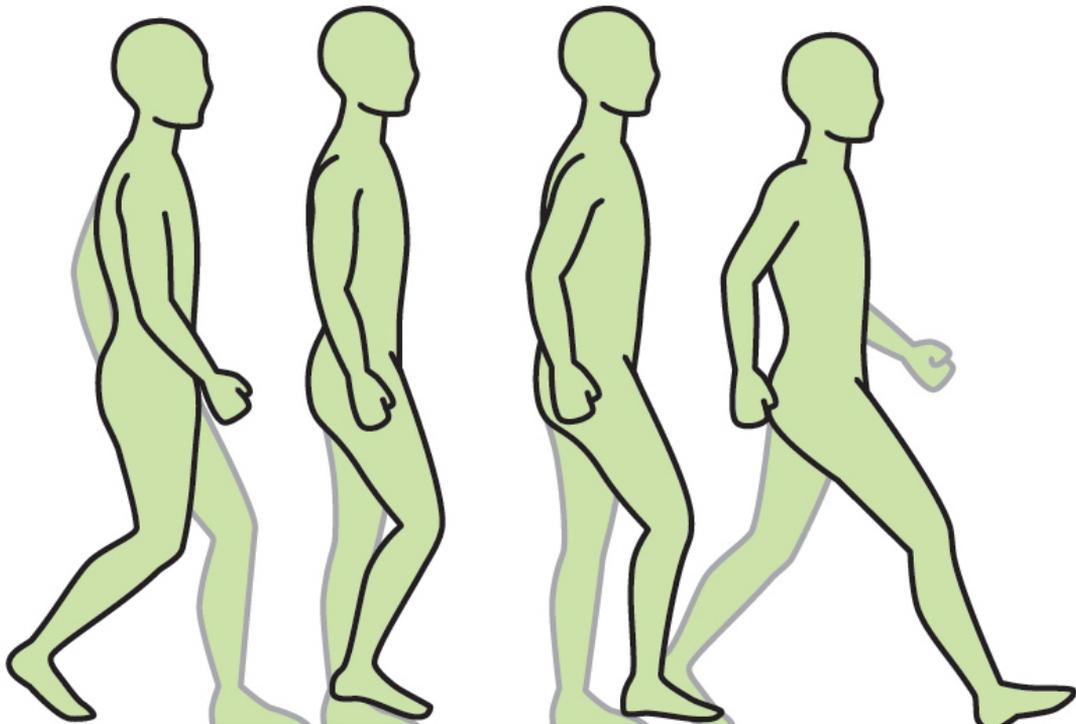


IDENTIFICACIÓN DE MARCADORES CLÍNICOS, COGNITIVOS Y MOTORES EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE PARKINSON EN ESTADIOS TEMPRANOS

Evaluación clínica complementada con un dispositivo de análisis del movimiento



Beatriz Elena Muñoz Ospina
Andrés Navarro Cadavid

**IDENTIFICACIÓN DE MARCADORES CLÍNICOS, COGNITIVOS Y
MOTORES EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE PARKINSON EN
ESTADIOS TEMPRANOS**

Evaluación clínica complementada con un dispositivo de análisis del movimiento

**IDENTIFICACIÓN DE MARCADORES CLÍNICOS, COGNITIVOS Y
MOTORES EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE PARKINSON EN
ESTADIOS TEMPRANOS**

Evaluación clínica complementada con un dispositivo de análisis del movimiento

*Beatriz Elena Muñoz Ospina
Andrés Navarro Cadavid*

Identificación de marcadores clínicos, cognitivos y motores en pacientes con enfermedad de Parkinson en estadios tempranos: evaluación clínica complementada con un dispositivo de análisis del movimiento

© Beatriz Elena Muñoz Opina y Andrés Navarro Cadavid.

1 ed. Cali, Colombia. Universidad Icesi, 2019

120 p., 19x24 cm

Incluye referencias bibliográficas

ISBN: 978-958-8936-94-9 / 978-958-8936-95-6 (PDF)

<https://doi.org/10.18046/EUI/iys.2.2019>

1. Parkinson Disease 2. Early Diagnosis 3. Medical Informatics Application (MeSH) I.Tit
616.28 – dc22

© Universidad Icesi, 2019

Facultad de Ingeniería

Facultad de Salud

Rector: Francisco Piedrahita Plata

Decano Facultad de Ingeniería: Gonzalo Ulloa Villegas

Decana Facultad de Salud: Yuri Takeuchi

Coordinador Editorial: Adolfo A. Abadía



Producción y diseño: Claros Editores SAS.

Editor: José Ignacio Claros V.

Ilustraciones: Jaime Andrés Valderrama, Víctor Adrián Hernández

Impresión: Carvajal Soluciones de Comunicación.

Impreso en Colombia / *Printed in Colombia.*

La publicación de este libro se aprobó luego de superar un proceso de evaluación doble ciego por dos pares expertos.

El contenido de esta obra no compromete el pensamiento institucional de la Universidad Icesi ni le genera responsabilidades legales, civiles, penales o de cualquier otra índole, frente a terceros.



Calle 18 #122-135 (Pance), Cali-Colombia

editorial@icesi.edu.co

www.icesi.edu.co/editorial

Teléfono: +57(2) 555 2334

Beatriz Elena Muñoz Ospina

Psicóloga, Magister en Psicología y Doctora (c) en Ciencias Biomédicas de la Universidad del Valle (Cali, Colombia). Trabaja con la Fundación Valle del Lili FVL (Cali), donde se desempeña como neuropsicóloga clínica del área de Neurología y Neurocirugía. Es docente del departamento de Ciencias Sociales de la Universidad Javeriana de Cali. Sus intereses en investigación están focalizados en las neurociencias, con énfasis en las enfermedades neurodegenerativas. Formó parte del equipo del proyecto e-Motion, desarrollado por las Facultades de Ingeniería y Salud de la Universidad Icesi y la FVL. bmospina@javerianacali.edu.co

Andrés Navarro Cadavid

Doctor Ingeniero en Telecomunicaciones de la Universidad Politécnica de Valencia (España), Máster en Gestión Tecnológica e Ingeniero Electrónico de la Universidad Pontificia Bolivariana (Medellín, Colombia). Es profesor de tiempo completo y Director del Grupo de Investigación en Informática y Telecomunicaciones (i2t) de la Universidad Icesi (Cali, Colombia). Es: investigador senior (Colciencias), miembro senior del IEEE, presidente del capítulo Comunicaciones del IEEE Colombia, consultor internacional y miembro de Grupo de Estudio 1 de la Unión Internacional de Telecomunicaciones. anavarro@icesi.edu.co

La Universidad Icesi y la Fundación Clínica Valle del Lili vienen desarrollando desde 2012 un trabajo de investigación enfocado en la construcción de instrumentos tecnológicos que permitan valoraciones objetivas, tanto en los procesos de detección de la enfermedad de Parkinson en estadios tempranos, como en el monitoreo de la evolución de la enfermedad. En este proceso se han desarrollado proyectos de pequeña escala, financiados con recursos de la Universidad y de la Fundación, y un proyecto de mayor escala, financiado primordialmente por el Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación (Colciencias), cada uno de ellos ha aportado a la construcción del conocimiento y a la obtención de los resultados presentes. Los proyectos mencionados son: “Evaluación de dos sistemas, (PDaily y e-Motion), desarrollados para apoyar el seguimiento de pacientes con enfermedad de Parkinson en la consulta especializada de neurología de la Fundación Valle del Lili”; “Desarrollo de una versión mejorada del sistema e-Motion, de apoyo para diagnóstico seguimiento clínico y estudio de la enfermedad de Parkinson”; “Evaluación de la magnitud en el balanceo de los brazos y la asimetría de la marcha en pacientes con EP en estadios tempranos”; y “Validación de una cámara de profundidad para el análisis del movimiento”. Los autores agradecen a las tres entidades. Con ese marco de referencia, este libro presenta los resultados de la investigación realizada por Este libro presenta los resultados de la investigación realizada por Beatriz Elena Muñoz Ospina, investigadora de la Fundación Valle del Lili, bajo la dirección de Andrés Navarro Cadavid, Director del Grupo de Investigación en Informática y Telecomunicaciones de la Facultad de Ingeniería de la Universidad Icesi, para la obtención del título de Doctora en Ciencias Biomédicas en la Universidad del Valle.

Tabla de contenido

Resumen	15
Introducción	17
Marco teórico	21
Epidemiología y características clínicas de la EP	21
El espectro clínico y los subtipos motores	26
Síntomas no motores: cognición	29
El deterioro cognitivo leve en la EP	30
Evaluación de la cognición global en la EP	33
Síntomas motores: marcha	37
Síntomas motores: marcha y balanceo de brazos	41
Alteraciones de la marcha y su evaluación	44
Síntomas motores y no motores: la relación marcha / cognición	49
Cualificación clínica y cuantificación de la marcha usando nuevas tecnologías	55
La investigación	59
Método	59
Participantes	59
Evaluación de la marcha con e-Motion	64
Evaluación clínica neuropsicológica	68
Análisis de datos	68
Resultados	70
Desempeño de los grupos en el test de MoCA y el GDI	70

Desempeño de los pacientes en el test de MoCA y el GDI según la edad	74
Características de las variables espaciotemporales de la marcha (miembros inferiores)	76
Características de las variables espaciotemporales de la marcha (miembros superiores)	78
Modelos logísticos	80
Discusión	83
Diferencias en la cognición entre pacientes y controles	83
Puntuaciones de cognición global: test de MoCA	83
Dominios del test de MoCA: errores en el TMT B	85
Dominios del test de MoCA: errores en la fluidez verbal fonológica	87
Diferencias en el balance: alteración en la estabilidad postural dinámica	88
Diferencias en el balance: alteración en los mecanismos de integración sensorial	88
Diferencias en el balance: alteración en las escaleras	89
Relación entre balance y cognición	90
Diferencias en la marcha: la velocidad en los estadios tempranos	91
Relación entre velocidad y cognición	92
Diferencias en la marcha: balanceo de los brazos	93
Diferencias en la marcha: asimetría en el balanceo de brazos	94
Asimetría en el balanceo de los brazos y asimetría de inicio de la enfermedad	96
Evaluación clínica y utilidad de e-Motion: balance y asimetría en el balanceo de brazos	97
Conclusiones y recomendaciones	99
Conclusiones	99
Recomendaciones	101
Referencias	103

Índice de tablas

Tabla 1. Composición de la muestra	60
Tabla 2. Variables de estudio / dominio no motor: cognición	61
Tabla 3. Variables de estudio / dominio no motor: depresión	61
Tabla 4. Variables de estudio / dominio motor / medición objetiva: marcha espaciotemporal	62
Tabla 5. Variables de estudio / dominio motor / medición clínica: marcha	62
Tabla 6. Variables de estudio / dominio motor / medición clínica: postura	62
Tabla 7. Variables de estudio / dominio motor / medición clínica: bradicinesia	63
Tabla 8. Variables de estudio / dominio motor / medición clínica: congelamiento de la marcha	63
Tabla 9. Características del grupo Pacientes / edad	63
Tabla 10. Instrumentos clínicos	65
Tabla 11. Resultados: test de MoCA y GDI (dominios individuales)	71
Tabla 12. Puntaje total del test de MoCA / valores para DCL en Colombia	71
Tabla 13. Puntaje total del DGI / valores para clasificar riesgo de caída	71
Tabla 14. Frecuencia de errores en el desempeño del test de MoCA / edad .	75
Tabla 15. Frecuencia de puntajes alterados en el GDI / edad	75
Tabla 16. Velocidad de la marcha obtenida con e-Motion / subtipo motor ..	77
Tabla 17. Velocidad de la marcha obtenida con e-Motion / edad	77
Tabla 18. Velocidad de la marcha obtenida con e-Motion / asimetría clínica	78
Tabla 19. Variables del balanceo de brazos medidas con e-Motion	78
Tabla 20. Variables del balanceo de brazos medidas con e-Motion / edad ...	79

Tabla 21. Variables del balanceo de brazos medidas con e-Motion / asimetría clínica	80
Tabla 22. Modelo de regresión logística con las variables clínicas, la velocidad y el coeficiente de asimetría de las extremidades superiores durante la marcha	80
Tabla 23. Modelo logístico completo con ASA y GDI_Total	81

Índice de figuras

Figura 1. Circuito cortico-estriatal y posibles causas de los déficits cognitivos en la EP	32
Figura 2. Modelo de la marcha propuesto por lord et al.	39
Figura 3. Curso cronológico del desarrollo de los cambios fisiológicos en relación con los cambios cognitivos y motores en los síndromes neurodegenerativos	42
Figura 4. Fases de la marcha y su respectivo porcentaje de tiempo	45
Figura 5. Asociaciones entre dominios cognitivos y marcha en personas con EP	52
Figura 6. Kinect + e-Motion: medición del balanceo de los brazos	64
Figura 7. Corredor para evaluar marcha	66
Figura 8. Articulaciones capturadas por el kinect®	67
Figura 9. Distribución de puntajes del test de moca / valores normativos para DCL en la población colombiana	72
Figura 10. Distribución de puntuaciones de la muestra total / valores normativos para riesgo de caída	72
Figura 11. Frecuencia de puntuaciones ítem 1 del FOGQ - grupo Pacientes	73
Figura 12. Frecuencia de puntuaciones ítem 3 del FOGQ - grupo Pacientes	73
Figura 13. Frecuencia de puntuaciones ítem 4 del FOGQ - grupo Pacientes	73
Figura 14. Frecuencia de puntuaciones ítem 5 del FOGQ - grupo Pacientes	73
Figura 15. Frecuencia de puntuaciones ítem 6 del FOGQ - grupo Pacientes	73
Figura 16. Distribución de las puntuaciones totales en el FOGQ - grupo Pacientes	74
Figura 17. ROC modelo logístico completo	81

Acrónimos

ACC	Anterior Cingulate Area
ACV	Accidente Cerebro Vascular
ASA	Arm Swing Asymetry
AVD	Actividades de la Vida Diaria
CAMCOG	Cambridge Cognitive Examination
CPG	Central Pattern Generator
DBS	Deep Brain Stimulation
DCL-EP	Deterioro Cognitivo Leve – Enfermedad de Parlinson
D-EP	Demencia – Enfermedad de Parlinson
DMN	Default Mode Network
EA	Enfermedad de Alzheimer
EP	Enfermedad de Parkinson
fMRI	functinal Magnetic Resonance Imaging
FOGQ	Freezing of Gait Questionnaire
FVL	Fundación Valle del Lili
GDI	Gait Deviation Index
GDS	Geriatric Depression Scale
GPI	Globo Palido Interno
H&Y	Hoehn & Yahr
HL	Hosmer y Lemeshow
HTA	Hipertensión Arterial
IQR	Inter Quartile Range
LC	Locus Coeruleos

MDS	Movement Disorders Society
MMSE	Mini-Mental State Examination
MoCA	Montreal Cognitive Assessment
NFOGQ	New Freezing of Gait Questionnaire
OFC	Orbital Frontal Cortex
OR	Odds Ratio
PANDA	Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment
PD-CRS	Parkinson Disease – Cognitive Rating Scale
PET	Positron Emission Tomography
PIGD	Postural Instability and Gait Disorder
PMC	Premotor Cortex
PPC	Posterior Parietal Cortex
RBD	REM sleep Behavior Disorder
REM	Rapid Eye Movement
RM	Resonancia Magnética
Scopa-Cog	Scales for Outcomes in Parkinson's Disease – Cognition
SD	Standard Deviation (Desviación estándar).
SI	Sustancia Innominada
SM	Síntomas Motores
SMA	Supplementary Motor Area
SN	Substancia Nigra
SNC	Sistema Nervioso Central
SNM	Síntomas No Motores
SNR	Substancia Negra Reticulada.
SPEM	Smooth Pursuit Eye Movements
STN	Subthalamic Nucleus
TD	Tremor Dominant
TMT	Trail Making Test
TUG	Timed Up and Go
UKBB	United Kingdom Brain Bank
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
VIM	Ventral Intermediate Nucleus
vIPFC	ventrolateral Prefrontal Cortex

Resumen

La Enfermedad de Parkinson (EP) es neurodegenerativa y se caracteriza por la presencia de síntomas motores y no motores, que pueden aparecer sutilmente, de forma gradual, en los estadios tempranos, cuya detección es esencial en la toma de decisiones del personal de salud. El uso de dispositivos tecnológicos dentro del entorno clínico para hacer objetivas las medidas es una herramienta eficaz para el seguimiento, el pronóstico y la personalización del manejo de la enfermedad.

El objetivo de la investigación fue determinar los marcadores clínicos cognitivos y motores que caracterizan el compromiso de personas con EP en estadios tempranos. Para lograrlo se desarrolló un estudio con veinticinco personas con EP (con edades entre 45 y 87 años) e igual número de controles (con edades entre 46 y 88 años), pareados por edad. Se realizaron análisis descriptivos para las variables clínicas; se usó la prueba de Mann-Whitney para comparar las variables continuas entre grupos y los análisis estratificados por edad; y se realizó un análisis de regresión logística para determinar los marcadores clínicos cognitivos y motores que explican el compromiso temprano de pacientes con EP.

La media de la MDS-UPDRS (*Movement Disorders Society - Unified Parkinson's Disease Rating Scale*) fue de 36 (± 13.41); no se encontraron diferencias significativas entre los grupos en el *Gait Deviation Index* (GDI) ($p=0.29$) ni en el test de MoCA (*Montreal Cognitive Assessment*) ($p=0.55$). Se encontraron errores en el desempeño de los pacientes en subpruebas como *Trail Making Test* parte B (TMT B) y fluidez verbal fonológica. Se encontraron diferencias significativas entre los pacientes y controles en el GDI para el riesgo de caída ($p=0.024$) y se obtuvieron reducciones significativas en la magnitud del balanceo (izquierda,

Resumen

$p=0.002$; derecha, $p=0.006$) y una mayor asimetría en el balanceo de brazos (*Arm Swing Asymetry, ASA*) ($p < 0.001$).

Los análisis estratificados por edad mostraron diferencias en la velocidad (tobillo derecho $p=0.04$) e izquierdo ($p=0.002$) y en la magnitud del balanceo de brazos bilateral ($p=0.001$) en el grupo de 60 a 66 años; en el grupo de 40 a 59 años se encontraron diferencias en el ASA ($p=0.001$); y no se encontraron diferencias significativas en los mayores de 67 años. El coeficiente ASA fue de 2.62 con un 95% de confianza y un intervalo de 685.4937 (1.00e+12). El valor del coeficiente ASA mayor que 0.111 explica el compromiso temprano de pacientes con EP, mientras que el desempeño en el GDI se considera como un factor protector (OR = 0.52). Los análisis estratificados por edad arrojaron mayores diferencias en los grupos formados por menores de 66 años. Los errores en el desempeño en los test de MoCA, GDI y FOGQ (*Freezing of Gait Questionnaire*) son importantes para cualificar los perfiles clínicos cognitivos y motores, de tal forma que facilitan un seguimiento y manejo personalizado del paciente con EP. El valor del coeficiente ASA sobre 0.11 explica el compromiso motor temprano en menores de 60 años (personas con menos años de enfermedad y menor puntuación en la MDS-UPDRS parte III).

