos del sueño). Los tests que evalúan la depresión en la EP contienen muchos apartados somáticos que incrementan artificialmente la presencia de síntomas depresivos Dakof y Mendelsohn, en su revisión sobre esta problemática, concluyen que el error de reflejar más un trastorno motor que otro afectivo es común para las escalas de Hamilton, Beck y los criterios DSM.

La escala de depresión geriátrica de Yesavage (GDS, del inglés *Geriatric Depression Scale*) fue creada específicamente por sus autores para estudiar la depresión en los ancianos, ya que omite los apartados de contenido somático que sobrecargan la puntuación con quejas físicas propias de la edad. Esta peculiaridad convierte a esta escala en un instrumento útil para identificar la depresión en el paciente con EP. La GDS consta de 30 preguntas. Veinte indican la presencia de depresión cuando son contestadas afirmativamente, mientras que las otras 10 indican depresión cuando son contestadas negativamente. Una puntuación de 11 o superior muestra una sensibilidad del 84% y una especificidad del 95% para el diagnóstico de depresión. Se consideró a un paciente como depresivo si alcanzaba una puntuación mayor a 10 puntos en dicha escala.

Para el tratamiento se sugiere optimizar el tratamiento de estimulación dopaminérgica para mejorar la movilidad del paciente, lo que pudiera tener un efecto secundario

antidepresivo. Se recomienda el uso de antidepresivos tricíclicos como fármacos de primera opción por tener un efecto antidepresivo potente y contar con el mayor nivel de evidencia y como segunda línea inhibidores de recaptación de serotonina (ISRS) como fluoxetina, fluvoxamina.

El tratamiento incluye una adecuada higiene del sueño y prescripción de benzodiacepina como temazepam o agente antidepresivo con propiedades sedantes como la amitriptilina o trazodona. La melatonina a dosis de 3mg 1 a 2hs antes de irse a la cama pudiera ser de utilidad en algunos paciente. En casos severos se pudiera utilizar apomorfina subcutánea. Se puede añadir un neuroléptico atípico, preferentemente clozapina o quetiapina .

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En diversos estudios sobre los trastornos no motores en enfermedad de Parkinson, se ha establecido la asociación entre depresión- Parkinson, insomnio –Parkinson , depresión-insomnio-Parkinson. Esta asociación se ha centrado en la prevalencia de estos síntomas sin destacar su influencia sobre la enfermedad de Parkinson o la posible asociación entre los síntomas no motores. El desarrollo de la depresión y del insomnio en la EP puede ser independiente y presentarse en cualquier etapa de la enfermedad. Tampoco se ha establecido claramente la influencia de la depresión con insomnio. Consideramos estudiar la asociación entre insomnio y el desarrollo de la depresión como parte de los síntomas no motores más relevantes en la EP. Con la determinación de esta asociación se podría incorporar los resultados a los esquemas de manejo habitual de estos pacientes.

JUSTIFICACIÓN

Frecuentemente los médicos nos preocupamos solamente por los aspectos motores de la EP, llegando incluso a pensar que sus únicas manifestaciones son las motoras. Hemos pasado por alto el hecho de que las manifestaciones no motoras son tanto o más incapacitantes que el temblor o la rigidez y que impactan más la calidad de vida percibida por los pacientes y su mortalidad. La importancia de las manifestaciones no motoras de la EP son dobles, pues además de las complicaciones inherentes a sí mismas, a menudo afectan también las manifestaciones motoras de los pacientes.

Por lo que es imprescindible identificarse y tratarse. La depresión y el insomnio son dos de los síntomas no motores más prevalentes y que más afectan al paciente con EP. El uso de instrumentos sencillos y sensibles para detectar ambos síntomas sería de utilidad y de fácil incorporación en la práctica clínica cotidiana. En el presente estudio utilizaremos escalas para detectar depresión y relacionarla con insomnio en los pacientes con EP.

HIPÓTESIS

La depresión en pacientes con Parkinson influye en la presencia de insomnio.

OBJETIVO GENERAL

Determinar la asociación que existe entre depresión e insomnio en la enfermedad de Parkinson

METODOLOGÍA

TIPO DE ESTUDIO :

Por propósito	Observacional, Descriptivo , correlacional
Por seguimineto	Transversal
Por visión	Prospectivo
Por obtención de datos	Prolectivo
Muestreo	Intencional, no aleatorizado

MATERIAL Y MÉTODOS

Universo:

Pacientes del Hospital General de México del servicio de Neurología con diagnóstico de enfermedad de Parkinson .

Tamaño de la muestra:

30 pacientes consecutivos con diagnóstico de Enfermedad de Parkinson tomados de la consulta externa de neurología de forma intencional y no aleatorizada.

Tipo de muestreo

Intencional

Criterios de inclusión:

Ambos sexos

Enfermedad de Parkinson

Edad mayor a 40 años

Criterios de exclusión:

Pacientes postoperados de cirugía de Parkinson

Edad menor de 40 años

Con manifestaciones de alteraciones neuropsiquiátricas que impidan contestar los cuestionarios.

Criterios de eliminación

Pacientes en estado Off de tratamiento farmacológico

Pacientes que no completen las escalas o que se retiren voluntariamente del estudio.