La evaluación clínica, junto con la implementación del dispositivo de análisis del movimiento, permitió cuantificar las diferencias motoras sutiles en los pacientes con EP en estadios tempranos.

Introducción

Parkinson es una enfermedad progresiva neurodegenerativa que se caracteriza por la presencia de una serie de síntomas motores cardinales como: la bradicinesia, el temblor de reposo, la rigidez y la inestabilidad postural. Se ha establecido que a la degeneración dopaminérgica que subyace al componente motor puede anteceder en años un proceso de alteración de poblaciones neuronales de tipo colinérgico, serotoninérgico, así como neuronas hipotalámicas y del tallo cerebral, que se expresan en la presencia de síntomas no motores [1]. Mediante estudios de patología y de Resonancia Magnética (RM) se ha reportado que la EP probablemente involucra otras estructuras nerviosas extranigrales en la parte baja del tallo cerebral y en el bulbo olfatorio que explicarían síntomas no motores como la pérdida del olfato y la presencia de trastorno de conducta de sueño REM (*Rapid Eye Movement*) [2]. El reconocimiento de estos Síntomas No Motores (SNM) ha generado una crítica hacia la definición de la EP, así como un interés por encontrar la mejor forma de identificar individuos “en riesgo” o las complicaciones tardías y así utilizar biomarcadores o intervenir con terapias neuroprotectoras o modificadoras de la enfermedad [3].

Hasta ahora no hay una definición exacta de los estadios preclínicos y por ello los criterios de la MDS han sugerido la presencia de factores de riesgo de carácter probable con diferentes niveles de certeza. Esta dificultad en la definición ha ocasionado que muchas iniciativas para la búsqueda de nuevas opciones terapéuticas, así como intervenciones tempranas, hayan fallado, precisamente porque el criterio no es el adecuado para definir o diagnosticar el estado temprano de la EP [4]. En este orden de ideas, con base en la literatura para esta investigación se considera que los estadios tempranos son aquellos que hacen referencia a los estadios I y II de la escala clínica de Hoehn & Yahr.

Introducción

El perfil no motor puede incluir numerosos síntomas, no obstante se han descrito alteraciones en el olfato, el sueño, el estado de ánimo y la función gastrointestinal o sinucleopatías relacionadas que pueden preceder la condición neurodegenerativa en cinco o más años [5]. Se ha establecido que la progresión de los SNM se incrementa con el curso de la enfermedad (años de enfermedad, estadios en la escala de Hoehn & Yahr y severidad del compromiso motor), no obstante, los SNM están presentes en las fases prodrómicas y constituyen un problema a largo plazo, así como un componente central de la enfermedad.

Las principales manifestaciones no motoras de la EP incluyen disfunción autonómica, ansiedad y depresión, hiposmiatrasorno de conducta de sueño (*REM sleep Behavior Disorder*, RBD) y deterioro cognitivo [6]. Dada la heterogeneidad clínica también se han caracterizado subtipos de pacientes, tanto por síntomas motores, como por no motores, que podrían generar diferencias en los perfiles de la enfermedad y en la tasa de progresión.

Los síntomas motores presentes en la EP suelen afectar progresivamente la capacidad de deambular de forma autónoma y generar mayor discapacidad y pérdida de independencia [7]. A medida que esta avanza, las alteraciones en el control postural y en la marcha se vuelven más notorias [8,9]. No obstante, existe evidencia de que el compromiso motor está presente incluso en estadios iniciales de la enfermedad [10,11], lo que podría ser explicado por las alteraciones tempranas en el control del balance y la coordinación, secundarias a la afectación inicial de los circuitos de regulación de los ganglios de la base en relación con el control del tono postural y la capacidad de respuesta a estímulos exteriores según las demandas funcionales del contexto [12]. Igualmente, podría presentarse un compromiso subclínico caracterizado por alteración postural dinámica [10], lo que se considera de mayor riesgo para las caídas y ha sido identificado como el mayor predictor de la velocidad de la marcha [13]. Se ha reportado que es más común en personas mayores de 60 años lo que implica un adecuado reconocimiento sobre qué aspectos se relacionan con el envejecimiento y cuáles se asocian con la enfermedad, especialmente en el balance y el control de la marcha [14]. En la última década se han realizado estudios con pacientes en estadios tempranos de la enfermedad, y en ellos se han observado anomalías en el patrón de marcha que pueden ser sutiles y no generar impacto en la deambulación.

Generalmente los estudios sobre la marcha incluyen el análisis del control postural así como el movimiento de las extremidades inferiores. No obstante,

Identificación de marcadores clínicos, cognitivos y motores en pacientes con enfermedad de Parkinson en estadios tempranos: evaluación clínica complementada con un dispositivo de análisis del movimiento

se ha reportado que en pacientes en estadios tempranos puede existir una disociación entre las extremidades superiores-inferiores, lo que ha llamado la atención especialmente hacia el balanceo de los brazos, pues podría considerarse un indicador de compromiso [15] al estar relacionado con la estabilidad del patrón de marcha (balance dinámico) y con la optimización del consumo de energía durante la deambulaci3n. Si bien hay diferencias significativas en sujetos sanos en el grado de asimetría en el movimiento de los brazos durante la marcha entre la izquierda y la derecha y en la amplitud del balanceo, se ha reportado que en condiciones patol3gicas como la EP la asimetría se incrementa, lo cual hace pensar en un proceso anormal de control motor [16]. Esta asimetría se ha relacionado con el inicio del proceso de pérdida neuronal, así como el asimétrico proceso de denervaci3n dopaminérgica, lo que podría indicar una oportunidad para el diagnóstico temprano de la EP, incluso en la etapa preclínica [15,17,18].

Si se tienen en cuenta los datos actuales de la expectativa de vida, así como el incremento en la probabilidad de padecer alg3n tipo de enfermedad neurodegenerativa, se puede entender por qué se ha incrementado el interés por el estudio de marcadores preclínicos que permitan la detecci3n o el manejo de estas enfermedades, especialmente para estadios tempranos. La b3squeda de marcadores preclínicos de fácil detecci3n ha establecido mecanismos patol3gicos y neuroquímicos compartidos que podrían explicar la relaci3n entre marcha y cognici3n, de tal forma que el análisis de las características de la marcha podría ser considerado como un predictor del deterioro cognitivo y la demencia en los adultos mayores [19,20]. Para la EP se ha establecido que la disminuci3n en la marcha puede predecir un deterioro cognitivo mínimo, así como demencial, sugiriendo que estos cambios motores pueden aparecer mucho más temprano que los déficits cognitivos [21]. Si bien las alteraciones cognitivas suelen ser más comunes en estadios avanzados y generar una mayor discapacidad asociada con la dificultad para realizar las actividades de la vida diaria, actualmente se han descrito perfiles cognitivos diferenciales en estadios tempranos que, asociados con variables como el número de años de enfermedad, la edad de inicio y el compromiso motor, presentan una mayor tasa de progresi3n hacia estados demenciales [22].

Con la introducci3n de los dispositivos de análisis de marcha y el uso de nuevas tecnologías se han logrado identificar alteraciones motoras sutiles en pacientes en estadios I y II de Hoehn y Yahr, entre las que se incluyen la

Introducción

disminución en la velocidad, el aumento de la fase de apoyo y la reducción de los tiempos de balanceo durante la marcha, así como el aumento en la asimetría de los brazos al caminar. Hoy, la evaluación objetiva de la marcha se considera un reto para el profesional clínico, dado que ella permite realizar el seguimiento durante el curso de la enfermedad, cuantificar la respuesta al manejo farmacológico y estimar el riesgo de caídas [23,24], que son factores importantes para determinar la calidad de vida y la morbilidad y mortalidad de las personas con EP.

En el contexto clínico existen herramientas capaces de cuantificar las alteraciones de la marcha y los cambios cognitivos en personas con EP, no obstante, por lo general incluyen un gran número de ítems y su aplicación suele ser difícil y prolongada, lo que retrasa potencialmente el tiempo de diagnóstico, seguimiento y manejo. El propósito de este proyecto de investigación fue identificar los marcadores clínicos cognitivos y motores que caracterizan el compromiso temprano de pacientes con EP, de tal forma que puedan ser útiles en el contexto de la atención por consulta externa. Adicionalmente, al tener en cuenta que la marcha puede anteceder al compromiso cognitivo y que éste puede ser subclínico en estadios tempranos, se propone utilizar un dispositivo de análisis de movimiento durante la consulta para hacer objetiva la evaluación clínica y detectar así marcadores sutiles de compromiso motor que, en conjunto con otras variables clínicas, permitan predecir el curso de la enfermedad, definir un tratamiento personalizado y realizar el seguimiento clínico al manejo farmacológico, lo que finalmente se traduce en el mejoramiento de la calidad de vida de las personas con EP. En la investigación se definieron como objetivos específicos: caracterizar las alteraciones cognitivas y motoras de las personas con EP en estadios tempranos; comparar, frente a un grupo control, el desempeño en los instrumentos clínicos cognitivos y motores del grupo pacientes con EP; e identificar los marcadores clínicos cognitivos y motores que caractericen el estado funcional de las personas con EP en estadios tempranos.

Marco teórico

Epidemiología y características clínicas de la EP

La enfermedad de Parkinson es progresiva, neurodegenerativa y se caracteriza por la pérdida de neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra en el tallo cerebral, lo que afecta los circuitos directos e indirectos de los núcleos de la base y sus proyecciones hacia la corteza motora [25]. Clínicamente se han descrito síntomas motores cardinales como la bradicinesia, el temblor, la rigidez y la inestabilidad postural [26, 27]. Sin embargo se ha planteado que la EP inicia tempranamente con síntomas no motores que afectan grupos neuronales no dopaminérgicos de tipo colinérgico, serotoninérgico, así como neuronas hipotalámicas y del tallo cerebral, los que pueden anteceder en años el inicio de los síntomas motores [1]. Debido a esta heterogeneidad clínica, la EP no solo se asocia con comorbilidades y temprana mortalidad, sino también con el incremento de los costos en los sistemas de salud sin incluir medicamentos, los gastos adicionales para el cuidado del paciente y los costos sociales [28].

En un reciente meta-análisis se ha determinado que la prevalencia de la EP se incrementa sutilmente con la edad y que pueden encontrarse diferencias significativas por género, entre individuos de 50 a 59 años, con una prevalencia de 41 y 134 por cada cien mil habitantes, en mujeres y hombres, respectivamente. También se presentan diferencias de acuerdo con la localización geográfica, la prevalencia en individuos de 70 a 79 años es de 1.601 en Norteamérica, Europa y Australia comparado con 646 individuos de Asia [29].

En Colombia los datos disponibles sobre incidencia fueron recolectados entre septiembre de 1995 y agosto de 1996 en el Estudio Neuroepidemiológico Nacional (Epineuro). En este estudio: la EP fue detectada en personas mayores

Marco teórico

de 60 años, además se evidenció que más de la mitad de las personas con EP vivían en la región noroccidental y la prevalencia de esta enfermedad en el país era de 4.7 por cada mil habitantes, ajustada por edad y sexo (IC 95%: 2.2 a 8.9) [30]. No obstante, otros estudios han estimado la prevalencia en regiones específicas de Colombia, en el departamento de Antioquia, entre 1996 y 2000, se encontró una prevalencia general de 30.7 por cada cien mil habitantes (IC 95%: 29.2 a 32.2) y en sujetos mayores de 50 años de 176.4 por cada cien mil habitantes (IC 95%: 166.6 a 186.3) [31]. En la actualidad no existen datos sobre la incidencia, la expresión y el comportamiento de la enfermedad en la población colombiana.

Actualmente se ha planteado que hay una mutación genética hereditaria en una pequeña proporción de pacientes, sin embargo, hay múltiples factores de predisposición genética y factores ambientales que están relacionados [32,33]. Algunos de los genes identificados, como el PARK1, 4, 5 y 8 tienen patrón autosómico dominante, mientras que otros, como PARK2 (Parkin) 6, 7 y 9 son recesivos. Los genes LARRK2 y PARK8 son los más comunes locus afectados en EP hereditaria. Igualmente, mutaciones en el gen Parkin –que codifica para un tipo de ubiquitina-ligando–, son las más comunes anomalías relacionadas con la EP de inicio temprano autosómica recesiva [34]. En este caso, sería más adecuado pensar en un grupo de presentaciones clínicas bajo el nombre de una enfermedad.

El proceso degenerativo en la EP se ha relacionado principalmente con la Substancia Nigra (SN) compacta, sin embargo, estudios neuropatológicos han mostrado una extensa patología extranigral, lo que sugiere que el proceso patológico inicia en la parte baja del tallo cerebral y progresa de forma caudal a rostral. Esto ha permitido establecer que hay un periodo entre el inicio de los síntomas parkinsonianos motores y el inicio del proceso neurodegenerativo que no se manifiesta hasta una reducción significativa de las neuronas dopaminérgicas en el estriado y una masiva pérdida neuronal en la SN compacta [35]. Estudios patológicos y de imagen han estimado entre tres y seis o más años el periodo entre el inicio de la pérdida neuronal en la SN y el inicio de los síntomas motores. Hay también evidencia que sugiere un proceso neuropatológico en la EP que probablemente involucra otras estructuras nerviosas extranigrales en la parte baja del tallo cerebral y en el bulbo olfatorio, que explicarían la pérdida del olfato y la presencia de trastorno de conducta de sueño REM. Además, podría afectar estructuras distantes, tales como

la médula espinal, las eferencias cardio-simpatéticas y el plexo autonómico del sistema gastrointestinal, lo que podría relacionarse con la disfunción autonómica y la constipación [4]. Muchos de estos síntomas no responden a la levodopa y están estrechamente relacionados con la progresión extranigral de la patología de cuerpos de Lewy en EP. Otros síntomas extranigrales que no responden a la levodopa pueden aparecer en fases tardías de la enfermedad y comprenden: la inestabilidad postural, las alteraciones de la marcha, el deterioro cognitivo demencial y los síntomas psicóticos. Algunos pacientes pueden presentar estos síntomas incluso precediendo el parkinsonismo motor, lo que define una condición denominada demencia con cuerpos de Lewy [36]. En la EP la inestabilidad postural es uno de los síntomas que mayor impacto genera por el alto riesgo de caídas, la pérdida de la movilidad y la reducción de la independencia [37]. Las caídas son la principal causa de morbilidad, hospitalización y mortalidad en la población geriátrica [38].

Los síntomas motores clásicos: bradicinesia, esto es lentificación en los movimientos; hipocinesia/acinesia, disminución o ausencia de movimientos; rigidez, y temblor; son típicamente unilaterales en el 75% de los pacientes, aunque suelen ser bilaterales más tarde en el curso de la enfermedad [32]. La evaluación clínica de la discapacidad motora de los pacientes se hace mediante la escala de Hoehn & Yahr (H&Y) cuyo objetivo es clasificar patrones típicos de la progresión motora. Esta escala puede ser aplicada a los pacientes estén o no recibiendo terapia dopaminérgica. La calificación va del estadio I al V y hace énfasis en el carácter unilateral o bilateral y la presencia o ausencia de alteración en el reflejo postural [39]. Los movimientos repetidos producen un movimiento disrítmico y pérdida de amplitud, lo que hace que los pacientes pierdan la habilidad para ejecutar rápidamente movimientos alternados (disdiadococinesia). La rigidez es la expresión del tono muscular que puede estar en combinación con el temblor de reposo, el cual se define entre 4 y 6 Hz en la extremidad cuando está en reposo y se suprime durante la iniciación del movimiento [40]. La presencia de estos síntomas hace que los pacientes tengan rostros de máscara, micrografía, alteración del lenguaje (i.e., hipofonía, incremento en la velocidad del habla) y alteraciones en la deglución (disfagia) que puede afectar la alimentación con aspiración y neumonía. Las alteraciones de la marcha son también un síntoma principal en estos pacientes: pasos cortos, pérdida de la espontaneidad en los movimientos, tales como la disminución en el balanceo y en ocasiones, episodios de congelamiento [41].

Marco teórico

La definición de SNM ha sido un punto esencial en la caracterización de la fase prodrómica de la EP, especialmente porque muchos síntomas no son exclusivos de la enfermedad y pueden estar relacionados con el envejecimiento. Se ha establecido que mientras el diagnóstico de la EP permanece centrado en los síntomas motores, la fase prodrómica se basa sobre los marcadores no motores que pueden ser signos, síntomas o biomarcadores [42]. La velocidad de la progresión de la fase prodrómica a la fase clínica varía con los pacientes y puede no ser útil con el objetivo de predecir a nivel individual. Hay marcadores de riesgo que también deben ser tenidos en cuenta como la edad, el género y los antecedentes familiares [43]. El perfil no motor puede incluir numerosos síntomas, tales como alteraciones en el olfato, el sueño, el estado de ánimo y en la función gastrointestinal, o sinucleopatías relacionadas que pueden preceder la condición neurodegenerativa en cinco o más años [5].

Toda la información sobre las fases denominadas preclínicas sugieren que los primeros síntomas de la EP son no motores y pueden aparecer incluso diez y veinte años antes del inicio de los síntomas motores. Sin embargo, estos resultados deben ser tomados con precaución por las limitaciones metodológicas de los estudios y su naturaleza retrospectiva [44]. Actualmente se ha establecido que los síntomas no motores (trastorno de conducta de sueño REM, hiposmia, constipación, depresión) están correlacionados con cambios neuropatológicos en el cerebro que pueden anticipar las manifestaciones motoras de la enfermedad por cinco a siete años. Principalmente el estudio de la fase premotora podría ser un punto importante en la búsqueda de biomarcadores predictivos y en los factores de riesgo para la EP [45].

Debido a la heterogeneidad de síntomas que hacen parte de la enfermedad, se requiere de la clasificación de la severidad clínica. La escala unificada para la EP (UPDRS) fue considerada el *gold standard* en la evaluación de la enfermedad hasta que en el 2003 se realizó una crítica por parte del grupo de expertos en escalas de evaluación de la EP que condujo a su revisión [46]. La Escala modificada (MDS-UPDRS) conserva la estructura de cuatro partes de la UPDRS y un puntaje total, pero las partes integran información de SNM de la EP: parte I, experiencias no motoras de la vida diaria; parte II, experiencias motoras de la vida diaria; parte III, examen motor; y parte IV, complicaciones motoras [43]. Debido a que la enfermedad es más común en personas mayores de 60 años, la relación entre envejecimiento y enfermedad es un aspecto a calificar con mucho cuidado. Entender cómo el control del sistema nervioso

y la dinámica de la marcha cambian con la edad es el punto de partida para comprender cómo los pacientes mayores, con inicio tardío, pueden expresar la enfermedad, así como predecir su curso.

Igualmente, el tratamiento de la EP es un aspecto importante pues implica la esfera motora, los síntomas no motores y en muchas ocasiones, el tratamiento no farmacológico, el cual incluye la educación sobre el espectro sintomatológico para asegurar la adherencia al tratamiento. Por el curso progresivo se asume que algunos medicamentos pueden ser adicionados para el manejo de síntomas motores, pero en algunas ocasiones, debido a falla en el control de los síntomas, debe ser considerado el cambio de medicamento. El manejo farmacológico –con levodopa o agonistas dopaminérgicos– generalmente inicia cuando la funcionalidad del paciente se ve afectada, y depende de la edad y de la severidad de los síntomas [47]. La levodopa es un medicamento efectivo que activa la neurotransmisión dopaminérgica en el cerebro. En algunos pacientes puede ser combinada, como levodopa-carbidopa, para reducir los efectos adversos en la periferia, como náuseas y vómitos [48]. La levodopa es la mejor terapia disponible, aunque tiene riesgos [7], entre ellos, que su uso crónico (de cuatro a seis años) desencadena sobre un 40% de pacientes las fluctuaciones motoras –episodios de congelamiento, fases *on* cada vez más cortas y fases *off* cada vez más largas– y discinesias que pueden asociarse al pico, al inicio o al final de la dosis. La terapia con levodopa es efectiva durante las fases iniciales de la EP y aún en las fases tardías, sin embargo, hay pacientes que desarrollan dificultades motoras que incluyen la pérdida de la eficiencia del medicamento durante el fin de cada dosis, episodios de congelamiento y actos motores incontrolados e hiperquinéticos, denominados discinesias [49]. Estas variaciones se refieren a las fluctuaciones motoras que caracterizan a la enfermedad y pueden fluctuar entre un estado *off* (reaparición de los síntomas de la enfermedad debido a la desaparición del efecto de la levodopa unas pocas horas después de la dosis) y el estado *on* (cuando la levodopa está activa y mejora las ejecuciones motoras de los pacientes). La presencia de las discinesias es un efecto de la terapia con levodopa y por esto ellas se han denominado como discinesias inducidas por levodopa [50].

Los agonistas dopaminérgicos incluyen el Pramipexol, Ropirinol y Rotigotina, tienen como ventaja la mejoría de la depresión y el retraso del inicio de las discinesias. Sin embargo, tienen también numerosas desventajas frente a la levodopa: son menos efectivos, menos tolerados –especialmente en la vejez–

Marco teórico

y sus efectos secundarios son más frecuentes e incluyen edema periférico, alucinaciones, náuseas y somnolencia diurna [7,51].

La cirugía de estimulación cerebral profunda (*Deep Brain Stimulation*, DBS) [52] puede ser una opción para aquellos pacientes con temblor intratable o para quienes presentan complicaciones motoras por la terapia con levodopa, tales como discinesias o fluctuaciones motoras. La estimulación talámica en el núcleo ventral intermedio (*Ventral Intermediate Nucleus*, VIM) es recomendada para la reducción del temblor contralateral pero no tiene efectos benéficos en otros síntomas de la enfermedad. El núcleo subtalámico (*Subthalamic Nucleus*, STN) y el segmento interno del globo pálido (*Internal Globus Pallidus*, GPi) han demostrado buenos resultados en el tratamiento de la enfermedad avanzada, especialmente por la mejoría en las fluctuaciones motoras y las discinesias. No obstante, es una decisión que debe tomarse teniendo en cuenta, tanto los síntomas motores, como los no motores, pues se han reportado efectos neuropsiquiátricos y comportamentales por este tipo de intervención específicamente en el STN [53].

El espectro clínico y los subtipos motores

La heterogeneidad clínica en la EP también ha permitido caracterizar subtipos de pacientes, tanto por síntomas motores, como por no motores, que podrían generar diferencias en los perfiles de la enfermedad y en la tasa de progresión [54]. Hay dos tipos de aproximaciones para definir los subtipos de la enfermedad: la primera consiste en la asignación empírica basada en observaciones clínicas de cómo los signos y síntomas tienden a estar juntos, o puede ser simplemente descriptiva de un grupo de expresiones de los síntomas cardinales de la enfermedad; la segunda, usando aproximaciones estadísticas, los subtipos se definen usando técnicas de direccionamiento de datos, sin una hipótesis a priori sobre qué signos o síntomas definen el subtipo o cuáles tienden a estar juntos [55].

El número de subtipos que se han identificado varía de dos a cinco con base en la edad de inicio y la velocidad de progresión definida por el puntaje en la UPDRS o dividida por la duración de la enfermedad [56]. Otras variables que definen esta subcategorización incluyen el dominio del temblor, la inestabilidad postural, la rigidez, la presencia de síntomas psicopatológicos, el deterioro cognitivo y las complicaciones motoras [57].

Identificación de marcadores clínicos, cognitivos y motores en pacientes con enfermedad de Parkinson en estadios tempranos: evaluación clínica complementada con un dispositivo de análisis del movimiento

Los más usados empíricamente para definir el sistema de subtipificación se basan en las puntuaciones de la MDS-UPDRS, escala que divide a los pacientes entre predominio temblor (*Tremor Dominant*, TD), predominio inestabilidad postural y alteración de la marcha (*Postural Instability and Gait Disorder*, PIGD) y algunas veces un tercer grupo indeterminado [58]. La asociación entre subtipos motores y síntomas no motores ha sido descrita y se ha reconocido que el PIGD está asociado con un mayor compromiso funcional y que los síntomas axiales tales como las alteraciones de la marcha, la inestabilidad postural y la cognición empeoran en la medida en que la enfermedad progresa [59]. Otros estudios han sugerido incluso la presencia de otros subtipos como el de inicio temprano con alteración motora leve y el de inicio tardío con alteración motora de rápida progresión, ambos con diferentes asociaciones con los síntomas no motores autonómicos y neuropsiquiátricos y con trastornos del sueño [60].

Otro subtipo definido empíricamente se ha propuesto para describir la clase de alteración cognitiva en la EP. El compromiso cognitivo ha sido definido de forma práctica como Deterioro Cognitivo Leve (DCL-EP) y Demencia (D-EP), dependiendo de si hay o no compromiso que afecte las actividades de la vida diaria. De forma complementaria, se ha establecido que el tipo de deterioro no es igual en todos los pacientes, por ello el DCL-EP ha sido caracterizado como de un solo dominio, cuando un dominio cognitivo está afectado, y multidominio, cuando son varios [61]. El DCL-EP de un solo dominio hace referencia a la alteración del dominio ejecutivo, el cual no necesariamente se relaciona con el perfil amnésico, lo que se aparta de la división tradicional del DCL entre amnésico y no amnésico que se aplica para la población en general. Los déficits cognitivos también han sido divididos entre frontales y posteriores. Estos últimos han sido de mayor relevancia, pues se ha descrito que los déficits que reflejan la disfunción cognitiva en zonas posteriores del cerebro, tales como la fluidez verbal semántica y los déficits visuoespaciales, suelen tener peor pronóstico en relación con el deterioro cognitivo [62].

Se han descrito en la literatura diferentes Intentos por establecer la etiología y la fisiología de los subtipos. En estudios con imágenes cerebrales con PET (*Positron Emission Tomography*) en grupos con y sin predominio de temblor no se encontraron diferencias entre la cuantificación de la pérdida del transportador de dopamina en el estriado, lo cual está de acuerdo con otros reportes que sugieren que la pérdida de dopamina en el estriado no está relacionada con el subtipo de predominio temblor y que este subtipo se relaciona con sistemas

Marco teórico

no nigroestriatales en la manifestación clínica característica [63]. En el subtipo PIGD estudios de atrofia cerebral han reportado diferencias con el subtipo de predominio temblor y han encontrado atrofia de la sustancia gris en áreas motoras, cognitivas, límbicas y de asociación. Un mayor volumen de sustancia gris en el área motora suplementaria se ha asociado con mayor conectividad entre el área premotora suplementaria y el putamen en pacientes con predominio PIGD [64]. Asociaciones con estudios transversales entre subtipos y otros síntomas no motores pueden igualmente ser útiles para guiar a los profesionales sobre qué deben monitorear específicamente en los pacientes. Actualmente, el fenotipo PIGD ha sido el más llamativo por la relación que representa con la esfera cognitiva y el riesgo de caídas (*Odds ratio* 3.317, intervalo de confianza 95%, 0.82-13.47) y no en el predominio TD [65].

Como se afirmó, se ha establecido que el subtipo motor PIGD tiene mayor asociación con el deterioro cognitivo, pues el perfil generalmente evidencia peores puntajes en las pruebas neuropsicológicas de memoria, en las funciones ejecutivas y en las habilidades visuoespaciales, el lenguaje y la atención, por lo cual, el subtipo PIGD tiene un alto riesgo de desarrollar demencia [66]. Otros estudios han establecido que la heterogeneidad del fenotipo cognitivo del DCL-EP y los subtipos pueden ser distinguidos por el perfil motor. Específicamente el fenotipo motor axial, caracterizado por inestabilidad postural y alteración de la marcha (PIGD), ha sido relacionado con deterioro cognitivo en EP. Se ha propuesto que en este subtipo motor los déficits colinérgicos en el núcleo pedúnculo pontino y la neocorteza pueden subyacer a las alteraciones motoras, así como las alteraciones en los núcleos del prosencéfalo, las regiones temporales y frontales pueden estar asociadas con funciones como la atención, la memoria y el funcionamiento ejecutivo [61].

Estudios en cognición global también han determinado que aunque las puntuaciones totales no difieren entre los subtipos TD y PIGD, si se evidencian diferencias entre los dominios evaluados en las diferentes pruebas, como por ejemplo en el test de Minimental (*Mini-Mental State Examination*, MMSE) y el test de MoCA en tareas visuoespaciales, como la copia del cubo y el dibujo del reloj. Igualmente, en tareas de denominación y en tareas de lenguaje y de resta consecutiva tienden a ser peores en el subtipo PIGD comparado con TD. Este tipo de hallazgos son de mayor importancia cuando se tiene en cuenta que aproximadamente un tercio de los pacientes recién diagnosticados con EP cumplen los criterios para DCL-EP y después de 5 años, esta proporción es de

aproximadamente del 50% de pacientes sin demencia [67]. Se ha sugerido, además, que el incremento de caídas puede estar relacionado con un peor desempeño en tareas que evalúan las funciones del lóbulo frontal. En pacientes con EP cuyo perfil cognitivo se asocia con disfunción atencional y ejecutiva se ha reportado mayor variabilidad en la marcha y disminución en la velocidad cuando caminan y ejecutan tareas cognitivas de forma simultánea [68].

Síntomas no motores: cognición

La EP es una condición clínica compleja que combina síntomas motores y no motores. Los estudios patológicos han establecido que es una enfermedad multisistémica que se caracteriza por lesiones que afectan el sistema nigroestriatal y los sistemas dopaminérgicos mesocorticales, los noradrenérgicos en el locus coeruleus, los núcleos serotoninérgicos dorsales de raquí y los núcleos basales de Meynert que son colinérgicos [2]. Igualmente, se han descrito otros sistemas como los histaminérgicos, peptidérgicos y límbicos relacionados con la función olfatoria. Este espectro de alteraciones explicaría por qué las manifestaciones clásicas de la enfermedad pueden verse precedidas por síntomas neuropsiquiátricos, disfunción autonómica y sensorial y trastorno de conducta de sueño, REM o hipersomnía diurna. Sin embargo, una considerable proporción de estos síntomas no son aún reconocidos por los profesionales y tampoco son referidos por los pacientes, por lo que permanecen silentes hasta cuando sean rigurosa y sistemáticamente investigados [6]. La progresión de los SNM se incrementa con el curso de la enfermedad –años de enfermedad, estadios en la escala de H&Y o severidad del compromiso motor. No obstante, los SNM están presentes en las fases prodrómicas [4] y se constituyen en los principales problemas a largo plazo pues representan un componente central de la enfermedad. La patología de Lewy, que subyace en el curso de la enfermedad, supone diferentes fases de progresión y se ha planteado que ocurre a varios niveles: intracelular, entre células cercanas y sobre grandes distancias a través del cerebro. En la EP el curso temporal de la patología de Lewy en pacientes es consistente con el curso a largo plazo observado en las células nerviosas y la restringida pérdida neuronal que es potencialmente importante para la propagación de α -sinucleína a través de los circuitos intactos [69].

Dado que actualmente no hay criterios establecidos para identificar qué SNM podrían ser considerados marcadores prodrómicos de la enfermedad

Marco teórico

con 100% de certeza, se ha establecido que la probabilidad de padecer EP puede ser calculada por la adición de información diagnóstica expresada como una oportunidad. La información diagnóstica, por su parte, combina y estima datos del contexto como factores de riesgo ambiental y análisis genéticos y marcadores diagnósticos que tienen evidencia por estudios prospectivos para predecir una EP clínicamente establecida [43]. Las principales manifestaciones no motoras de la EP incluyen: disfunción autonómica; ansiedad y depresión; hiposmia; RBD y deterioro cognitivo [70].

Se ha planteado que si bien los pacientes pueden tener una cognición normal al inicio de la enfermedad pueden desarrollar deterioro de sus funciones mentales en los seis años siguientes. Igualmente, aquellos que tienen un deterioro leve migran rápidamente a estados demenciales en los cinco años posteriores. La prevalencia del deterioro cognitivo mínimo en pacientes con EP está en un rango de 20% a 50%, estos pacientes tienen un alto riesgo de desarrollar demencia [71]. Sin embargo, algunos pacientes no tienen compromiso cognitivo, la prevalencia de este subgrupo es de 40% a 75% [72]. El perfil clínico de estos pacientes refleja un compromiso subcortical con un componente no amnésico que afecta las funciones ejecutivas, visuoespaciales y la atención y con mucha menor alteración en la memoria declarativa, el lenguaje y las Praxias [73]. No obstante, este puede ser heterogéneo y algunos pacientes pueden exhibir un perfil cortical con significativa alteración en dominios mnésicos y de lenguaje.

El deterioro cognitivo leve en la EP

El concepto de deterioro cognitivo leve en pacientes con EP (DCL-EP) se ha consolidado como un punto de interés reciente debido a la progresión que se presenta hacia estados demenciales, lo cual impacta de forma significativa su calidad de vida y su funcionalidad. No obstante, no ha sido fácil establecer la frecuencia y la prevalencia como el perfil clínico de estos pacientes debido a la diversidad de estudios (transversales, de cohorte, longitudinales) y de instrumentos neuropsicológicos que se han implementado para dar cuenta de esto. Las alteraciones más frecuentes sugieren que hay perfiles heterogéneos que pueden ser amnésicos y no amnésicos o de un solo dominio. La disfunción ejecutiva, el déficit en habilidades visuoespaciales, la lentificación en la velocidad de procesamiento/respuesta y la dificultad en la recuperación de la información son los que más se han reportado [71]. En

comparación con otros síntomas no motores que se han asociado con la EP, el compromiso cognitivo está caracterizado en menor grado, a pesar de que existen numerosos estudios que establecen síntomas cognitivos en pacientes recién diagnosticados. En una reciente revisión de los cambios cognitivos en la fase prodrómica en EP se analizaron diferentes estudios en asociación con la mutación genética, el trastorno de conducta de sueño REM, la hiposmia, los síntomas neuropsiquiátricos y los biomarcadores en líquido cefalorraquídeo, de donde se concluyó que no es claro cuándo inicia el déficit cognitivo y, por lo tanto, no es claro cuáles circuitos están involucrados de forma temprana. Igualmente, no se han reportado de forma adecuada los desempeños ajustados por edad, así como las puntuaciones normativas por edad, lo cual complica la caracterización del perfil prodrómico.

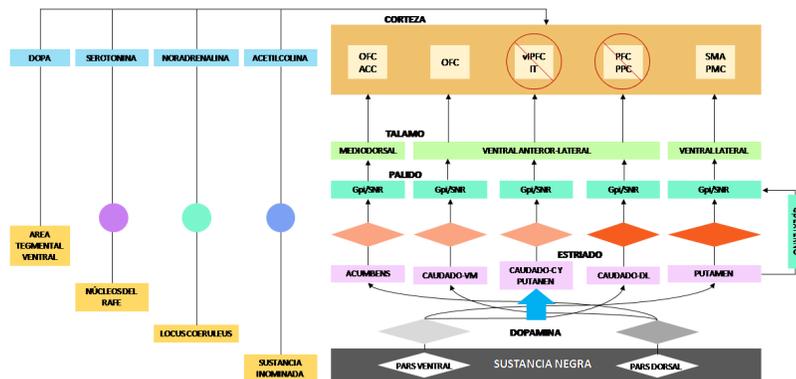
De forma general, se ha establecido que los déficits más frecuentes implican: disfunción ejecutiva, dificultades en la memoria y reducción en los dominios de atención, funciones visuoespaciales y en la cognición global. Estos hallazgos indican que los problemas cognitivos podrían ocurrir en una buena parte de pacientes en fase prodrómica, lo cual estaría en línea con la evidencia a favor de que sujetos recién diagnosticados o en estadios tempranos ya exhiben déficits en la cognición [74]. Complementario a los resultados previos, se ha sugerido que entre un 20 a 25% de personas con EP que no presentan demencia podrían exhibir un patrón de alteración cortical caracterizado por déficit en tareas de memoria y dificultades en las tareas de denominación. Estudios de neuroimagen y de patología han establecido que los circuitos fronto-subcorticales y corticales podrían estar implicados en el desarrollo de una demencia asociada a la enfermedad. En el perfil heterogéneo que caracteriza el deterioro cognitivo en estos pacientes se ha descrito un decremento en circuitos frontoestriatales dopaminérgicos al igual que un amplio decremento en redes corticales colinérgicas y una degeneración en el sistema límbico-paralímbico [75].