Definición de variables

Enfermedad de Parkinson:

La enfermedad de Parkinson (EP) es una abiotrofia, la segunda enfermedad neurodegenerativa tras la enfermedad de Alzheimer, debida a la pérdida de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra del mesencéfalo, caracterizada por la tríada motora de temblor en reposo, rigidez y enlentecimiento de los movimientos (bradicinesia) o incapacidad de iniciar los mismos (acinesia), además de las alteraciones en la postura y la marcha

Depresión:

Trastorno depresivo mayor (DSM-5):

A. Cinco (o más) de los siguientes síntomas han estado presentes durante el mismo período de 2 semanas, que representan un cambio respecto a la anterior, por lo menos uno de los síntomas debe ser (1) estado de ánimo depresivo o (2) pérdida de interés o placer. Nota: No incluir los síntomas que son claramente atribuibles a otra condición médica.

1. Estado de ánimo depresivo la mayor parte del día, casi cada día según lo indica el propio sujeto (por ejemplo, se siente triste, vacío, sin esperanza) o la observación realizada por otros (por ejemplo, parece lloroso).

2. Marcada disminución del interés o placer en todas o casi todas las actividades, la mayor parte del día, casi cada día (según refiere el propio sujeto u observan).

3. pérdida de peso significativa sin hacer dieta o ganancia de peso (por ejemplo, un cambio de más del 5% del peso corporal en un mes), o disminución o aumento del apetito casi todos los días.

4. insomnio o hipersomnia casi todos los días.

5. Agitación o enlentecimiento psicomotores casi cada día (observable por los demás, no meras sensaciones de inquietud o de estar enlentecido).

6. Fatiga o pérdida de energía casi todos los días.

7. Sentimientos de inutilidad o de culpa excesivos o inapropiados (que pueden ser delirantes) casi cada día (no sólo remordimiento o culpa por estar enfermo).

8. Disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, o indecisión, casi cada día (ya sea una atribución subjetiva o una observación ajena).

9. Pensamientos recurrentes de muerte (no sólo temor a la muerte), ideación suicida recurrente sin un plan específico o una tentativa de suicidio o un plan específico para suicidarse.

B. Los síntomas provocan malestar clínicamente significativo o deterioro en las áreas sociales, ocupacionales, u otras importantes del funcionamiento.

C. El episodio no es atribuible a los efectos fisiológicos de una sustancia o a otra enfermedad médica.

Nota: Criterios de A-C representan un episodio depresivo mayor.

Nota: Las respuestas a una pérdida significativa (por ejemplo, pérdida, ruina económica,

las pérdidas por un desastre natural, una enfermedad grave o discapacidad) pueden incluir los sentimientos de intensa tristeza, reflexión sobre la pérdida, insomnio, falta de apetito y pérdida de peso señalados en el Criterio A, que puede parecerse a un episodio depresivo. Aunque tales síntomas pueden ser comprensibles o se consideren apropiados para la pérdida, la presencia de un episodio depresivo mayor, además de la respuesta normal a una pérdida significativa debe ser considerado cuidadosamente. Esta decisión requiere inevitablemente el ejercicio del juicio clínico basado en la historia del individuo y las normas culturales para la expresión de angustia en el contexto de la pérdida.

D. La aparición del episodio depresivo mayor no se explica mejor por un trastorno esquizoafectivo, esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno delirante, u otro del espectro esquizofrénico especificadas y no especificadas y otros trastornos psicóticos.

E. Nunca ha habido un episodio maníaco o un episodio de hipomanía. Nota: Esta exclusión no es aplicable si todos los episodios maníacos o hipomanía son inducidos por sustancias o son atribuibles a los efectos fisiológicos de otra enfermedad médica

La valoración de la depresión se llevó a cabo con la escala de depresión geriátrica de Yesavage (GDS, del inglés *Geriatric Depression Scale*). Esta escala fue creada específicamente por sus autores para estudiar la depresión en los ancianos, ya que omite los apartados de contenido somático que sobrecargan la puntuación con quejas físicas propias de la edad.. La GDS consta de 30 preguntas. Veinte indican la presencia de depresión cuando son contestadas afirmativamente, mientras que las otras 10 indican depresión cuando son contestadas negativamente. Una puntuación de 11 o superior muestra una sensibilidad del 84% y una especificidad del 95% para el diagnóstico de depresión. Se consideró a un paciente como depresivo si alcanzaba una puntuación mayor a 10 puntos en dicha escala.

Insomnio:

El insomnio es la alteración más frecuente del sueño y sus causas son de origen diverso. El criterio para identificar a una persona como insomne es el hecho de estar durmiendo poco y mal, y "quejarse" de ello.

El índice de severidad del Insomnio (ISI):

Es una escala que permite cuantificar la severidad del Insomnio y su respuesta al tratamiento, en base a la autoevaluación del propio paciente, considerando la dificultad para quedarse dormido, satisfacción con la calidad del dormir, como afecta su calidad de vida, entre otros. Permite establecer si el insomnio es subclínico, leve, moderado o grave.