En una reciente revisión sobre el deterioro cognitivo en los pacientes con EP se estableció que a largo plazo la progresión de la enfermedad puede generar un cuadro demencial en más del 90% de los pacientes, lo cual está estrechamente ligado al incremento en la expectativa de vida y, por supuesto, a que en el futuro habrá más pacientes con demencia asociada a la enfermedad. Aunque se han establecido los principales dominios cognitivos que subyacen a la presencia de un cuadro demencial (función ejecutiva, atención, memoria y habilidades visuoperceptuales), esta compartimentalización es solo dada para

Marco teórico

entender la complejidad de la heterogeneidad clínica pues las redes neuronales interactúan y se sobreponen entre sí para finalmente conceptualizar una función cognitiva que se ve influenciada por acciones individuales distribuidas [76]. Igualmente, la existencia de una hipótesis dual, en cuanto al componente cognitivo, ha planteado que el DCL-EP sería un perfil dopamino-dependiente estrechamente relacionado con el déficit ejecutivo y de memoria de trabajo mientras que el D-EP sería un estadio superordinal que implicaría la presencia de otros sistemas de neurotransmisión que generan un cuadro de rápida progresión y exhiben déficits en los movimientos aprendidos (apraxia), en el reconocimiento (agnosia) y en el lenguaje (afasia) en estas personas [77].

El diagrama del circuito cortico-estriatal y las posibles causas de los déficits cognitivos en la EP (FIGURA 1) muestra los posibles efectos en la dopamina mesocortical (desde el área tegmental ventral); los núcleos de rafé serotoninérgicos (5HT); la proyección noradrenérgica para la corteza desde el Locus Coeruleos (LC) y el *input* colinérgico desde la Sustancia Innominada (SI). Se aprecia también como la degeneración o los cuerpos de Lewy podrían afectar el funcionamiento cortical en forma de depleción o sobreactivación de dopamina en los sistemas que modulan el funcionamiento cognitivo.



Notas: OFC (Corteza Orbito Frontal), ACC (Área Cingulada Anterior), vIPFC (Corteza Prefrontal Ventrolateral), PPC (Corteza Parietal Posterior), SMA (área motora suplementaria), PMC (corteza premotora). Gpi (globo pálido interno), SNR (sustancia negra reticulada)

Figura 1. Circuito cortico-estriatal y posibles causas de los déficits cognitivos en la EP [77]

Identificación de marcadores clínicos, cognitivos y motores en pacientes con enfermedad de Parkinson en estadios tempranos: evaluación clínica complementada con un dispositivo de análisis del movimiento

La disfunción ejecutiva es sin duda uno de los mayores déficits descritos en pacientes con EP, inclusive en el momento del diagnóstico [72]. Esta alteración afecta numerosas habilidades cognitivas incluyendo las de resolución de problemas, planeación y secuenciación, mantenimiento y modificación de reglas, manipulación en la memoria de trabajo e inhibición de la respuesta. Tal como se ha descrito, la disfunción de redes frontoestriatales que proyectan a las cortezas prefrontales están implicadas en la variedad de síntomas disejecutivos que exhiben los pacientes. Estas vías se consideran dopamino-dependientes y por esto pueden ser detectables en estadios tempranos de la enfermedad [77]. En estudios por neuroimagen funcional (*functional Magnetic Resonance Imaging*, fMRI) se ha descrito que las alteraciones en las tareas de memoria de trabajo así como en la capacidad de cambio frente a las tareas propuestas se correlacionan con una hipoactivación en las redes frontoestriatales que conectan las cortezas dorsolateral y ventrolateral, el estriado y el tálamo [78].

Evaluación de la cognición global en la EP

La definición operacional del concepto de DCL-EP ha estado a cargo del grupo de trabajo de la MDS quien ha definido una serie de niveles para establecer realmente un compromiso cognitivo basado en criterios clínicos, cognitivos y funcionales: el nivel I, basado en instrumentos de evaluación general que sean recomendados en pacientes con EP, y el nivel II, donde la evaluación neuropsicológica es más exhaustiva y por lo tanto ofrece mayor confiabilidad pues explora dominios como atención, memoria de trabajo, funciones ejecutivas, lenguaje, memoria y funciones visuoespaciales [79].

Para definir de forma global el grado de deterioro se han usado numerosos instrumentos, entre ellos: MMSE, MoCA, Scopa-Cog (*Scales for Outcomes in Parkinson's Disease - Cognition*), PANDA (*Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment*) y PD-CRS (*Parkinson Disease - Cognitive Rating Scale*). No obstante, los puntos de corte para cada instrumento pueden variar, no solamente por el tipo de dominios que evalúan, sino por las características de la población evaluada. La diversidad de instrumentos ha generado el uso de diferentes puntos de corte que finalmente van a impactar la estimación de la frecuencia del DCM en estos pacientes y la clasificación con los controles.

Adicionalmente, tanto los síntomas motores como no motores pueden afectar el desempeño de los pacientes en las tareas cognitivas. Los estados motores *on*

Marco teórico

y *off* puede alterar los resultados del test del funcionamiento ejecutivo [80]. La depresión, ansiedad, apatía, psicosis, fatiga y problemas de sueño son frecuentes en pacientes con EP que tienen deterioro cognitivo o demencia. Así, cualquiera de estos síntomas puede interferir con la ejecución y la interpretación de los resultados en las pruebas neuropsicológicas de tal forma que podrían considerarse factores confusores, tanto de la evaluación, como de la clasificación del estado cognitivo [81].

El test de MoCA se creó originalmente para detectar deterioro cognitivo leve en la población general [82]. Las características psicométricas refieren un alto nivel de confiabilidad y validez con una sensibilidad de 87% y una especificidad de alrededor de 90% para deterioro cognitivo leve con un punto de corte <26 y una sensibilidad del 87% para la demencia tipo Alzheimer con una especificidad del 100% y un punto de corte <18 [82]. No obstante, en la población colombiana los puntos de corte planteados originalmente no son los mismos. En un trabajo de evaluación de confiabilidad y validez del MoCA, realizado en 2015 con un grupo de adultos mayores de 50 años con diferentes niveles educativos en Bogotá, se estableció que el MoCA tiene: moderada confiabilidad test-retest ($\text{Lin}=0-62$), buena consistencia interna (Alpha de Cronbach=0.85) y capacidad de discriminar entre grupos con diferentes niveles de deterioro cognitivo, demostrando así una adecuada sensibilidad y especificidad que permite considerarlo como un instrumento útil para el tamizaje de adultos mayores de 50 años [83]. En esta medida, este estudio estableció que los sujetos con primaria y menor escolaridad tiene una media de 21 y 22 puntos, bachillerato completo o incompleto (23/24) y universitarios (24/25). Para demencia se encontró que el punto de corte propuesto por Nasreddine et al., [82] también aplica para la población colombiana [84].

Estudios en pacientes con EP han reportado el MoCA Test como una herramienta eficaz en la detección del deterioro cognitivo al obtener un coeficiente de correlación intraclase test-retest de 0.79 y un coeficiente de correlación interobservador de 0.81, lo cual lo sugiere que es confiable y válido en este tipo de pacientes [85]. Igualmente, al compararlo con otros instrumentos como el MMSE se estableció que aproximadamente la mitad de pacientes con resultados normales en el MMSE tenían un deterioro cognitivo según el MoCA y el punto de corte. Estos resultados sugieren que el test de MoCA es más sensible que el MMSE para la detección del deterioro cognitivo en EP [86]. Igualmente, un estudio del MoCA y el MMSE como instrumentos

de tamizaje en una cohorte de pacientes con EP a lo largo de tres años [87] encontró que el MoCA es más sensible para detectar cambios tempranos en pacientes con EP y que el MMSE es más sensible para detectar la declinación en el tiempo de estos pacientes.

El uso del MoCA en el tamizaje de pacientes con EP ha reportado que con el punto de corte de $<26/30$ tenía un 90% de sensibilidad, 75% de especificidad y una valor predictivo negativo de 95% [88]. En otro estudio [89] se reportó un buen desempeño del instrumento en la detección de demencia en pacientes con EP (D-EP), con aceptable sensibilidad (0.83), pero baja especificidad (0.53) usando un punto de corte de 26/27 en detector DCM-EP. Estudios de correlación [90] también han usado el test de MoCA como instrumento de tamizaje cognitivo, al compararlo con MMSE entre sujetos no dementes-con EP y DCL-EP con imagen por PET reportan que sujetos con rangos normales en el MMSE y resultados anormales en las pruebas ejecutivas del MoCA tienen evidencia de denervación dopaminérgica en el núcleo caudado, por lo que recomiendan la evaluación con el MoCA para detectar este tipo de perfil disejecutivo.

En otros estudios comparativos se ha analizado la predicción de deterioro cognitivo entre las subpruebas de copia del cubo, en el MoCA y los pentágonos del MMSE. Se ha reportado que la disfunción en el dominio visuoespacial en estadios tempranos de la enfermedad predice una tasa más acentuada de deterioro cognitivo. En este caso, se considera que la copia del cubo implica tener en cuenta las doce líneas separadas como un cubo 3D y requiere la supresión visual, la cual se ve alterada en sujetos con EP con dificultades atencionales y de flexibilidad perceptual. Las dificultades visuales y atencionales se han relacionado con deficiencia secundaria de acetilcolina debido a la infiltración de los cuerpos de Lewy en los núcleos del tallo cerebral, lo que podría explicar la progresiva dificultad de la copia del cubo [91].

Pruebas como el TMT A y B se han usado como parte de un compuesto de la función ejecutiva y de la velocidad visuomotora. Se ha establecido que la disfunción visual (perceptual y cognitiva) puede contribuir a la discapacidad y a la dificultad en el desempeño de las tareas cognitivas y en la locomoción –la cual requiere de forma importante del componente visual– [92]. Los test de fluidez verbal se han considerado útiles en el tamizaje de pacientes con EP, sin embargo, la mayoría de éstos solo interpreta el puntaje total de los test como una medida cognitiva sin considerar la demanda motora que podrían tener, pues los de edad avanzada podrían presentar problemas para la producción del

Marco teórico

lenguaje por debilidad muscular, resistencia y coordinación, que se afectan en ocasiones, por la EP. Las tareas de fluidez verbal podrían ser consideradas como tareas cognitivo-motoras que requieren de la coordinación fono-articulatoria, la inhibición de respuestas y el procesamiento fonológico [93].

Los hallazgos en relación con el TMT B y las pruebas como la fluidez verbal son indicadoras del componente atencional que funciona bajo el dominio ejecutivo. En estos pacientes la disfunción ejecutiva se ha atribuido al compromiso en el circuito frontoestriatal, que incluye la corteza prefrontal dorsolateral debido a la disfunción dopaminérgica. Los pacientes que exhiben mayor parkinsonismo han mostrado más alteración en el dominio atencional. La alteración en la atención visual en la EP puede involucrar mecanismos dopaminérgicos y colinérgicos corticales y subcorticales que se ven en pacientes con el subtipo PIGD, el cual se ha descrito con mayor compromiso de la marcha y con mayor tendencia al deterioro funcional [94]. Subpruebas como la fluidez verbal fonológica de forma individual han demostrado ser un test de tamizaje rápido para detectar déficits cognitivos en pacientes con enfermedades neurológicas [95], especialmente en pacientes en estadios tempranos de EP. La tarea de fluidez fonológica implica a los participantes evocar una lista de palabras usando una regla específica, algo que no es natural para la forma en la cual el cerebro organiza la información. Este tipo de tareas se asocian con el funcionamiento ejecutivo y se ha reportado que al establecer un punto de corte de catorce palabras se ha obtenido una sensibilidad de 73.3% y una especificidad de 76.4% en la detección de déficits ejecutivos en pacientes con EP [96].

Clasificaciones al interior de DCL-EP han sido propuestas si los pacientes exhiben alteraciones en diferentes dominios cognitivos, pues se asume que tiene un substrato neurobiológico y un curso diferente. Los criterios recomendados para tal clasificación, con base en los diferentes dominios afectados, sugieren mayor confiabilidad en los resultados de la valoración neuropsicológica (nivel II) más que en los criterios actuales de amnésico y no amnésico [79]. Igualmente, pueden hallarse pacientes sin compromiso funcional que deben ser valorados de forma más exhaustiva mediante entrevistas sobre las Actividades de la Vida Diaria (AVD), el manejo de los medicamentos y el dinero, y su desempeño funcional [97].

Una pregunta que surge es, si los resultados en subpruebas individuales podrían considerarse predictores de la progresión del DCL al desarrollo de una demencia. Estudios longitudinales en DCL-EP han planteado que DCL fue

predictor por fallas en funciones relacionadas con el lenguaje (tarea semántica del *Cambridge Cognitive Examination*, CAMCOG), habilidades construccionales y visuoespaciales (copia y dibujo) y memoria declarativa [98]. Factores que podrían contribuir a esta progresión también se relacionan con la edad avanzada, la severidad de los síntomas motores y la presencia de síntomas motores relacionados con el subtipo rígido-aquinético (PIGD), la presencia de alucinaciones visuales y los déficits cognitivos asociados con el perfil cortical-posterior. De tal forma que las alteraciones de la atención y el dominio ejecutivo relacionadas con los déficits frontoestriatales, podrían ser considerados un perfil más estable [77]. Por el contrario, otros estudios han encontrado que la progresión a una demencia también se asocia con un pobre desempeño en tareas ejecutivas como la fluidez verbal y con otras pruebas asociadas con la flexibilidad mental, la inhibición y la formación de conceptos (TMT B, *Wisconsin Card Sorting Test*, Stroop test) [99]. Sin embargo, no todos los pacientes con EP alcanzan un estado demencial. Aarsland et al., [100,101] reportaron que el 15% de pacientes permanece intacto durante todo el proceso de la enfermedad. La detección de variables individuales y de biomarcadores para la heterogeneidad de la progresión a demencia es entonces una información importante, útil para aportar en la clarificación de los mecanismos patofisiológicos del deterioro cognitivo en pacientes con EP [102].

Síntomas motores: marcha

La neurofisiología de la marcha es un proceso complejo que involucra, en términos estructurales, niveles subcorticales y corticales, y en términos funcionales, aspectos ejecutivos, de atención y de planeación. Los movimientos voluntarios siempre se acompañan del control postural, el cual acopla los planes y programas que se relacionan con la tarea y con los ajustes de los movimientos y la postura. En esta medida, el carácter voluntario incluye movimientos precisos de partes específicas del cuerpo, así como ajustes de anticipación en función de la meta a alcanzar. Para la ejecución de los movimientos y la predicción de los programas posturales se usa la corteza cerebral, los núcleos de la base, el cerebelo y el tallo cerebral, mediante sistemas descendentes que actúan en la médula espinal [103]. Las señales de los núcleos de la base y el cerebelo controlan la excitabilidad de las neuronas en la corteza cerebral y el tallo cerebral por proyecciones ascendentes y descendentes. Todo lo anterior contribuye a la planeación, programación e iniciación de la marcha,

Marco teórico

por último, se modula el ritmo y el tono muscular durante la locomoción. Se ha descrito que el bucle que forman los núcleos de la base, el cerebelo y la corteza motora puede contribuir al propósito de la constante recalibración del patrón de marcha para navegar en diferentes terrenos y entornos [104]. La organización jerárquica de la marcha puede ser también descrita en varios niveles basándose en la clasificación de Hughlings Jackson [105]. Los niveles más bajos se relacionan con las células de los cuernos anteriores y el sistema visual, vestibular y propioceptivo, los cuales estarían implicados en la producción de la fuerza requerida para el balance y la locomoción; la información sensorial está asociada con la orientación en el espacio en relación con la superficie de soporte. El nivel medio modula y refina las fuerzas necesarias para permanecer de pie, el balance y la locomoción. Finalmente, el nivel superior interpreta e integra la entrada sensorial para seleccionar y organizar los programas motores apropiados para la acción deseada [106].

Numerosos problemas fisiológicos afectan el cerebro en el contexto del envejecimiento. Los casos de deterioro cognitivo y compromiso motor se consideran de la mayor importancia por su alto impacto en la calidad de vida, por ello actualmente hay evidencia a favor de estrategias de neuroprotección como la dieta y el ejercicio, especialmente en enfermedades neurológicas [107]. Existe evidencia empírica que sugiere que el proceso de envejecimiento podría ser retrasado y por ende, incrementar la expectativa de vida acompañada de mejoras en los hábitos de vida saludable [108]. En edades avanzadas sobreviene un declive en el funcionamiento y control sensoriomotor, sus causas pueden ser multifactoriales e involucran el sistema nervioso central, los receptores sensoriales, los músculos y los nervios periféricos [109]. Las caídas son un problema frecuente en la población adulta mayor, se ha determinado que muchas de ellas ocurren en el contexto de la deambulación. Los adultos mayores presentan menos estabilidad dinámica durante la marcha, tanto por el deterioro en la sensibilidad del cuerpo, como por el movimiento del tronco ante las pequeñas perturbaciones que se pueden presentar en la marcha [110]. Este deterioro en el control motor fino, la marcha y el balance afecta la habilidad de los adultos mayores para ejecutar de forma independiente las actividades de la vida diaria, y con ello su autonomía y funcionalidad. La velocidad se considera un aspecto muy sensible para medir en población adulta y podría ser considerado como una expresión común y final del declive que se puede presentar con el envejecimiento, aún cuando no se evidencian alteraciones clínicamente significativas o quejas subjetivas en relación con la deambulación

y la marcha. Mientras que la velocidad podría ser considerada útil en el tamizaje clínico, otros estudios indican que también es importante establecer cómo los parámetros de la marcha están implicados en el envejecimiento, pues se ha reportado que podrían predecir el riesgo de caídas y la pérdida en la movilidad [111].

En esta misma línea, otros estudios han establecido que la disminución en la marcha puede predecir un deterioro cognitivo mínimo, así como demencial, y sugieren que estos cambios motores pueden aparecer mucho más temprano que los déficits cognitivos [22]. La lentificación en la marcha puede estar asociada a diferentes factores, entre ellos algunos de riesgo como la Hipertensión Arterial (HTA), así como con los cambios en la integridad cerebral relacionados con la edad. Estudios por resonancia magnética en sujetos sin enfermedad neurológica han reportado una disminución del volumen en regiones motoras, la corteza prefrontal, los núcleos basales y el lóbulo temporal medial. Entre las estructuras descritas, la disminución en el hipocampo derecho, relacionado con funciones de integración sensoriomotora y de memoria espacial, está fuertemente vinculada con perfiles de deterioro cognitivo y demencia. La importancia de estos hallazgos radica en el reconocimiento de factores predictores de fácil acceso a los clínicos que permiten la detección temprana del deterioro cognitivo y la demencia, la que a su vez posibilita la creación de mejores estrategias de planeación, prevención y tratamiento [112].