Obtención de datos

Para valoración de depresión se utilizará escala de depresión geriátrica de Yesavage

Para valoración de insomnio se utilizará SCOPA - sueño

SCOPA-sueño síntomas nocturnos (SCOPA – sueño SN)

SCOPA-sueño síntomas diurnos (SCOPA – sueño SD)

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO . ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Todos los análisis estadísticos se realizaron con el programa SPSS versión 20. Se realizaron pruebas estadísticas descriptivas de tendencia central, dispersión y de homogeneidad de varianza. En las variables demográficas y de severidad de la EP se realizaron pruebas *t de Student* para muestras independientes para evaluar su posible efecto en los resultados. La asociación entre las escalas de depresión y SCOPA sueño SN, SCOPA sueño SD se realizó mediante pruebas de correlación de Pearson. La relación entre SCOPA- SD, SCOPA-SN y Yesavage se evaluó mediante análisis de varianza de un factor. En los resultados significativos se realizaron contrastes simples con pruebas *t de Student* para muestras independientes. Adicionalmente se realizaron pruebas no paramétricas mediante la *U de Mann-Whitney* para muestras independientes. En todos los casos se consideró un nivel de significancia α del 0.05.

RESULTADO

En la tabla1. se muestran las estadísticas descriptivas de los participantes de acuerdo a su edad, sexo, Hoehn & Yahr, UPDRS III.

Tabla1 . Estadísticas descriptivas de los participantes.

DEPRESIÓN		N	Media	Desviación típica	Error típico de la media
GENERO	NO_DEPRESIÓN	11	1.7273	.46710	.14084
	DEPRESIÓN	12	1.3333	.49237	.14213
EDAD	NO_DEPRESIÓN	11	59.7273	8.60338	2.59402
	DEPRESIÓN	12	60.5833	9.42394	2.72046
HOEHN YAHR	NO_DEPRESIÓN	11	1.8182	.60302	.18182
	DEPRESIÓN	12	2.0000	.44721	.13484
UPDRS III	NO_DEPRESIÓN	11	20.8182	12.23780	3.68983
	DEPRESIÓN	12	23.4545	13.41912	4.04602

N: tamaño de muestra

Se realizaron pruebas *t de Student* para muestras independientes para observar diferencias entre los grupos con y sin depresión.

Como puede observarse en la tabla 2, no hay diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. Se asume la igualdad de varianzas ya que no resultó significativa la prueba de Levene por lo que las muestras se consideran como homocedásticas.

Tabla 2. Prueba de igualdad de varianzas y comparación de medias para los grupos con y sin depresión.

	Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias		
	F	Significancia	t	gl	Significancia (bilateral)
GENERO	.368	.551	1.964	21	.063
EDAD	.021	.887	-.096	21	.925
HOEHN YAHR	2.496	.130	-.803	20	.431
UPDRS III	.000	.992	-.481	20	.635

p<0.05

gl : grados de libertad

La tabla 3, muestra las correlaciones de Pearson para las escalas de depresión y de insomnio. Se encontró significativa la correlación entre la escala de depresión y la subescala de síntomas nocturnos.

Tabla3. Correlación de Pearson entre depresión y SCOPA- sueño SN, SD

		Correlaciones		
		YESAVAGE	SCOPA sueño SN	SCOPA sueño SD
YESAVAGE	Correlación de Pearson	1	.503*	.266
	Significancia (bilateral)		.014	.221
	N	23	23	23
SCOPA SN	Correlación de Pearson	.503*	1	.139
	Significancia (bilateral)	.014		.528
	N	23	23	23
SCOPA SD	Correlación de Pearson	.266	.139	1
	Significancia (bilateral)	.221	.528	
	N	23	23	23

*. La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

SCOPA SN: SCOPA SINTOMAS NOCTURNOS SCOPA SD : SCOPA SINTOMAS DIURNOS N: tamaño de muestra

Se realizó la prueba de análisis de varianza para un factor depresión (sin depresión, depresión) vs SCOPA sueño Síntomas Nocturnos (SCOPA SN) vs SCOPA sueño Síntomas Diurnos (SCOPA SD)

Tabla 4. Prueba ANOVA entre Depresión y puntajes SCOPA sueño SN, SCOPA sueño SD

		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Significancia
SCOPA sueño SN	Inter-grupos	107.768	1	107.768	8.887	.007*
	Intra-grupos	254.667	21	12.127		
	Total	362.435	22			
SCOPA sueño SD	Inter-grupos	8.644	1	8.644	.469	.501
	Intra-grupos	387.182	21	18.437		
	Total	395.826	22			

*p<0.05

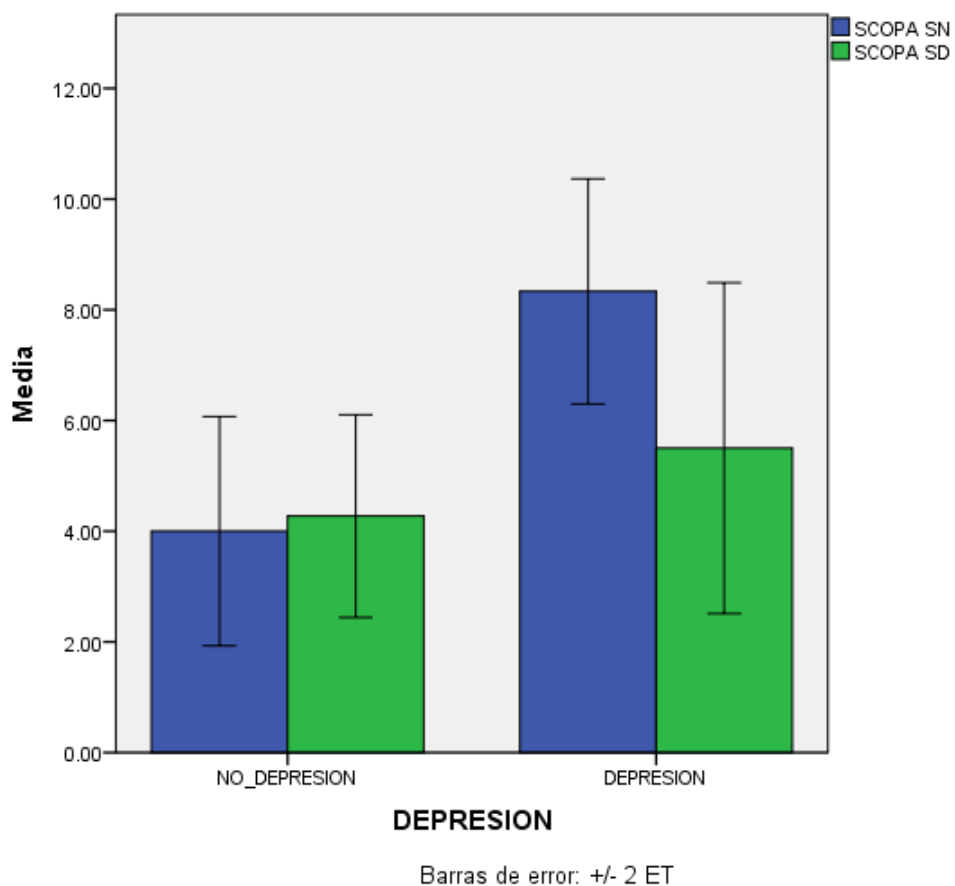
En la tabla 5 y figura 3 se muestran las estadísticas descriptivas de la muestra.

Tabla5. Estadísticas descriptivas de SCOPA sueño SN y SD

DEPRESION		N	Media	Desviación típica	Error típico de la media
SCOPA sueño SN	NO_DEPRESION	11	4.0000	3.43511	1.03573
	DEPRESION	12	8.3333	3.52480	1.01752
SCOPA sueño SD	NO_DEPRESION	11	4.2727	3.03615	.91543
	DEPRESION	12	5.5000	5.17863	1.49494

N: tamaño de la muestra

Figura 3. Medias y error típico de SCOPA sueño SN y DS.



ET: error estándar.

De acuerdo al ANOVA de un factor, se observaron diferencias estadísticamente significativas para el grupo de SCOPA SN de acuerdo a si presenta o no depresión. Para determinar el grupo en el que se encuentran las diferencias se realizaron contrastes individuales mediante pruebas *t de Student* para muestras independientes. Se asume homocedasticidad conforme a la prueba de Levene.

En el grupo de depresión los valores de las medias del SCOPA SN tienen significancia estadística y son mayores que en los del grupo sin depresión. Mientras que en los valores de SCOPA SD también se observa mayor puntaje en el grupo de depresión pero sin significancia estadística.

	Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias		
	F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)
SCOPA SN	.011	.919	-2.981	21	.007*
SCOPA SD	5.581	.028	-.685	21	.501

* $p < 0.05$

Considerando que el tamaño de muestra es relativamente pequeño. Se realizaron pruebas no paramétricas para verificar los resultados anteriores. Como se observa en la tabla XX6, de acuerdo a la prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes, las diferencias se encuentran en el grupo con depresión en el puntaje SCOPA SN.

Resumen de prueba de hipótesis

	Hipótesis nula	Test	Sig.	Decisión
1	La distribución de SCOPA SN es la misma entre las categorías de DEPRESION.	Prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes	.009 ¹	Rechazar la hipótesis nula.
2	La distribución de SCOPA SD es la misma entre las categorías de DEPRESION.	Prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes	.880 ¹	Retener la hipótesis nula.

Se muestran las significancias asintóticas. El nivel de significancia es .05.

¹Se muestra la significancia exacta para esta prueba.

DISCUSIÓN

El análisis de los datos demográficos, severidad y estadio de la enfermedad no tuvo significancia estadística. Por lo que se asume que no hubo un efecto de estas variables sobre la asociación de la depresión con el insomnio.

En el presente estudio se aplicó la escala Yesavage y SCOPA-sueño a pacientes con EP con el objetivo de estudiar la asociación entre depresión e insomnio.

Los resultados mostraron que la escala SCOPA-sueño SN presentó una correlación moderada significativa con depresión, mientras que la correlación entre la escala Yesavage y SCOPA – sueño SD, fue positiva pero no significativa.