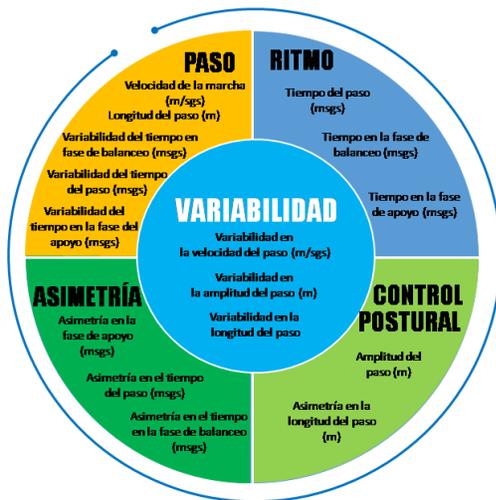


Figura 2. Modelo de la marcha propuesto por Lord et al. [114]

Tal como se ha descrito, la marcha es multidimensional, es un complejo acto que se convierte en un desafío con la edad pues requiere de mecanismos de automaticidad y control cognitivo para mantener la ejecución bajo condiciones complejas y para mitigar los efectos de la edad y la patología. Se ha propuesto un modelo que consta de cinco dominios: paso, ritmo, asimetría, variabilidad y control postural, para evaluar la marcha en adultos mayores (FIGURA 2). No puede ser capturada en una sola

Marco teórico

característica, pues hay diferentes mecanismos neurales involucrados en cada uno de los dominios propuestos. La velocidad ha sido el elemento más utilizado para evaluar, discriminar y predecir medidas a través del curso de la vida, gracias a sus fuertes propiedades clinimétricas [113].

Dentro de estos dominios, el paso, la variabilidad y el control postural fueron más sensibles cuando la edad fue usada como criterio para discriminar el patrón de marcha, lo que podría estar relacionado con el control cognitivo y el impacto del compromiso ejecutivo, más que el ritmo, el cual está asociado con circuitos del tallo cerebral y la médula espinal [114].

Aunque múltiples factores contribuyen a mantener la dinámica de la marcha, el balance se considera una característica fundamental para lograr la deambulación. El balance es la capacidad de controlar el centro de masa corporal sobre una superficie, con el objetivo de mantener el equilibrio y la orientación [12]. Este proceso implica la integración de información proveniente de los sistemas nervioso, sensitivo y osteomuscular, que permite la estabilización de la masa corporal durante las actividades de la vida diaria [115]. La alteración del balance en adultos mayores es uno de los síntomas más referidos en la consulta, cuando ella se suma a alteraciones de la marcha, se considera un predictor de caídas [116]. Se ha estimado que entre el 20% y el 33% de los adultos mayores de 65 años experimenta problemas de balance y que en adultos mayores de 60 años existe un 30% de probabilidad de caerse por lo menos en el primer año; este valor se incrementa al pasar los 75 años [117]. Las personas con EP exhiben alteraciones de la marcha y el balance, lo que les genera una mayor discapacidad en la medida que impactan la confianza y la auto-percepción del funcionamiento motor. Esta disminución en la capacidad para la deambulación y la inestabilidad postural han sido identificadas como predictores del “miedo a caer” y de la reducción en la movilidad, lo que afecta negativamente la autonomía funcional [118].

Otro factor importante de la marcha es la percepción de los estímulos externos para realizar ajustes que le permiten al sujeto adaptarse al entorno. La integración de la vía visual para lograr este objetivo resulta fundamental, pues las anomalías oculomotoras que han sido recientemente reportadas, establecen que hasta el 75% de los pacientes con EP [119] presenta alteraciones en las vías inhibitorias entre la sustancia negra reticulada y los colículos superiores, cuya función es modificar directamente la respuesta de “sacadas” visuales [120]. La degeneración de las neuronas dopaminérgicas

afecta la regulación de este sistema lo que acaba alterando el movimiento de seguimiento lento de los ojos (*Smooth Pursuit Eye Movements*, SPEM) y la capacidad de conexión y respuesta al entorno en lo que se ha denominado red de modo predeterminado (*Default Mode Network*, DMN) que le permite al sujeto soportar un monitoreo exploratorio del ambiente externo cuando la atención se enfoca en otra tarea de carácter cognitivo consciente [121].

Diferentes estudios transversales han reportado un patrón de marcha simétrico en pacientes en estadios tempranos, sin diferencias entre las extremidades derecha e izquierda en relación con sujetos control, aunque con mayor tiempo en la fase de balanceo. No obstante, en estos estadios puede presentarse un compromiso subclínico caracterizado por alteración postural dinámica [10], ella se considera de mayor riesgo para las caídas y ha sido identificada como la mayor predictora de la velocidad de la marcha [13]. Por otro lado, estudios longitudinales en pacientes recién diagnosticados han encontrado que la disminución en la velocidad de la marcha (común en estos pacientes donde la bradicinesia es un síntoma cardinal), la disminución en la fase de soporte y el estadio de la enfermedad (H&Y III) pueden ser factores determinantes en el riesgo de caída [122]. Otros estudios se han enfocado en las características de cada participante y en el promedio de pasos, ignorando las fluctuaciones paso tras paso entre sujetos. Sin embargo, desde hace dos décadas se ha demostrado que la magnitud de las fluctuaciones paso tras paso y los cambios sobre el tiempo durante la marcha (dinámica de la marcha) pueden ser útiles para comprender el control motor, en la cuantificación de las alteraciones patológicas y relacionadas con la edad en el sistema de locomoción y en un aumento de la objetividad en la medición de la movilidad y el estado funcional. Además, las alteraciones dinámicas de la marcha pueden ser muy útiles para evaluar la severidad de la enfermedad, la respuesta al tratamiento y el impacto de las intervenciones terapéuticas [123].

Síntomas motores: marcha y balanceo de brazos

Actualmente la búsqueda de biomarcadores y síntomas clínicos tempranos en las enfermedades neurodegenerativas ha impulsado el desarrollo de numerosos estudios debido a que esto permitiría un manejo orientado a la modificación/lentificación de la progresión de la enfermedad [124] (FIGURA 3). La posibilidad de hacer un tamizaje para la enfermedad antes de que esta comience o se convierta en sintomática está emergiendo como una aproximación estándar a

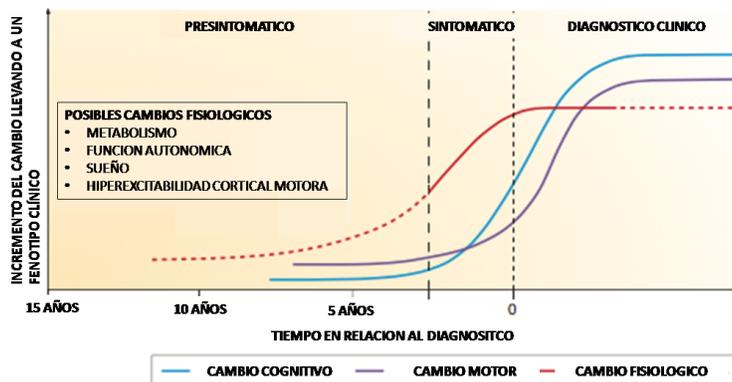


Figura 3. Curso cronológico del desarrollo de los cambios fisiológicos en relación con los cambios cognitivos y motores en los síndromes neurodegenerativos [126]

través de las ciencias de la salud. La identificación de individuos en riesgo o en las etapas tempranas de la EP podría ser un camino más prometedor en cuanto a ensayos clínicos de tratamientos farmacológicos para prevenir o retrasar la progresión de la manifestación clínica de la EP, cuya aparición se ha establecido cuando aproximadamente el 50% de las neuronas dopaminérgicas se han perdido en la sustancia nigra compacta, generando así los síntomas clásicos: temblor, rigidez, bradicinesia y problemas de postura y equilibrio [125].

La clasificación del Parkinson pre-motor se puede dividir en fases con base en la manifestación de marcadores de riesgo, clínicos y fisiológicos de la enfermedad. Estas fases son: prediagnóstico, premotora, preclínica y prefisiológica [127]. La comprensión del orden de inicio de los síntomas clínicos y los signos fisiológicos observables podría guiar las estrategias de tamizaje para la fase premotora. Otros estudios han establecido el concepto de déficits dopaminérgicos, los cuales están presentes al inicio de los síntomas motores cardinales de la enfermedad. Una prueba simple podría ser la idea de que los déficits estriatales bilaterales pueden ser demostrados por los signos clínicos unilaterales de la EP [128,129]. Estudios en estadios tempranos de la enfermedad han observado anomalías en el patrón de marcha que pueden ser sutiles y no generar impacto en la deambulaci3n. La coordinaci3n entre los miembros superiores e inferiores en la marcha se ha considerado entonces como un factor importante a tener en cuenta.

La coordinaci3n de los miembros superiores e inferiores en la marcha es un fenómeno complejo que a3n no se ha logrado dilucidar por completo e

involucra circuitos que están en proceso de comprensión. Numerosos estudios han intentado definir la función del balanceo de los brazos durante la marcha, algunos autores plantean que su objetivo es minimizar el momento angular del cuerpo alrededor del eje vertical [130] mientras que otros consideran que el balanceo de los brazos presenta dos objetivos esenciales, uno relacionado con la recuperación del patrón de marcha posterior a una perturbación – lo cual estaría estrechamente vinculado con su estabilidad–, el otro con la optimización del consumo de energía, por lo que es necesario pensar en el control del movimiento de los brazos durante la marcha.

Se pensaba que el movimiento de los brazos era solamente pasivo (como un péndulo por la inercia) y que en consecuencia no implicaba alguna contracción muscular [38], sin embargo, Braune y Fischer [131] al analizar la marcha plantearon que este movimiento si presenta alguna actividad muscular; tiempo después, Ballesteros et al. [132], usando electromiografía de superficie, demostraron la existencia de un componente activo muscular, lo que implica un control ejercido por estructuras neurales superiores; posteriormente Goudriaan et al., [130] demostraron que la amplitud del balanceo de los brazos en parte está mediado por una actividad muscular, ya que al reducirla, la amplitud del balanceo de los brazos disminuye notablemente, al depender más del componente pasivo. La activación de los músculos de los brazos podría venir de la interconexión entre la médula espinal y el generador central de patrones (*Central Pattern Generator*, CPG), que genera un patrón de locomoción [16]. Esta idea de un patrón generador como responsable del movimiento de los brazos durante la locomoción permite pensar en la organización jerárquica de la marcha propuesta por Jackson [57]. Todo lo anterior pone en evidencia que el balanceo de brazos sí depende en parte del Sistema Nervioso Central (SNC) y puede medirse, por ejemplo, para observar alteraciones que se correlacionan con la presencia o no de la EP.

El grado de asimetría en los movimientos de los brazos durante la marcha es fisiológico, se han descrito diferencias significativas entre los del izquierdo y el derecho en la amplitud del balanceo, incluso en sujetos sanos. No obstante, en condiciones patológicas, como la EP, la asimetría se incrementa, lo que hace pensar en un proceso anormal de control motor [16]. Se ha sugerido que en estadios tempranos de la EP, donde los pacientes presentan un claro inicio asimétrico de los síntomas, se puede presentar una disminución del balanceo del lado más afectado o incluso se puede afectar diferencialmente los miembros

Marco teórico

superiores e inferiores [18, 133, 134]. Esta asimetría se ha relacionado con el inicio del proceso de pérdida neuronal y con el asimétrico proceso de denervación dopaminérgica. Contrario a lo que sucede en otras patologías que presentan esta misma disminución, no se ha descrito que los pacientes con EP puedan compensar esta disminución con el incremento del balanceo de los brazos en el lado menos afectado. Es así como la asimetría en el balanceo de los brazos puede constituirse en una oportunidad para el diagnóstico temprano de la EP, incluso en la etapa pre diagnóstica [15,17,18).

Existen cada vez más estudios que intentan evaluar la asimetría del balanceo de los brazos en EP [19, 135-137]. Estos estudios han demostrado que existe asimetría de la amplitud de balanceo de los brazos durante la marcha en pacientes con EP y que comparado a controles sanos fue estadísticamente significativo. Por otro lado, Mirelman et al. realizaron un estudio con pacientes tanto con EP portadores de la mutación G20195 así como individuos sin EP manifiesta, pero portadores de esta mutación, y compararon el balanceo de los brazos frente a controles sanos no portadores, encontrando que para los dos primeros grupos existía mayor asimetría en el balanceo de los brazos [15]. Esto pone en evidencia la posible utilidad del análisis de la marcha enfocándose en los miembros superiores para un diagnóstico precoz de la EP antes del desarrollo de los síntomas motores cardinales.

Alteraciones de la marcha y su evaluación

El examen clínico de la marcha generalmente se hace por medio de observación clínica y suele cualificar la variable velocidad como un indicador de compromiso. En la marcha normal el cuerpo permanece erecto, con la cabeza recta y los brazos colgando a los lados mientras se balancean y alternan con el pie contrario. Las fases en un sujeto sano (ver FIGURA 4) son: ciclo de la marcha del talón en el suelo, fase de apoyo, fase de balanceo y fase de doble apoyo. Durante los periodos del doble apoyo se realiza la transmisión del peso de una pierna a la otra, lo que es importante pues a medida que aumenta la velocidad en la marcha se disminuye el tiempo de doble apoyo. El soporte del cuerpo antigravitatorio, el paso y el mantenimiento del equilibrio son también requisitos para la adecuada deambulacion.

La primera fase, de apoyo o soporte, sucede cuando los dos pies están en contacto con el suelo, uno está iniciando el contacto con el talón mientras que

Identificación de marcadores clínicos, cognitivos y motores en pacientes con enfermedad de Parkinson en estadios tempranos: evaluación clínica complementada con un dispositivo de análisis del movimiento

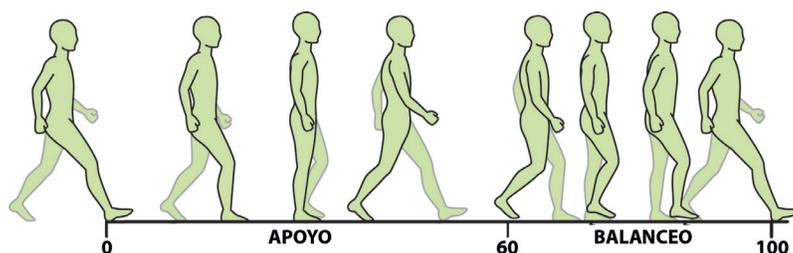


Figura 4. Fases de la marcha y su respectivo porcentaje de tiempo

el otro está próximo a la fase de despegue; en la fase de balanceo el pie que en el tiempo anterior se preparaba para despegar, despegar del suelo e inicia el periodo de oscilación, el peso del cuerpo recae en la otra extremidad; la segunda fase de apoyo o soporte es simétrica al primer doble apoyo, pero el pie que antes despegaba es el que ahora contacta con el talón, finalizando su periodo de oscilación, el otro pie se encuentra preparándose para despegar; la fase de balanceo es simétrica al segundo tiempo, pero con los pies cambiados, pues el pie que antes estaba en periodo de oscilación ahora se encuentra en periodo de apoyo y viceversa.

En todo el espectro clínico que define a la EP, ella se ha definido como una enfermedad motora que afecta progresivamente la capacidad de deambular de forma autónoma y genera discapacidad y pérdida de independencia [7]. Se ha reportado que es más común en personas mayores de 60 años, lo que ha incrementado el interés por identificar marcadores clínicos que puedan describir el patrón de marcha que permitan detectar tempranamente los riesgos de caídas y de dependencia en las actividades diarias. Se ha establecido que el inicio de las alteraciones en la marcha es un punto crítico en la EP y que generalmente ocurre en la transición clínica del estadio II al III en la escala clínica de H&Y, lo que está asociado a un alto impacto funcional [138].

Las alteraciones de la marcha constituyen uno de los puntos clave en el diagnóstico de pacientes con EP, aún en etapas tempranas de la enfermedad, sin embargo, la evaluación de la marcha puede ser no concluyente pues la lentificación y los pasos cortos son inespecíficos y pueden estar relacionados con

Marco teórico

otros factores, como la edad y trastornos depresivos. Personas con EP pueden realizar tareas sencillas como caminar por una línea aunque experimenten considerable dificultad cuando están caminando o haciendo el giro para retornar, ejecutando tareas cognitivas, cruzando obstáculos o intentando caminar bajo un ambiente “complejo”, como puede ser el de una casa o un centro comercial [139]. El tratamiento farmacológico también puede afectar la marcha en la EP. La variabilidad en la marcha, específicamente en la longitud de paso, la velocidad, el tiempo de balanceo y la variabilidad en el tiempo de los pasos, mejora tras la administración de levodopa, mientras que el tiempo de doble soporte no cambia tras su administración [140]. El uso de instrumentos para cuantificar los efectos de la medicación también ha sido estudiado, se han realizado mediciones en pacientes con levodopa en estado *on* y *off*, mediante la aplicación del índice dinámico de la marcha (GDI), que han evidenciado una mejoría significativa entre las puntuaciones, lo que indica que se trata de un instrumento sensible para definir el compromiso en pacientes con EP y para cuantificar los efectos del tratamiento con levodopa [141].

Una evaluación realizada cambiando el ritmo y la velocidad, manipulando el entorno y ejecutando tareas duales, puede ser útil para alteraciones específicas de la marcha [142]. La ejecución de tareas duales es también una forma usual para evaluar la marcha en estas personas, en estudios comparativos con controles se ha podido establecer que si bien ellos presentan una reducción en la ejecución relacionada con la edad, esto probablemente se explica con la reducida capacidad de mantener simultáneamente ambas informaciones (e.g., buscar las llaves mientras se camina) y la alteración en la estabilidad postural que se presenta en esta condición [143]. Estudios de ejecución de tareas duales entre pacientes con EP y sujetos control han reportado que la regulación de la variabilidad de la marcha y la “ritmicidad” es un proceso automático que no demanda atención en sujetos sanos. Estudios en tareas duales aplicando el GDI han demostrado cambios en el patrón de marcha [144]. Esta habilidad se convierte en una demanda de atención que se ve afectada en los pacientes cuando ejecutan tareas secundarias, lo cual se relaciona con la disfunción ejecutiva en pacientes con EP que puede exacerbar los efectos de las tareas duales en la marcha y el riesgo de caída [68].

No obstante, los estudios que usan paradigmas de tareas duales han reportado hallazgos inconsistentes debido a la metodología usada en diversas tareas simultáneas, así como diferentes análisis para calcular la interferencia

de la tarea dual. Por otro lado, la evaluación bajo situaciones de tareas simples ha mostrado reflejar la habilidad del sistema cognitivo del control de la locomoción, así como también compensar el déficit motor y cognitivo como una consecuencia del envejecimiento y la patología [143]. Se ha establecido cómo los pacientes presentan alteración en la regulación de la longitud del paso en la hipocinesia que caracteriza su marcha y se ha observado cómo pueden generar mecanismos de compensación, tales como el incremento relativo de la cadencia, por la dificultad en la regulación de los pasos. Estos hallazgos podrían estar en relación con la función de los núcleos de la base en la generación de señales internas para el mantenimiento de la secuencialidad de la marcha [145]. Otro estudios relacionan el incremento de la variabilidad de la marcha cuando los pacientes con EP caminan, pues se ha reportado que la duración de la enfermedad permanece significativamente asociada a la variabilidad de la marcha [146].