Destacando esta última correlación que existe entre depresión y SCOPA-sueño SN y no con SD, se infiere que la calidad de sueño se asocia con la depresión y su efecto se aprecia sólo a nivel de sueño nocturno más que con síntomas diurnos. Este efecto es relevante ya que es frecuente que las escalas generales de sueño suelen considerar la calidad de éste en forma global, sin distinguir entre las diferencias que existen entre las fases diurnas y nocturnas. Muchos pacientes refieren incomodidad a la hora de dormir y suele atribuirse a que los síntomas motores son más severos en esta fase del día. Al emplear esta escala se pudo distinguir el efecto de este síntoma no motor en ambas fases.

Al tratarse de un grupo homogéneo en cuanto a severidad de la EP, el efecto de la intensidad de los síntomas motores sobre el sueño nocturno no puede elucidarse, lo cual queda pendiente para una investigación futura que incluya estos factores y mayor muestra.

De acuerdo a los resultados, se puede decir las alteraciones en SCOPA-sueño SN, específicamente insomnio, se presenta en la enfermedad de Parkinson con y sin depresión, ya que en ambos casos hubo correlación positiva. Sin embargo, este efecto sólo es evidente si el paciente presenta depresión. Este resultado permite diferenciar el abordaje en la práctica clínica al detectar que la depresión afecta la calidad de sueño en la EP y puede presentar insomnio, ambos como síntomas no motores importantes y con asociación positiva. De aquí la relevancia de aplicar estas dos escalas y por tanto dirigir nuestro manejo médico a los hallazgos.

La asociación de la depresión con el insomnio responde a una de las causas de la disminución de la calidad de sueño en la EP. No obstante, el insomnio se debe a múltiples factores como la ansiedad, la severidad de los síntomas motores, la medicación, etc. La contribución de cada uno de estos factores sobre el desarrollo del insomnio aún no está establecida. Al aplicar escalas o pruebas para determinar esta posible asociación, permitirá en un futuro evaluar de forma más específica el insomnio en los pacientes con EP, este aspecto es relevante porque se sabe que la calidad de sueño está directamente relacionada con la calidad de vida y la exacerbación de la enfermedad.

CONCLUSIONES

Retomando lo previamente comentado, frecuentemente los médicos nos preocupamos solamente por los aspectos motores de la EP, llegando incluso a pensar que éstas son sus únicas manifestaciones clínicas. Hemos pasado por alto el hecho de que las manifestaciones no motoras son tanto o más incapacitantes que el temblor o la rigidez y que impactan más la calidad de vida percibida por los pacientes y su mortalidad. La importancia de las manifestaciones no motoras de la EP son dobles, pues además de las complicaciones inherentes a sí mismas, a menudo afectan también las manifestaciones motoras de los pacientes. Los síntomas no motores pueden empeorar la calidad de vida e incrementar los costos sanitarios de atención; y aún así, permanecen sin detección en el 50% de los pacientes.

Este estudio evaluó la asociación de dos de los síntomas no motores más relevantes en la EP; depresión e insomnio.

Conforme a los resultados, se concluye que en la enfermedad de Parkinson la depresión tiene asociación con el insomnio, que su efecto es conjunto y no por separado. Esta relación sugiere que ambas manifestaciones no motoras deben evaluarse conjuntamente dada su asociación.

Aunque en este estudio la muestra fue relativamente pequeña, se obtuvieron resultados con significancia estadística y por tanto se puede comentar que al tener depresión se deberá descartar el insomnio o viceversa, esto con el propósito de aplicar el tratamiento adecuado, dirigido a un mejor manejo del paciente que impacte de forma positiva en la calidad de vida.

ANEXOS

UNIFIED PARKINSON'S DISEASE RATING SCALE (UPDRS)

Fecha:	
Nombre:	
Edad:	Sexo:
III. EXAMEN MOTOR	
** LENGUAJE	
Normal.....	0
Leve pérdida de expresión, dicción, volumen.....	1
Monótono, mal articulado pero comprensible.....	2
Marcada dificultad, difícil de entender.....	3
Ininteligible.....	4
** EXPRESIÓN FACIAL	
Normal.....	0
Leve hipomimia.....	1
Leve pero definida disminución anormal de la expresión.....	2
Moderada hipomimia, labios separados parte del tiempo.....	3
Cara fija, labios separados 1/2 cm o más, con pérdida completa de expresión.....	4
** TEMBLOR DE REPOSO	
CARA	
Ausente.....	0
Leve e infrecuente.....	1
Leve y presente la mayor parte del tiempo.....	2
Moderado y presente la mayor parte del tiempo.....	3
Marcado y presente la mayor parte del tiempo.....	4
EXTREMIDAD SUPERIOR DERECHA (ESD)	
Ausente.....	0
Leve e infrecuente.....	1
Leve y presente la mayor parte del tiempo.....	2
Moderado y presente la mayor parte del tiempo.....	3
Marcado y presente la mayor parte del tiempo.....	4
EXTREMIDAD SUPERIOR IZQUIERDA (ESI)	
Ausente.....	0
Leve e infrecuente.....	1
Leve y presente la mayor parte del tiempo.....	2
Moderado y presente la mayor parte del tiempo.....	3
Marcado y presente la mayor parte del tiempo.....	4
EXTREMIDAD INFERIOR DERECHA (EID)	
Ausente.....	0
Leve e infrecuente.....	1
Leve y presente la mayor parte del tiempo.....	2
Moderado y presente la mayor parte del tiempo.....	3
Marcado y presente la mayor parte del tiempo.....	4
EXTREMIDAD INFERIOR IZQUIERDA (EII)	
Ausente.....	0
Leve e infrecuente.....	1
Leve y presente la mayor parte del tiempo.....	2
Moderado y presente la mayor parte del tiempo.....	3
Marcado y presente la mayor parte del tiempo.....	4