La pérdida del ritmo y la inestabilidad pueden ser secundarias a la variabilidad entre los pasos durante la marcha, lo cual predispondría a estas personas a caídas [147]. Esta variabilidad y la incapacidad para regular la marcha, paso tras paso, ha sido reportada en otros estudios con diferentes poblaciones, y ha mostrado ser predictora de caídas. Igualmente, la fluctuación de la duración del ciclo de la marcha, así como la fuerza, el balance, la velocidad, la funcionalidad y el estado mental podrían estar relacionadas con la variabilidad entre pasos, incluso a pesar de que no son medidas predictoras de caídas [148]. Resultados en este sentido han logrado demostrar que los pacientes con EP tienen un incremento en la variabilidad entre pasos y que la capacidad para regularla está relacionada con el sistema de control motor que está afectado en pacientes con historia de caídas. Adicionalmente, se encontró que el temblor, la rigidez o la bradicinesia en el estado *off* no se relacionan con la variabilidad entre pasos [147].

En estadios avanzados de la enfermedad, las alteraciones de la marcha se hacen más complejas pues aparecen los episodios de bloqueo (congelamiento de la marcha), la festinación y un desequilibrio, los cuales se convierten en los principales determinantes de la discapacidad, la calidad de vida y el pronóstico de la enfermedad [142]. A pesar del tratamiento farmacológico o de la intervención quirúrgica, los problemas de la marcha en estas personas continúan siendo unos de los principales síntomas a manejar, pues el carácter progresivo de la enfermedad va deteriorando la movilidad [149].

Marco teórico

Entre los instrumentos más usados para cuantificar, caracterizar y monitorear la progresión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento se encuentra el *Timed Up and Go* (TUG) el cual puede ser útil en la caracterización de la movilidad y la calidad de vida [150], la progresión de los síntomas motores y el compromiso cognitivo en: pacientes con α -sinucleína [151]; personas sanas, para evaluar el riesgo de caídas en intervenciones con Tai Chi [152]; la diferenciación entre pacientes y controles en evaluación de la marcha y el balance [153]; personas con EP para evaluar la movilidad funcional como respuesta a intervenciones no farmacológicas [154]; y la estimación del riesgo de caída y el compromiso de la marcha en pacientes con EP portadores de la mutación G2019S – LRRK2 [155]. No obstante, existen también otras medidas para cuantificar el riesgo de caída que se han desarrollado para evaluar de forma diferencial el control postural y las habilidades ambulatorias en pacientes con EP.

Dada la naturaleza paroxística de los episodios de congelamiento, estos no suelen aparecer en el contexto de la consulta clínica, sin embargo, en los estados *off* se incrementa la probabilidad de observarlos. Por lo general, la forma de evaluar este síntomas es subjetiva y se hace mediante cuestionarios de auto-reporte, como el de congelamiento de la marcha (FOGQ) [156] y su más reciente versión, el NFOGQ [157]. La escala UPDRS [46] en el ítem 14 de la parte III tiene una graduación del síntoma, el que también es un instrumento subjetivo, pues depende de las respuestas del paciente o su cuidador. Los episodios de congelamiento pueden evidenciarse en la incapacidad para iniciar la marcha, en la ausencia de movimiento mientras caminan hacia delante o en episodios de variación entre pasos de milímetros por un par de pasos de centímetros de longitud. Este bloqueo transitorio puede estar asociado también con la realización de giros y el intento de evitar obstáculos. El congelamiento de la marcha representa una causa común de caídas en personas con EP y es uno de los síntomas más severos que afectan la calidad de vida [158,159]. Aunque estos tipos de medición pueden ser considerados útiles, se ha reportado que la mayor confiabilidad se obtiene con el monitoreo basado en el uso de acelerómetros en la parte baja del cuerpo, con los que la identificación de cada episodio es autónoma [158].

El GDI es una de las herramientas usadas con frecuencia para cuantificar las habilidades del balance dinámico y la capacidad para modificar la marcha en respuesta a tareas cambiantes. La evaluación consta de ocho ítems: marcha a velocidad normal, con cambios de velocidad, con giro de la cabeza vertical y

horizontal, con paso de obstáculo, con parada repentina y giro de 180° grados, con obstáculos que deben rodearse y, finalmente, subir y bajar escaleras. Se han reportado las propiedades clinimétricas del GDI en personas con EP, lo que sugiere que es un instrumento útil en la caracterización de la movilidad [23,128,160].

Síntomas motores y no motores: la relación marcha/cognición

Con el incremento en la población de adultos mayores, la identificación de factores modificables que puedan contribuir a un sano envejecimiento es una prioridad de salud pública. Cada vez hay mayor evidencia de la necesidad de mantener una adecuada actividad física en la edad adulta, pero desafortunadamente esto aún es incipiente, a pesar de que la discapacidad motora se hace más frecuente en este tipo de población.

La pérdida de la independencia funcional puede ser considerada una cascada de otros factores asociados como el aislamiento social, la pobre calidad de vida y las continuas hospitalizaciones. Adicionalmente, se ha establecido que la pérdida de movilidad puede estar asociada a un mayor deterioro cognitivo, lo cual ha hecho que la relación entre movilidad y cognición sea el punto central, tanto de la evaluación, como de la propuesta de diferentes estrategias de manejo que estimulen ambos dominios [161].

La movilidad es definida como la habilidad para caminar, mantener el balance dinámico y estático, y realizar transferencias motoras –como levantarse de una silla–. Aunque estos tres aspectos son críticos para lograr una movilidad funcional, no todos están asociados de la misma forma con la cognición. Estudios longitudinales en adultos mayores han establecido que la velocidad es el factor más fuerte en la correlación con la movilidad y las medidas de la cognición global, como la memoria, el funcionamiento ejecutivo y la velocidad de procesamiento [162].

Los cambios relacionados con la edad en la cognición podrían entonces direccionar los cambios en la movilidad de los adultos mayores. Para el movimiento de una persona, el sistema requiere principalmente de una serie de procesos cognitivos que se anticipan y adaptan en el entorno mientras que se mantiene un control postural y una coordinación motora [163]. No obstante, la marcha requiere de una sincronización entre atención, función ejecutiva y habilidades visuoespaciales, y del monitoreo de las funciones de

Marco teórico

la corteza motora, los núcleos de la base y el cerebelo. Así, un decremento en la función cognitiva podría tener efectos negativos en la movilidad funcional [164]. La interdependencia entre movilidad y cognición podría aún ser más fuerte al tener en cuenta variables como la edad, de tal forma que la necesidad de monitorear los cambios en la esfera cognitiva es esencial para compensar los déficits asociados con la edad en el sistema sensoriomotor [165].

La EP, al ser la segunda enfermedad neurodegenerativa más común después de la Enfermedad de Alzheimer (EA), genera un interés especial. Aunque se ha planteado que hay una serie de síntomas motores, como el temblor, la rigidez, la bradicinesia y la inestabilidad postural, los síntomas no motores son una parte integral de la enfermedad y son la principal causa de la pobre percepción de los pacientes en relación con su calidad de vida. La importancia de un adecuado reconocimiento de cada uno de los síntomas, motores y no motores, radica en que ello puede facilitar el diagnóstico. Además, muchos de los SNM requieren un adecuado tratamiento por su efecto significativo en la calidad de vida [166].

Es aceptado entonces que la EP está caracterizada no solo por los aspectos motores, sino también por un espectro clínico no motor que implica disfunción en el comportamiento y en el sueño, disautonomía e incluso, deterioro cognitivo. En estas personas, el deterioro cognitivo es significativo y se considera un factor de riesgo que puede evolucionar hacia una demencia que, aunque es más común en estadios avanzados, afecta el funcionamiento diario y la calidad de vida y reduce la expectativa de vida [167].

La detección de factores de riesgo en estadios tempranos de la EP es uno de los puntos más importantes para optimizar el manejo clínico y para progresar en el desarrollo de nuevas opciones terapéuticas. A pesar de que se ha clasificado de forma exhaustiva el tipo de compromiso que presenta el paciente con EP, poco se ha comprendido de la patofisiología que subyace a este tipo de deterioro. Los déficits se han relacionado predominantemente con circuitos dopaminérgicos y colinérgicos, los cuales interactúan e impactan selectivamente en diferentes funciones cognitivas y generan perfiles clínicos heterogéneos [168]. Debido a esta complejidad, un marcador preclínico basado en el compromiso cognitivo es muy poco probable, pues podría ser insuficiente.

En este orden de ideas, la combinación entre cognición y marcha podría ser un potente marcador preclínico, especialmente por ser no invasivo, por su bajo costo y porque se han reportado hallazgos en los cuales los cambios en la

marcha podrían preceder y predecir el deterioro cognitivo y la demencia con el envejecimiento [169]. Adicionalmente, las características independientes de la marcha se relacionan con discretas funciones cognitivas, patrón de asociación que varía en función de la patología y la edad. Este grado de especificidad podría ser considerado de gran ayuda para comprender los circuitos compartidos de tal forma que permita identificar patrones de cambio sobre el tiempo.

La relación entre síntomas motores, alteraciones de la marcha y actividades de la vida diaria (AVD) ha sido explorada en pacientes con EP. En una revisión sistemática de estudios sobre el tema publicados entre 1990 y 2011 se concluyó que la mayor asociación entre alteraciones de la marcha y AVD se encontró en EP idiopática. Las alteraciones más severas fueron asociadas con altos niveles de discapacidad y con la severidad de la enfermedad. Los episodios de congelamiento [159], la inestabilidad postural, la hipocinesias en la marcha durante los giros y en la caminata en línea recta fueron las principales alteraciones de la marcha asociadas con una actividad limitada. Las personas con EP requieren más tiempo y un mayor número de pasos para girar [170].

También se han planteado asociaciones entre dominios cognitivos y marcha. Se ha sugerido que la atención está fuertemente relacionada con la velocidad en la marcha (dominio de paso) en sujetos con envejecimiento normal, lo cual se soporta en estudios con imágenes cerebrales que han reportado asociación entre la velocidad de la marcha y volúmenes de sustancia gris en los núcleos de la base y las conexiones cortico-estriado-talámicas [171]. La lentificación del paso, la variabilidad en la marcha y la inestabilidad en el control postural en el diagnóstico predicen el declive en la atención fluctuante, así como la lentificación del paso predice un deterioro en la memoria visual. En este sentido, hay evidencia que proviene de estudios transversales de asociación entre marcha y cognición en pacientes en estadios iniciales de la enfermedad: la disminución en la estabilidad de la marcha tiene una fuerte correlación con un declive en la habilidad visuoespacial [59], un peor desempeño en tareas de atención sostenida se asocia con disminución en la velocidad [172]. Pacientes con mejor desempeño en tareas de atención se asocian con el dominio de paso, un mejor control postural y mejor memoria operativa. Asimismo, se estableció que una mayor variabilidad en la marcha fue asociada con peores puntuaciones en tareas de cognición global [173] (FIGURA 5).

La velocidad en la marcha ha demostrado mayor correlación con la disminución en puntuaciones de función ejecutiva, así como la disfunción ejecutiva ha sido

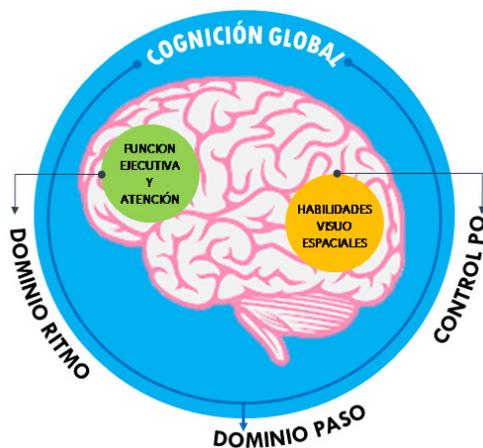


Figura 5. Asociaciones entre dominios cognitivos y marcha en personas con EP [22]

asociada con alteraciones en el dominio de paso en pacientes con EP, al compararlos con sujetos sanos [13,174]. En las personas con EP, la pérdida de neuronas dopaminérgicas en la sustancia nigra impacta las conexiones con la corteza prefrontal. Esta pérdida se ha sugerido que puede atenuar su componente cognitivo y comprometer la habilidad para compensar cognitivamente el déficit en la marcha. Otros neurotransmisores han sido descritos en esta relación, la acetilcolina, por ejemplo,

actuaría mediando procesos atencionales de la corteza prefrontal, los cuales han sido fuertemente asociados con la lentificación de la marcha [175].

Alteraciones en el control postural y la variabilidad también pueden evidenciarse en pacientes con EP sin deterioro demencial. Este tipo de control es un componente esencial de la marcha, así como el dominio del paso, pues hay una estrecha implicación de las redes corticales usadas para mantener el control en la postura por la activación de redes de atención ejecutiva [176]. Esta habilidad para regular el control postural está comprometida por patologías en la sustancia blanca, tanto en redes ejecutivas, como en corticales. En algunas personas con EP esta relación puede estar exacerbada por los episodios de congelamiento, se ha reportado que este subgrupo de pacientes tiene un peor desempeño en tareas de habilidades visuoespaciales, si se compara con aquellos que no los han tenido, lo cual podría estar relacionado con un decremento en la sustancia gris en áreas corticales posteriores [177].

Los diferentes fenotipos clínicos de la EP pueden relacionar Síntomas Motores (SM) con SNM. Algunos SNM como la depresión y ansiedad han sido relacionados con subtipos motores específicos, se ha establecido que la depresión se asocia con el subtipo aquinético-rígido de EP al compararlo con pacientes con predominio de temblor. Igualmente, en el subtipo de inestabilidad

postural y alteraciones de la marcha hay historial de caídas y de complicaciones motoras como efecto de la terapia [178].

En estudios realizados con diferentes subtipos motores y pacientes con DCL-EP se ha planteado que las puntuaciones en el dominio visuoespacial se correlacionan con el factor estabilidad, mientras que el dominio ejecutivo no se correlaciona con ningún factor, lo que probablemente sugiere un papel más general de las funciones ejecutivas en la marcha. El procesamiento de la información visual es importante durante la generación de planes y el control de la locomoción en pacientes con EP. Se ha confirmado también la relación entre el dominio visuoespacial y la marcha, además de un factor de la locomoción, denominado estabilidad, que al tener bajas puntuaciones se asoció inversamente con estadios avanzados en la escala H&Y, puntajes en cuestionarios de marcha y congelamiento y en la parte III de la UPDRS, sugiriendo que existe una relación específica entre la progresión motora, la inestabilidad y la alteración visuoespacial [59]. Recientemente, puntajes en la escala UPDRS para inestabilidad postural y alteraciones de la marcha se encontraron en relación con el dominio visuoespacial en pacientes recién diagnosticados con EP [99].

Igualmente, la asociación entre la cognición global y los dominios cognitivos específicos en el subtipo PIGD ha sido estudiada, debido a que es el subtipo que mayor riesgo presenta para desarrollar demencia [179]. En este sentido, se ha reportado que la asociación con los dominios específicos es consistente con la idea de que distintos aspectos del balance y la marcha están mediados por múltiples vías neurales. Déficits en las funciones ejecutivas (velocidad de procesamiento y memoria de trabajo) se han asociado con mayor alteración de la marcha, mientras que los sistemas de degeneración dopaminérgica podrían contribuir a las alteraciones cognitivas y a las que caracterizan el subtipo PIGD. La degeneración dentro de los sistemas colinérgicos también ha sido propuesta como uno de los factores que contribuyen a los síntomas motores axiales y cognitivos de las personas con EP [180].

Se ha reportado que el fenotipo PIGD presenta alteración en las puntuaciones de cognición global, así como una alta frecuencia en DCL-EP. La relación entre este subtipo y los dominios cognitivos específicos no ha sido bien caracterizada, por lo que se ha establecido que presenta alteración en la función visuoespacial o el lenguaje. La importancia de caracterizar este tipo de subtipo podría incluso sugerir distintas redes corticales que subyacen en el deterioro cognitivo. En un

Marco teórico

estudio de asociación entre subtipo motor PIGD y la cognición global y los dominios específicos, se reportó que tras ajustar por variables como edad, sexo, educación, años de enfermedad y severidad del síntoma motor, se evidenciaron peores desempeños en la cognición global (evaluada con el test de MoCA) y en la función ejecutiva (memoria operativa y velocidad de procesamiento), la memoria y la fluidez verbal fonológica, asociados con la marcha y la postura. Además, se encontró que los déficits ejecutivos estaban asociados con mayor severidad en el compromiso de la marcha, episodios de congelamiento e inestabilidad postural. En contraste, las alteraciones en el dominio visuoespacial estuvieron asociadas con mayor severidad en la frecuencia de episodios de congelamiento, mientras que una pobre función motora tuvo mayor asociación con la inestabilidad postural [180].

La relación entre los distintos aspectos del balance y la marcha con los dominios cognitivos sugiere que están mediadas por múltiples vías neurales. La degeneración en los sistemas dopaminérgicos podría contribuir a los déficits cognitivos y el subtipo PIGD, mientras que la degeneración al interior del sistema colinérgico ha sido propuesta como un factor que contribuye a los síntomas cognitivos y axiales de las personas con EP [181]. La hipofunción del sistema colinérgico ha sido implicada en la alteración del funcionamiento ejecutivo y en una mayor lentificación de la marcha en personas con EP [182].

Estudios transversales también han reportado que en el subtipo PIGD fue más común la alteración en las medidas de cognición global evaluadas con escalas recomendadas para valorar la cognición en pacientes con EP y en aquellos con demencia. Otros estudios en pacientes recién diagnosticados han establecido que los síntomas de este subtipo estuvieron relacionados con medidas de lenguaje, así como la función visuoespacial. Por otro lado, estudios con pacientes sin demencia no han encontrado asociaciones entre los dominios cognitivos específicos y el fenotipo PIGD o la severidad de los síntomas de marcha e inestabilidad postural. La importancia de establecer asociaciones diferenciales entre los dominios cognitivos y los aspectos específicos del balance y la marcha va en la misma dirección de los diferentes estudios que han demostrado factores de riesgo clínicos y genéticos para los distintos subtipos del fenotipo PIGD. Tomados juntos todos los hallazgos descritos se podría establecer la necesidad de hacer especial énfasis en la vigilancia de estos pacientes, pues sus tasas de progresión son mayores, tanto en los SM, como en los SNM, lo que impacta significativamente su funcionalidad y calidad de vida.

Cualificación clínica y cuantificación de la marcha usando nuevas tecnologías

Hasta ahora, el diagnóstico de la EP se ha basado en la valoración de SM y SNM mediante un examen clínico neurológico, sin embargo, los métodos de diagnóstico y las estrategias de monitoreo de la progresión de la enfermedad permanecen en condiciones subóptimas. Este tipo de dificultades suele ser más evidente cuando se evalúan pacientes de mayor edad, con deterioro cognitivo e impacto en la independencia funcional.

Comúnmente, el neurólogo solicita al paciente que haga tareas específicas y le asigna a cada una de ellas una puntuación dentro de la escala MDS-UPDRS. En la escala de H&Y, a su vez, se le asigna al paciente un número indicando el grado de compromiso (unilateral o bilateral) en la base de su progresión patológica. Todas las escalas clínicas son subjetivas y de hecho tienen una alta variabilidad entre-observadores, entre diferentes neurólogos y diferentes centros médicos, así como intraobservador a lo largo del tiempo.

El correcto diagnóstico de la EP es de suma importancia para orientar un adecuado tratamiento y establecer un pronóstico, sin embargo, hay estudios que revelan que aproximadamente el 25% de los diagnósticos son incorrectos, particularmente con el temblor esencial, el parkinsonismo vascular y los síndromes atípicos parkinsonianos [183]. El tratamiento de la EP en estadios tempranos aún permanece en debate, especialmente por la heterogeneidad clínica. Se ha establecido que la terapia en estos pacientes debe ser personalizada y orientada a sus necesidades individuales, para proveerles el mejor cuidado médico y manejar los síntomas predominantes [184].

Un diagnóstico temprano y exacto de la enfermedad de Parkinson puede mejorar a largo plazo la calidad de vida, mientras que un error en este proceso puede causar retrasos en la consecución de un plan de tratamiento adecuado. En este contexto, el uso de tecnologías inteligentes que puedan complementar la valoración clínica es fundamental, pues ayuda a los clínicos en: el diagnóstico temprano, el diagnóstico diferencial y la cuantificación objetiva de los síntomas en el curso de la enfermedad [185].

En la última década, la ingeniería biomédica y la tecnología para el campo de la salud se está desarrollando con el progreso y la accesibilidad a dispositivos que permiten el monitoreo de enfermedades mediante la aplicación de tecnologías amigables con el usuario. Estas herramientas tienen el potencial de ser útiles

Marco teórico

para complementar la valoración clínica hecha por el experto y para mejorar la precisión y la consistencia de los diagnósticos, de tal forma que reducen el error y optimizan el tiempo en el que se hace el diagnóstico [186].

Los instrumentos convencionales para la medición de la marcha se basan en sistemas de análisis basados en cámaras 3D que permiten una valoración cinemática y cinética del movimiento. En este sentido, la medición de la marcha no es una tarea fácil, debido a que es necesario un entrenamiento por parte de los profesionales de la salud, no solo en el análisis de los sistemas de movimiento 3D, sino también en los instrumentos clínicos, lo cual requeriría que los pacientes sean trasladados a un laboratorio por fuera del consultorio clínico [187] pues el espacio es un factor determinante para la infraestructura que los soporta. Además, su adecuado uso exige un nivel de experticia y una inversión de tiempo que limita el uso en el contexto ambulatorio y en el hogar [188].

Las tecnologías que usan sensores constituyen uno de los campos más prometedores en la medición de los síntomas motores en personas con EP. El Microsoft Kinect® es una cámara basada en sensores que se usa principalmente para controlar juegos de computador a través del movimiento corporal. Estos sensores, además de algoritmos inteligentes, identifican articulaciones anatómicas en tiempo real, sin requerir marcadores externos adheridos al cuerpo. El Kinect® realiza un seguimiento de la posición de las extremidades y el cuerpo sin necesidad de controles manuales o de plataformas de fuerza. El uso de sensores de profundidad también le permite capturar patrones del movimiento en 3D, con lo que puede ser utilizado para la medición de la marcha. Algunos resultados a favor del uso del Kinect® han reportado: la utilidad para diferenciar pacientes y controles [189,190]; una elevada concordancia con el laboratorio de marcha en la articulación del tobillo, que podría ser útil en el cálculo de las variables clínicas de la marcha [191]; la identificación de pasos en movimiento [192], control postural [193], variables como velocidad, longitud del paso y del ciclo de la marcha [188] en sujetos sanos, la evaluación dinámica de la marcha [194], los movimientos gruesos de extremidades superiores, la lentificación de los movimientos en personas con EP [195] y el coeficiente de asimetría en el balanceo de brazos en personas con EP en estadios tempranos [196].

Este tipo de tecnologías para medir el desempeño motor de los pacientes usando dispositivos con sensores ha sido recomendado, pues puede adquirir datos de muestras grandes y sus resultados pueden ser transmitidos a una

Identificación de marcadores clínicos, cognitivos y motores en pacientes con enfermedad de Parkinson en estadios tempranos: evaluación clínica complementada con un dispositivo de análisis del movimiento

estación de control que procesa datos de forma *offline*. Los recientes avances en la tecnología, el tipo de dispositivos portables, el no ser intrusivos, la exactitud de las mediciones, su facilidad de uso y su bajo costo han permitido que su utilización en el contexto clínico vaya en aumento. La posibilidad de usar un sistema que no sea solamente controlado en el contexto clínico, sino que permita ser transportado a diferentes lugares y que pueda ser utilizado en diferentes situaciones y con diferentes tareas es un punto crucial para mejorar el monitoreo y la asistencia para pacientes con EP durante las actividades diarias [197, 198].

La investigación

Método

Participantes

En esta investigación se trabajó con una muestra a conveniencia, con un grupo de pacientes y un grupo control. Los sujetos de ambos grupos fueron captados en el servicio de neurología, neuropsicología o neurocirugía de la Fundación Valle del Lili (FVL) entre junio 1 y diciembre 31 de 2016.

Los criterios de inclusión para la selección del grupo Pacientes fueron: asistir a los servicios de neurología, neuropsicología o neurocirugía de la FVL durante el periodo indicado; estar diagnosticado con EP idiopático, de acuerdo con los criterios del Banco de Cerebros de la Sociedad para la Enfermedad de Parkinson del Reino Unido (UKBB, *United Kingdom Brain Bank*) [26,199]; no tener antecedentes de otro problema neurológico o comorbilidad que afecte la marcha o genere discinesias (movimientos involuntarios imprevisibles) severas o estados *off* prolongados (estado funcional característico que los pacientes tienen cuando tienen una mala respuesta a pesar de tomar la medicación); ser independiente para la deambulación; y haber realizado el proceso de consentimiento informado. Los criterios de exclusión para este grupo fueron: tener cirugía de estimulación cerebral profunda (DBS); tener incapacidad para seguir órdenes verbales; ser analfabeta; o tener antecedentes de Accidente Cerebro Vascular (ACV) o de cirugía ortopédica en cadera o miembros inferiores.

El grupo Control se conformó con sujetos sin enfermedad neurológica que aplicaran por edad y sexo para ser pareados con los miembros del grupo pacientes; fueron captados en los servicios de neurología, neuropsicología o

La investigación

neurocirugía de la FVL durante el periodo citado. Los criterios de inclusión para la su selección fueron: asistir a citado servicio durante junio 1 y diciembre 31 de 2016; no tener antecedentes de problemas neurológicos o psiquiátricos que afecten el patrón de marcha; ser independientes para la deambulaci3n; y haber realizado el proceso de consentimiento informado. Para el mismo grupo, los criterios de exclusi3n fueron: tener incapacidad para seguir 3rdenes verbales; ser analfabeta o tener antecedentes de ACV o de cirug3a ortop3dica en cadera o miembros inferiores.

Se incluyeron cincuenta sujetos a partes iguales entre pacientes en estadio temprano de EP y sujetos control (ver TABLA 1). La mediana de edad para ambos grupos fue de 67 a3os y la de duraci3n de la enfermedad, auto reportada por el paciente, fue de 6 a3os (IQR 1-7); cuatro pacientes se encontraban en estadio I y 21 en estadio II de de H&Y ; el promedio de la puntuaci3n de la MDS-UPDRS fue de 36.8 (\pm 13.41). Seg3n los subtipos motores: 18 pacientes eran PIGD (subtipo alteraci3n de la marcha e inestabilidad postural) y 7 TD (subtipo tembloroso). No se encontraron diferencias significativas al comparar los grupos por categor3a de edad, genero, educaci3n u ocupaci3n.

Tabla 1. Composici3n de la muestra

Variable	Detalle	Pacientes (n=25)	Controles (n=25)	p
Edad (a3os)*		67 (IQR 62–75)	67 (IQR 63–75)	
	40-59	5 (20%)	6 (24%)	0.98
	60-66	6 (24%)	6 (24%)	
	67-75	8 (32%)	7 (28%)	
	76-88	6 (24%)	6 (24%)	
G3nero	Masculino	13 (52%)	15 (60%)	0.59
	Femenino	12 (48%)	10 (40%)	
Nivel educativo	Primaria	8 (32%)	4 (16%)	0.28
	Secundaria	8 (32%)	7 (28%)	
	Superior	9 (36%)	14 (56%)	
Ocupaci3n	Empleado	7 (28%)	11 (44%)	0.77
	Ama de casa	6 (24%)	4 (16%)	
	Retirado	12 (48%)	10 (40%)	
Evaluaci3n cl3nica	Test de MoCA*	22 (IQR 16-26)	22.5 (IQR 21-24)	0.55
	GDI*	21 (IQR 19-23)	23 (IQR 21-24)	0.29
	MDS-UPDRS	36.8 (\pm 13.41)	-	-
	FOGQ	6.16 (\pm 4.74)	-	-

* Mediana

Identificación de marcadores clínicos, cognitivos y motores en pacientes con enfermedad de Parkinson en estadios tempranos: evaluación clínica complementada con un dispositivo de análisis del movimiento

Cada paciente fue evaluado con su tratamiento farmacológico regular en estado *on*; las sesiones de evaluación motora y clínica se realizaron dentro de los quince días siguientes a la captación de cada paciente; cada sujeto control fue indagado sobre su diagnóstico y tratamiento farmacológico (si fuera aplicable). Las sesiones de evaluación motora y clínica –Test de MoCA– y depresión –Escala de Evaluación Geriátrica (*Geriatric Depression Scale*, GDS)– se realizaron dentro de los quince días siguientes a su captación en el respectivo servicio.

Con los pacientes se realizó una entrevista para determinar sus características sociodemográficas y clínicas, y sus síntomas motores. Todas las mediciones se realizaron en estado *on*, definido como el que se presenta una hora después de la toma de levodopa.

Se completó la parte III de la MDS-UPDRS. La asimetría clínica fue definida como la diferencia entre la sumatoria de los puntajes de la MDS-UPDRS de los lados izquierdo y derecho del cuerpo; para las extremidades inferiores los ítems 3.3-3-8 y 3-15-3-17, y para las extremidades superiores los ítems 3.3, 3.6, 3.15 y 3.17. El lado que mayor puntuación obtuvo en los puntajes de la MDS-UPDRS parte III fue definido como el lado más afectado del cuerpo. Con cada control se realizó una entrevista para determinar características sociodemográficas y se aplicaron: el test de MoCA, para tamizaje cognitivo, y la GDS, para evaluar/descartar depresión.

En las TABLAS 2 a 8 se presentan las variables de estudio para los dominios no motor y motor (mediciones objetiva y clínica), junto con sus definiciones operativas e instrumentos de medición.

Tabla 2. Variables de estudio / dominio no motor: cognición

Nombre	Instrumento	Definición operativa	Tipo	Escala
Funciones cognitivas	Test de MoCA	Tamizaje de funciones cognitivas: visuoespaciales, ejecutivas, lenguaje (denominación, repetición y fluidez fonológica), memoria codificación y evocación, atención y concentración, abstracción, orientación en tiempo y espacio.	Intervalo	Ordinal

Tabla 3. Variables de estudio / dominio no motor: depresión

Nombre	Instrumento	Definición operativa	Tipo	Escala
Depresión e ideación suicida	Test de Yesavage	Depresión	Intervalo	Ordinal

La investigación

Tabla 4. Definición de variables de estudio / Dominio motor / Medición objetiva: marcha espacio temporal

Nombre	Definición operativa	Instrumento	Tipo	Escala
Velocidad miembros inferiores	Distancia que recorre un tobillo en un tiempo determinado (m/s).	Kinect® + e-Motion		Intervalo
Velocidad	Distancia que recorre una persona en un tiempo determinado (m/s).	Kinect® + e-Motion	Continua	Intervalo
Magnitud del balanceo de los brazos	Para cada brazo, se entiende como la distancia recorrida por la muñeca en el plano sagital (dirección anterior y posterior) con respecto a su posición inicial	Kinect® + e-Motion	Continua	Intervalo
Tiempo del balanceo de los brazos	Tiempo (s) que la muñeca tarda en recorrer la distancia entre el punto anterior y posterior máximo en un ciclo de balanceo.	Kinect® + e-Motion	Continua	Intervalo
Velocidad en el balanceo de los brazos	Distancia recorrida por el brazo –magnitud del balanceo de brazo–, por unidad de tiempo – tiempo de balanceo de brazo– (cm/s).	Kinect® + e-Motion	Continua	Intervalo
Asimetría en el balanceo de los brazos	Diferencia entre las magnitudes del balanceo de cada brazo. El cálculo de la asimetría se hace con la ecuación* ASA [18].	Kinect® + e-Motion	Categoría	0 / >0 *

* Para la asimetría en el balanceo de brazos 0 significa no asimetría y >0 asimetría.

Tabla 5. Definición de variables de estudio / Dominio motor / Medición clínica: marcha

Nombre	Instrumento	Definición operativa	Tipo	Escala
Marcha	MDS-UPDRS (3.10)	Amplitud y velocidad de zancada, altura a la que se levantan los pies, taloneo al caminar, giro y balanceo de los brazos, pero no la congelación.	Discreta	Ordinal
Congelamiento al caminar	MDS-UPDRS (3.11)	Presencia de cualquier episodio de congelación. Episodios de dubitación al inicio y movimiento de titubeo especialmente en el giro y cerca del final de la tarea.	Discreta	Ordinal
Marcha	GDI	Habilidad para modificar el balance mientras se camina en presencia de demandas externas.	Discreta	Discreta

Tabla 6. Definición de variables de estudio / Dominio motor / Medición clínica: postura

Nombre	Instrumento	Definición operativa	Tipo	Escala
Postura	MDS-UPDRS (3.13)	Totalmente erguido, presencia de flexión, escoliosis o inclinación hacia un lado o inclinación con anomalía postural extrema.	Discreta	Ordinal

Identificación de marcadores clínicos, cognitivos y motores en pacientes con enfermedad de Parkinson en estadios tempranos: evaluación clínica complementada con un dispositivo de análisis del movimiento

Tabla 7. Definición de variables de estudio / Dominio motor / Medición clínica: bradicinesia

Nombre	Instrumento	Definición operativa	Tipo	Escala
Evaluación global del movimiento	MDS-UPDRS (3.14)	Presencia de entecimiento, titubeos, escasa amplitud y pobreza de movimientos en general, incluyendo una reducción en la gesticulación y el cruce de piernas.	Discreta	Ordinal

Tabla 8. Definición de variables de estudio / Dominio motor / Medición clínica: congelamiento de la marcha

Nombre	Instrumento	Definición operativa	Tipo	Escala
Episodios de congelamiento	FOGQ	Evalúa la severidad de los episodios de congelamiento: frecuencia de episodios, alteraciones de la marcha y su relación con características clínicas conceptualmente asociadas con la marcha, como los giros al caminar.	Discreta	Ordinal

Considerando que la edad podría ser un factor importante para tener en cuenta, se realizaron análisis para los instrumentos clínicos y las variables espacio temporales de la marcha. Los resultados de las características clínicas de los pacientes por grupo de edad se presentan en la TABLA 9.

Tabla 9. Características del grupo Pacientes / edad

Variable	Detalle	40-59 años (n=5)	60-66 años (n=6)	67-75 años (n=8)	76-88 años (n=6)
Género	Masculino	4 (80%)	4 (66.6%)	3 (37.5%)	2 (33.3%)
	Femenino	1 (20%)	2 (33.3%)	5 (62.5%)	4 (66.6%)
Años de enfermedad*		1 (IQR 0-2)	6 (IQR 3-7)	6 (IQR 2-7)	5.5 (IQR 1-9)
Estadio H&Y	H&Y I	3 (60%)	0 (0%)	1 (12.5%)	0 (0%)
	H&Y II	2 (40%)	6 (100%)	7 (87.5%)	6 (100%)
Asimetría clínica	Derecha	2 (40%)	3 (50%)	2 (25%)	4 (66.7%)
	Izquierda	3 (60%)	2 (33.3%)	5 (62.5%)	2 (33.3%)
	Ninguna	0 (0%)	1 (16.6%)	1 (12.5%)	0 (0%)
MDS-UPDRS		32 (SD 19.7)	43 (SD 13.8)	30.3 (SD 8.1)	43.5 (SD 8.8)
DGI*		22 (IQR 22-23)	20.5 (IQR 19-21)	20 (IQR 14.5-21)	21.5 (IQR 12-24)
FOGQ		2.8 (SD 3.6)	7.1 (SD 5.2)	6.2 (SD 4.62)	7.8 (SD 4.9)

* Mediana

La investigación

El grupo de 40 a 59 años presentó la segunda puntuación más baja en la MDS –UPDRS (32, SD 19.7), el puntaje más alto del DGI (22, IQR 22-23) y el FOGQ más bajo (2.8, SD 3.6), resultados esperables dada la corta duración de la enfermedad (1, IQR 0-2); el grupo de 60 a 66 años presentó la segunda MDS-UPDRS más alta (43, SD 13.8), el segundo DGI más bajo (20.5, IQR 19-21) y el segundo FOGQ más alto (7.1, SD 5.2) y la duración más prolongada de enfermedad (6, IQR 3-7); el grupo de 67 a 75 años presentó la MDS-UPDRS más baja (30.3, SD 8.1), el DGI más bajo (20, IQR 14.5-21) y el segundo FOGQ más bajo 6 (2, SD 4.62); el grupo de 76 a 88 años presentó la MDS-UPDRS más alta (43.5, SD 8.8), el segundo DGI más alto (21.5, IQR 12-24) y el puntaje más alto en el FOGQ (7.8, SD 4.9).

Evaluación de la marcha con el sistema e-Motion

Antes de iniciar la evaluación, cada paciente realizó una prueba de tres ensayos. Se hizo una caminata libre en el corredor y se inició la fase de medición dos metros antes de la zona de sensibilidad en la cual el Kinect® Software e-Motion era capaz de captar las articulaciones de interés. En la FIGURA 6 y la TABLA 10 se presentan, respectivamente, las descripciones del sistema e-Motion y los instrumentos clínicos.