**** TEMBLOR POSTURAL O DE ACCIÓN**

EXTREMIDAD SUPERIOR DERECHA (ESD)

Ausente	0
Leve, presente con acción.....	1 Moderado,
presente con acción.....	2 Moderado, presente
con acción y manteniendo la postura	3
Marcado, interfiere con la alimentación.....	4

EXTREMIDAD SUPERIOR IZQUIERDA (ESI)

Ausente.....	0
Leve, presente con acción.....	1 Moderado,
presente con acción.....	2 Moderado, presente
con acción y manteniendo la postura	3
Marcado, interfiere con la alimentación.....	4

**** RIGIDEZ**

CUELLO

Ausente	0
Leve o sólo con actividad	1
Leve/moderada	2 Marcada, en
todo el rango de movimiento	3
Grave	4

EXTREMIDAD SUPERIOR DERECHA (ESD)

Ausente	0
Leve o sólo con actividad	1
Leve/moderada	2 Marcada, en
todo el rango de movimiento	3
Grave	4

EXTREMIDAD SUPERIOR IZQUIERDA (ESI)

Ausente	0
Leve o sólo con actividad	1
Leve/moderada	2 Marcada, en
todo el rango de movimiento	3
Grave	4

EXTREMIDAD INFERIOR DERECHA (EID)

Ausente	0
Leve o sólo con actividad	1
Leve/moderada	2 Marcada, en
todo el rango de movimiento	3
Grave	4

EXTREMIDAD INFERIOR IZQUIERDA (EII)

Ausente	0
Leve o sólo con actividad	1
Leve/moderada	2 Marcada, en
todo el rango de movimiento	3
Grave	4

**** TOCARSE LA PUNTA DE LOS DEDOS**

DERECHOS

Normal	0
Leve lentitud y/o reducción en amplitud	1

Dificultad moderada	2	Dificultad
grave	3	
Apenas puede realizarlos	4	
IZQUIERDOS		
Normal	0	
Leve lentitud y/o reducción en amplitud	1	
Dificultad moderada	2	Dificultad
grave	3	
Apenas puede realizarlos	4	
** MOVIMIENTOS DE LA MANO (ABRIR Y CERRAR LAS MANOS EN RÁPIDA SUCESIÓN)		
DERECHA		
Normal	0	
Leve lentitud y/o reducción en amplitud	1	
Dificultad moderada	2	Dificultad
grave	3	
Apenas puede realizarlos	4	
IZQUIERDA		
Normal	0	
Leve lentitud y/o reducción en amplitud	1	
Dificultad moderada	2	Dificultad
grave	3	
Apenas puede realizarlos	4	
** AGILIDAD EN LA PIERNA (MOVIMIENTOS CON EL TALÓN SOBRE EL SUELO, LA AMPLITUD DEBERÍA SER DE 8 CM)		
DERECHA		
Normal	0	
Leve lentitud y/o reducción en amplitud	1	
Dificultad moderada	2	Dificultad
grave	3	
Apenas puede realizarlos	4	
IZQUIERDA		
Normal	0	
Leve lentitud y/o reducción en amplitud	1	
Dificultad moderada	2	Dificultad
grave	3	
Apenas puede realizarlos	4	
** LEVANTARSE DE UNA SILLA (CON BRAZOS CRUZADOS)		
Normal	0	
Lento, puede necesitar más de un intento.	1	
Se empuja hacia arriba con los brazos o la silla.	2	
Tiende a caer hacia atrás, puede necesitar muchos intentos pero puede levantarse sin ayuda. ...	3	
Incapaz de levantarse sin ayuda.	4	
** POSTURA		
Normal erecto.	0	Levemente
inclinado, podría ser normal para una persona mayor	1	
Anormal: inclinado, puede que hacia algún lado.	2	
Grave inclinación con escoliosis.	3	
Marcada flexión con postura muy anormal.	4	

**** MARCHA**

Normal	0
Anda lentamente.....	1
Anda con dificultad, con poca o sin ayuda, algún balanceo, pasos cortos o propulsión	2
Afectación grave, necesita ayuda frecuente.....	3
No puede andar.....	4

**** ESTABILIDAD POSTURAL (TEST DE RETROPULSIÓN)**

Normal	0
Se recupera sin ayuda.....	1
Caería si no se coge.....	2
Se cae espontáneamente	3 Imposible
mantenerse de pie	4

**** BRADICINESIA/HIPOCINESIA**

Nada.....	0 Mínima
lentitud, podría ser normal.....	1
Leve lentitud y escasez de movimientos, definitivamente anormales, o disminuye la amplitud de movimientos	2
Moderada lentitud, escasez de movimientos, o disminuye la amplitud de movimientos	3
Marcada lentitud, escasez de movimientos, o disminuye la amplitud de movimientos	4

ESTADIOS DE HOEHN Y YAHR

ESTADIO 1

Afectación exclusivamente unilateral, sin afectación funcional o con mínima afectación.

ESTADIO 2

Afectación bilateral o axial (línea media), sin alteración del equilibrio.

ESTADIO 3

Alteración de los reflejos de enderezamiento (al dar vueltas o en el test de pulsión). Restricción discreta de las actividades laborales, pero puede hacer algunos trabajos. Vida independiente.

ESTADIO 4

Enfermedad completamente desarrollada, gravemente incapacitante. El paciente aún es capaz de caminar y permanecer en pie sin ayuda.

ESTADIO 5

Confinamiento en cama o silla de ruedas, a menos que se le preste asistencia.

SEÑALE CON UNA CRUZ LA RESPUESTA ELEGIDA

SN: Problemas con el sueño nocturno

A. Durante el mes pasado, ...

	No	Un poco	Bastante	Mucho
1. ha tenido problemas para dormirse tras echarse a dormir por la noche?				
2. hasta qué punto cree que se ha despertado <i>demasiado a menudo</i> ?				
3. hasta qué punto cree que ha estado despierto <i>demasiado tiempo</i> mientras permanecía acostado durante la noche?				
4. hasta qué punto cree que se ha despertado <i>demasiado temprano</i> por la mañana?				
5. hasta qué punto cree que ha dormido <i>demasiado poco</i> durante la noche?				

En conjunto, ¿cómo ha dormido usted por la noche durante el mes pasado?

Muy bien	
Bien	
Bastante bien	
Ni muy bien ni muy mal	
Bastante mal	
Mal	
Muy mal	

SD: Somnolencia diurna**B. Durante el mes pasado, ...**

	Nunca	A veces	De manera normal	Frecuentemente
1. ¿con qué frecuencia se ha dormido inesperadamente durante el día?				
2. ¿con qué frecuencia se ha dormido mientras estaba sentado tranquilamente?				
3. ¿con qué frecuencia se ha dormido mientras estaba viendo la televisión o leyendo?				
4. ¿con qué frecuencia se ha dormido mientras estaba hablando con alguien?				
5. ¿ha tenido problemas para permanecer despierto durante el día?				
6. ¿ha apreciado como un problema el dormirse durante el día?				

ESCALA DE DEPRESIÓN GERIÁTRICA (YESAVAGE, J.A. et. Al., 1983)x

Nombre:

SEXO:

EDAD:

ESC:

EXP:

FECHA DE APLICACIÓN:

0-10= Normal >= 11 Depresión TOTAL:

Formule claramente las siguientes preguntas haciendo referencia a que se evalúa el estado de ánimo de los últimos 6 meses.	Sí	No
1. ¿Está básicamente satisfecho de su vida?	0	1
2. ¿Ha renunciado a muchas de sus actividades e intereses?	1	0
3. ¿Siente que su vida está vacía?	1	0
4. ¿Se aburre frecuentemente?	1	0
5. ¿Tiene esperanzas en el futuro?	0	1
6. ¿Tiene molestias (malestar, mareo) por pensamientos que no puede sacarse de la cabeza?	1	0
7. ¿En general tiene usted buen ánimo?	0	1
8. ¿Tiene miedo de que algo malo le esté pasando?	1	0
9. ¿Se siente feliz muchas veces?	0	1
10. ¿Se siente frecuentemente abandonado?	1	0
11. ¿Está a menudo intranquilo e inquieto?	1	0
12. ¿Prefiere quedarse en casa que salir y hacer cosas nuevas?	1	0
13. ¿Está frecuentemente preocupado por el futuro?	1	0
14. ¿Le parece a usted que tiene más problemas de memoria que la mayoría de la gente?	1	0
15. ¿Piensa que es maravilloso vivir?	0	1
16. ¿Se siente muchas veces desanimado y melancólico?	1	0
17. ¿Se siente bastante inútil en el medio en que está?	1	0
18. ¿Está muy preocupado por el pasado?	1	0
19. ¿Encuentra la vida muy estimulante?	0	1
20. ¿Es difícil para usted iniciar proyectos nuevos?	1	0
21. ¿Se siente lleno de energía?	0	1
22. ¿Siente que su situación es desesperada?	1	0
23. ¿Cree que mucha gente está mejor que usted?	1	0
24. ¿Está frecuentemente preocupado por pequeñas cosas?	1	0
25. ¿Siente frecuentemente ganas de llorar?	1	0
26. ¿Tiene problemas para concentrarse?	1	0
27. ¿Se siente mejor por las mañana, al levantarse?	0	1
28. ¿Prefiere evitar las reuniones sociales?	1	0
29. ¿Es fácil para usted tomar decisiones?	0	1
30. ¿Su mente está tan clara como antes?	0	1

BIBLIOGRAFIA

1. 100 years of Lewy pathology. Goedert M, Spillantini MG, Del Tredici K, Braak H Nat Rev Neurol. 2013 Jan;9(1):13-24. Epub 2012 Nov 27.
2. A critical review of the development and importance of proteinaceous aggregates in animal models of Parkinson's disease: new insights into Lewy body formation.
3. A pilot study on a specific measure for sleep disorders in Parkinson's disease: SCOPA- Sleep Martínez-Martín P, Cubo-Delgado E, Aguilar-Barberà M, Bergareche A, Escalante S, Rojo A, Campdelacreu J, et al. Grupo ELEP.. Rev Neurol. 2006; 43: 577-83
4. Alpha-synuclein in Lewy bodies., Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VM, Trojanowski JQ, Jakes R, Goedert M, Nature. 1997;388(6645):839.
5. Arnulf I, Leu-Semenescu S. Sleepiness in Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord 2009; 15(Suppl. 3): S101-4.
6. Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. Lancet Neurol 2006;5:235-45
7. Common misdiagnosis of a common neurological disorder: how are we misdiagnosing essential tremor?. Jain S, Lo SE, Louis ED. Arch Neurol. 2006;63(8):1100.
8. Depresión y enfermedad de Parkinson, J.M.a Errea^a, J.R. Ara, REV NEUROL 1999; 28 (7): 694-698 .
9. Depression in Parkinson's disease: a quantitative and qualitative analysis.. Gotham AM, Brown RG, Marsden CD. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1986;49(4):381
10. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition: DSM-5
11. Do serotonin reuptake inhibitor antidepressants worsen Parkinson's disease? A retrospective case series, Richard IH, Maughn A, Kurlan R, Mov Disord. 1999;14(1):155.
12. Dopamine modulates release from corticostriatal terminals., Bamford NS, Robinson S, Palmiter RD, Joyce JA, Moore C, Meshul CK, J Neurosci. 2004;24(43):9541.
13. Electrophysiology of dopamine in normal and denervated striatal neurons. Calabresi P, Centonze D, Bernardi G, Trends Neurosci. 2000;23(10 Suppl).

14. Epidemiology of Parkinson's disease. de Lau LM, Breteler MM, Lancet Neurol. 2006;5(6):525.
15. Living and dying with Parkinson's disease., Ross GW, Abbott RD, Mov Disord. 2014 Nov;29(13):1571-3. Epub 2014 Jul 7
16. Low-dose clozapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. The Parkinson Study Group, N Engl J Med. 1999;340(10):757.
17. Low-dose clozapine in the treatment of levodopa-induced mental disturbances in Parkinson's disease., Rabey JM, Treves TA, Neufeld MY, Orlov E, Korczyn AD, Neurology. 1995;45(3 Pt 1):432.
18. Martínez-Martín P, Visser M, Rodríguez-Blázquez C, Marinus J, Chaudhuri KR, van Hilten JJ. SCOPA-Sleep and PDSS: Two scales for assessment of sleep disorder in Parkinson's disease. Mov Disord 2008; 23: 1681-8.
19. Meredith GE, Halliday GM, Totterdell S, Parkinsonism Relat Disord. 2004;10(4):191.
20. Molecular effects of dopamine on striatal-projection pathways., Gerfen CR, Trends Neurosci. 2000;23(10 Suppl)
21. New genetic insights into Parkinson's disease. Feany MB N Engl J Med. 2004;351(19):1937.
22. Parkinson's disease. First of two parts. Lang AE, Lozano AM. N Engl J Med. 1998;339(15):1044
23. Pathological roles of α -synuclein in neurological disorders. Vekrellis K, Xilouri M, Emmanouilidou E, Rideout HJ, Stefanis L Lancet Neurol. 2011 Nov;10(11):1015-25.
24. Practice Parameter: evaluation and treatment of depression, psychosis, and dementia in Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Miyasaki JM, Shannon K, Voon V, Ravina B, Kleiner-Fisman G, Anderson K, Shulman LM, Gronseth G, Weiner WJ, Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, Neurology. 2006;66(7):996 A comparison between low doses of amitriptyline and low doses of fluoxetine used in the control of depression in patients suffering from Parkinson's disease]. Serrano-Dueñas M. Rev Neurol. 2002;35(11):1010.
25. Progression of unilateral tremor and rigidity in Parkinson's disease. Scott RM, Brody JA, Schwab RS, Cooper IS. Neurology. 1970;20(7):710

26. Quetiapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease, Fernandez HH, Friedman JH, Jacques C, Rosenfeld M, *Mov Disord.* 1999;14(3):484.
27. Re-emergent tremor of Parkinson's disease., Jankovic J, Schwartz KS, Ondo W, *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999;67(5):646.
28. The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis., Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, Steeves TD, *Mov Disord.* 2014;29(13):1583.
29. Tremor, the cogwheel phenomenon and clonus in Parkinson's disease. Findley LJ, Gresty MA, Halmagyi GM. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1981;44(6):534
30. U. Staging of the intracerebral inclusion body pathology associated with idiopathic Parkinson's disease (preclinical and clinical stages). Braak H, del Tredici K, Bratzke H, Hamm-Clement J, Sandmann-Keil D, Rub J *J Neurol* 2002;249(Suppl 3):III1-III5.
31. Weiner WJ. *Mov Disord.* 1996;11(1):3. Determinants of disability and quality of life in mild to moderate Parkinson disease. Muslimovic D, Post B, Speelman JD, Schmand B, de Haan RJ, CARPA Study Group. *Neurology.* 2008;70(23):2241.