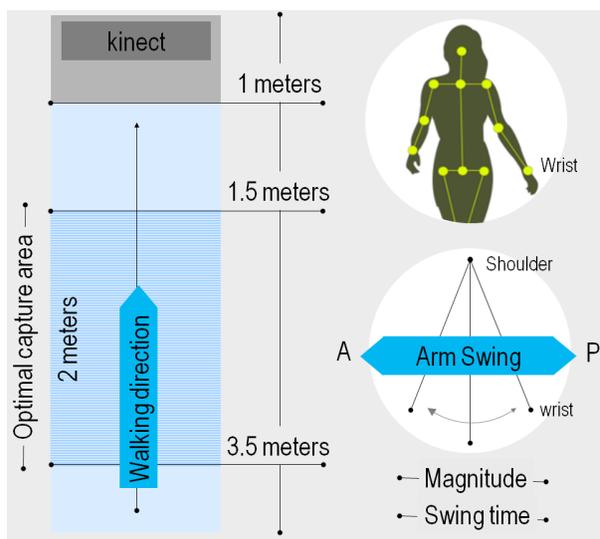


Figura 6. Kinect® + e-Motion: medición del balanceo de los brazos [191]

Identificación de marcadores clínicos, cognitivos y motores en pacientes con enfermedad de Parkinson en estadios tempranos: evaluación clínica complementada con un dispositivo de análisis del movimiento

Tabla 10. Instrumentos clínicos

Instrumento	Descripción
GDI	<p>Se ejecuta en una distancia de 20 pies, con o sin dispositivos de asistencia para la marcha. Su puntuación se basa en una escala de cuatro puntos, tipo Likert, así: 3, sin disfunción de la marcha; 2, con compromiso mínimo; 1, con compromiso moderado y 0, con compromiso severo. El puntaje más alto posible es 24. Sus ítem evalúan la marcha natural, con cambios de velocidad, con giros de la cabeza –horizontal y vertical–, con obstáculos y rodeando obstáculos, así como la subida de escaleras y las paradas repentinas en la marcha.</p> <p>Puntos de corte: adecuada habilidad para discriminar entre quiénes se caen y quiénes no, con base en el punto de corte < 19 (sensibilidad: 0.64, especificidad: 0.85, +LR: 4.26, –LR: 0.42) [141].</p> <p>Datos normativos para pacientes con EP: línea de base (media = 16.3 y SD = 5.2); resultado (media = 16.54 y SD = 3.35) [142].</p> <p>Consistencia interna: no establecida.</p>
FOGQ	<p>Incluye seis ítem: cuatro sobre la severidad del FOG y dos sobre la marcha. Su puntuación utiliza una escala tipo Likert que va desde 0 (ausencia de síntomas) hasta 4 (mayor severidad). Sus resultados están en un rango de 0 a 24, donde lo más alto implica congelamiento de la marcha. El cuestionario se debe completar durante la fase <i>on</i> o mejor momento del día.</p> <p>El ítem 3 es una buena opción para tamizaje de frecuencia de FOG [60].</p> <p>Datos normativos para pacientes con EP (media y QR) [153]: estadio temprano: test 1 (8, 4-14), test 2 (8, 3-12), test 3 (7, 3-11.5) y test 4 (7, 3-12.5); estadio tardío: test 1 (8, 4.5-12), test 2 (8, 3-12), test 3 (7, 3-11.5) y test 4 (7, 3-12.5).</p> <p>Test 1 a los tres meses, test 2 a las tres semanas y test 4 a las seis semanas.</p> <p>Consistencia interna [195]: excelente Alfa de Cronbach ($\alpha = 0.949$).</p>
MDS-UPDRS	<p>La UPDRS fue desarrollada en los años ochenta y en 2001 la MDS desarrolló esta nueva versión [232]. Su puntuación indica el nivel de afectación que generan la frecuencia e intensidad de sus signos y síntomas, así: 0, normal; 1, leve (bajas para causar impacto en la función); 2, mínimo (suficientes para causar un modesto impacto en la función); 3, moderado (frecuentes e intensos, causan un impacto considerable pero no afectan la función); y 4, severo (muy frecuentes e intensos, afectan la función). La “Parte III – Examen motor” consta de 33 puntos basados en 18 preguntas con distribución de puntajes según lado (derecho o izquierdo) u otra parte del cuerpo, tiene puntuaciones separadas para los estados <i>on</i> y <i>off</i>.</p> <p>Puntos de corte para EP: no se han establecido.</p> <p>Datos de normatividad: puntajes promedio y desviación estándar [47], parte III, 36.8 (18.4); consistencia interna para cada una de las partes [47], parte III, excelente ($\alpha = 0.93$).</p>

Tabla 10 (continuación). Instrumentos clínicos

Instrumento	Descripción
Test de MoCA	<p>Consta de diferentes dominios que sumados tienen una calificación de 30 puntos. Está dividido en 16 ítems y 11 categorías: habilidades visoespaciales-ejecutivas: copia del cubo (1 punto), TMT B abreviado (1 punto) y test del reloj (3 puntos); denominación de animales (3 puntos); atención y concentración: dígitos en progresión (1 punto), dígitos en regresión (1 punto), ejecución continua auditiva (1 punto) y resta consecutiva (3 puntos); lenguaje: repetición de frases (2 puntos) y fluidez verbal fonológica letra P (1 punto); abstracción verbal: semejanzas (2 puntos); y memoria: evocación - cinco palabras (5 puntos); y orientación: tiempo (4 puntos) y lugar (2 puntos). El punto de corte sugerido para normalidad esta en 26 de 30; se adiciona una corrección de un punto por escolaridad menor a 12 años. Toma en cuenta los años de escolaridad y las características sociodemográficas de la población de estudio para la interpretación de sus resultados [82].</p> <p>Puntos de tamizaje: para EP- Demencia, 21/30 [85]; para cualquier trastorno cognoscitivo (DCM o demencia), 26/30 [86]; para EP-Demencia en mayores de 65 años, 22/30 y para EP-Demencia en menores de 66 años, 23/30 [196].</p> <p>Datos de normatividad [76, 77]: EP normal, 26.2 (2.9); EP-DCM y EP-Demencia, 22.2 (4.1); estadios H&Y 1 y 2, media de 23.3 (4.1); estadio H&Y 3, media de 21.2 (4.8); y estadios H&Y 4 y 5, media de 19.9 (4.3). La consistencia Interna para pacientes con EP no ha sido establecida.</p>
GDS	<p>Escala de auto-reporte que comprende treinta ítems seleccionados por clínicos e investigadores de un grupo de cien ítems, aunque hay versiones cortas (10 y 15 ítems). El tipo de respuesta es dicotómico (si/no), las respuestas “si” se suman para proveer un puntaje simple, el cual indica tres niveles (normal, leve y moderado). Los puntajes sobre 11 sugieren depresión; no mide síntomas somáticos.</p> <p>Puntos de corte en pacientes con EP: para la GDS-15 ítems, punto de corte 10/11; especificidad = 0.97; VPP = 0.88. Para la GDS-15 ítems punto de corte de 8, especificidad = 0.883; sensibilidad = 0.78; VPP = 0.667; VPN = 0.93. GDS punto de corte fue 4/5; especificidad = 0.85; sensibilidad = 0.88. GDS punto de corte optimo 10/11, especificidad = 0.76, sensibilidad = 1.00, VPP = 0.33, VPN = 1.00.</p> <p>Datos de normatividad [197]: la media para la población fue de 9.7 en la GDS, desviación estándar de 5.4 y un rango de 1-24.</p> <p>Consistencia interna [198]: excelente (alfa de Cronbach = 0.99)</p>

Se definió como área de captura optima a la comprendida en una distancia de 1.5 a 3.5 m de la cámara de profundidad (FIGURA 7), este espacio permite registrar al menos un ciclo de marcha completo por extremidad durante cada prueba. Cada participante inició en el punto más lejano y frontal del Kinect® y caminó

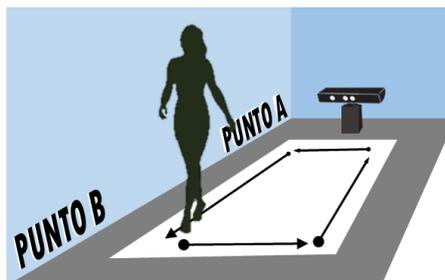


Figura 7. Corredor para evaluar marcha

Identificación de marcadores clínicos, cognitivos y motores en pacientes con enfermedad de Parkinson en estadios tempranos: evaluación clínica complementada con un dispositivo de análisis del movimiento

directamente hacia él, giró sobre su propio eje al llegar frente a él y luego retornó hasta el inicio. Se realizaron seis ensayos en total de los cuales tres se realizaron antes de iniciar la medición para garantizar que el patrón de marcha no fuera modificado debido a la evaluación. Los segmentos evaluados fueron los tres trayectos finales y solo fueron analizados los trayectos que se tomaron en el plano frontal del Kinect®, que son los que tenían mayor sensibilidad para captar las articulaciones elegidas. En la FIGURA 8 se presentan las articulaciones captadas por el Kinect®, se destacan (con rojo) las articulaciones de los tobillos porque corresponden a la base de cálculo del e-Motion para las variables clínicas de interés del proyecto: velocidad por extremidad y velocidad global).

Los datos capturados se procesaron utilizando técnicas de transformación de señales digitales. Para los miembros inferiores se usó la articulación del tobillo para el cálculo de la velocidad global y por extremidad izquierda y derecha. Para los miembros superiores se usó el centro de la articulación de la cadera como punto de referencia para obtener una representación de tiempo/distancia. Con base en los movimientos de la articulación de la muñeca, se calcularon las variables: magnitud de balanceo del brazo, definida como la distancia recorrida por la muñeca en dirección anteroposterior con respecto al centro de la articulación de la cadera [18]; tiempo de balanceo, definido como el tiempo que tomó la muñeca para recorrer la distancia entre los puntos máximos (anterior y posterior) durante un ciclo de balanceo del brazo; y velocidad de balanceo, calculada como la distancia recorrida por el brazo (magnitud de balanceo) por unidad de tiempo (tiempo de balanceo).

Por último, se calculó la asimetría del balanceo de brazos (ASA) usando el método propuesto por Zifchock et al., utilizado por Lewek et al. [18], quienes definen la ASA como la relación entre las magnitudes del balanceo de ambos brazos (Ecuación 1). Para su lectura, es importante precisar que un valor de $ASA = 0$ indica que ambos brazos tienen la misma magnitud de balanceo.

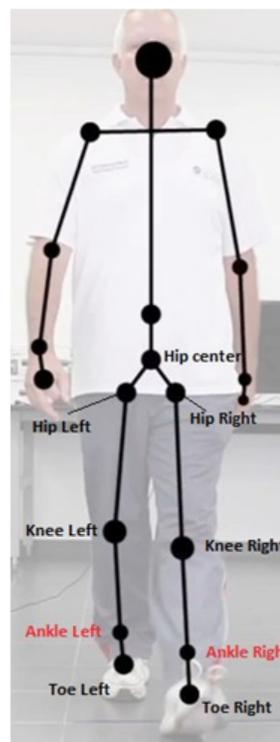


Figura 8. Articulaciones captadas por el Kinect®

La investigación

$$ASA = \frac{\left[45^\circ - \arctan \left(\frac{\text{Magnitud del balanceo mayor}}{\text{Magnitud del balanceo menor}} \right) \right]}{90^\circ} \times 100 \quad (1)$$

Evaluación clínica neuropsicológica

Como se indicó, en esta sesión se aplicó: el test de MoCA para hacer tamizaje de la cognición global, y la GDS para determinar la presencia de depresión. Posteriormente se hizo la evaluación funcional de la marcha con el índice dinámico de la marcha (GDI), luego, el paciente, solo o con la ayuda de su cuidador, completó el cuestionario de congelamiento para la marcha (FOGQ), con el fin de establecer la presencia y frecuencia de los episodios de congelamiento o titubeos de la marcha en la última semana.

Las fases de planeación e implementación del proyecto podrían verse afectadas por sesgos de selección o información. El sesgo de selección se evitó con la forma de captación de los pacientes y el grupo control, pues ambos grupos tienen un periodo de tiempo establecido, durante el cual, de forma consecutiva, se vincularon, cumplidos los criterios de inclusión, con el proyecto de investigación. El sesgo de información, por su parte, se controló de dos formas: la primera fue el cegamiento, en él, el experto que clasificó al paciente según la MDS-UPDRS y los síntomas motores en relación con la alteración de la marcha, no tuvo conocimiento sobre el proceso de medición de la marcha con el Kinect® software e-Motion, de tal manera que ambas fueron independientes; la segunda, fue el apareamiento de acuerdo con la variable edad de los miembros de los dos grupos (pacientes y control).

Análisis de datos

Los análisis estadísticos se realizaron de forma individual para cumplir cada uno de los objetivos. Todos los análisis se realizaron con base en la distribución de normalidad o no normalidad, por lo que se realizaron pruebas paramétricas y no paramétricas para la comparación entre grupos (pacientes y controles) e intragrupo (subtipos motores en el grupo pacientes). Para las variables sociodemográficas y clínicas según el tipo de distribución, se realizaron análisis descriptivos (media, desviación estándar, mediana y rango intercuartílico).

Identificación de marcadores clínicos, cognitivos y motores en pacientes con enfermedad de Parkinson en estadios tempranos: evaluación clínica complementada con un dispositivo de análisis del movimiento

Para el primer objetivo, para describir la distribución de las variables clínicas se usaron medidas de frecuencia absoluta y relativa y se generaron categorías cuando fue pertinente; las medidas resumen se expresaron según la naturaleza de las variables: para la edad se empleó la mediana y el rango intercuartílico, y para las variables género, nivel educativo y ocupación, proporciones; las variables relacionadas con la enfermedad: años desde el diagnóstico, nivel de severidad de la enfermedad, subtipo motor, asimetría clínica y cualificación del compromiso (MDS-UPDRS) se resumieron según la naturaleza de la variable; Los niveles de desempeño en las escalas clínicas (MoCA, FOGQ y GDI) se expresaron en términos de puntajes; las variables objetivas de la marcha capturadas por el software e-Motion se analizaron con base en el promedio de los tres ensayos de cada sujeto; cada miembro inferior fue analizado de forma independiente; las medianas de estos valores se usaron para la comparación entre grupos.

Para el segundo objetivo, la comparación entre el grupo de pacientes y el grupo control se realizó mediante la prueba Chi cuadrado para variables categóricas; las variables espaciotemporales no tenían distribución normal, por lo que se usó la prueba de Mann Whitney; los análisis de las variables espacio-temporales se estratificaron por grupos de edad y se usó la prueba de Kruskal-Wallis; la prueba de Wilcoxon se usó para la comparación entre grupos respecto de la asimetría clínica y las variables espaciotemporales; el nivel de significancia estadística escogido fue de 0.005.

Para el tercer objetivo se usó una regresión logística que incluyó la variable edad como componente fijo, dado que podría ser un factor confusor en la interpretación de los resultados; para expresar los coeficientes de la regresión como razón de Odds (OR) se utilizó la función Logistic del programa estadístico Stata; como componentes dinámicos se incluyeron la puntuación total de las escalas clínicas MoCA y GDI, y las variables espaciotemporales capturadas por el e-Motion; se consideró como modelo de referencia aquel que tenía como componente dinámico el puntaje total de las escalas clínicas y las variables espacio-temporales que tuvieron significancia estadística (modelo preliminar); como modelo a probar (modelo con selección de variables) se utilizó uno que incluyó como componente dinámico el puntaje total del GDI y la variable de coeficiente de asimetría del balanceo de brazos; para la construcción del modelo de final se retomaron los datos publicados sobre el punto de corte del coeficiente de asimetría en [196] y el puntaje total del GDI; a la ecuación del modelo final se le realizó la comprobación mediante la prueba de Hosmer y Lemeshow (HL).

Resultados

Desempeño de los grupos en el test de MoCA y el GDI

Debido a que en los análisis previos entre los subtipos motores (TD y PIGD) no se lograron valores de comparación estadísticamente significativos, se continuó con el análisis entre los grupos de pacientes y controles. La frecuencia de errores de desempeño en el test de MoCA y el GDI se resumen en la TABLA 11. La mediana del puntaje total del MoCA fue igual para ambos grupos, el puntaje total del GDI fue mayor en el grupo control. La frecuencia de errores en el grupo de pacientes fue mayor en todos los ítems del MoCA y el GDI, excepto en las pruebas individuales del test del Reloj (48 VS 48%), el dominio de abstracción (68 vs 72%) y recuerdo diferido (80 vs 92%). Estas diferencias fueron estadísticamente significativas para el TMT-B ($p= 0.01$) y la prueba de fluidez fonológica ($p= 0.01$) del MoCA y para los ítems de marcha ($p=0-03$), marcha con giro de la cabeza horizontal ($p=0.01$), marcha con giro de la cabeza vertical ($p<0.001$), marcha con giro de 180 grados ($p= 0.04$) y desplazamiento en escaleras ($p= 0.04$) del índice dinámico de la marcha.

Adicionalmente, se realizó un análisis posterior del MoCA según los valores normativos para población colombiana en pacientes con DCL, cuyos rangos están entre $\geq 22 - 30$ (sin deterioro) y por debajo de 21 (con deterioro cognitivo leve). Como se puede apreciar en la TABLA 12, en la muestra total (pacientes y controles) se obtuvo que 21 sujetos (42%) se consideraban con DCL y 29 sujetos (58%) no tenían compromiso cognitivo. A pesar de tener diferencias entre la frecuencia del DCL en la población pacientes comparados con los controles, éstas no fueron significativas ($p=0.39$). La distribución de las puntuaciones totales según las medianas se muestra en la FIGURA 9.

Se realizó también un análisis para el puntaje total del GDI tomando como parámetro los valores normativos descritos para la prueba: <19 se cae, $19-22$ riesgo de caída y >22 sin riesgo de caídas, cuyos resultados se presentan en la TABLA 13. La comparación entre grupos permite apreciar importantes diferencias, principalmente en las categorías con riesgo de caída (ocho en controles y doce en pacientes) y con caídas, (uno en el grupo control frente a seis en el de pacientes). La puntuación total del GDI presenta diferencias significativas entre los grupos ($p=0.024$). La distribución de las puntuaciones totales (según sus medianas) se muestra en la FIGURA 10.

Identificación de marcadores clínicos, cognitivos y motores en pacientes con enfermedad de Parkinson en estadios tempranos: evaluación clínica complementada con un dispositivo de análisis del movimiento

Tabla 11. Resultados: test de MoCA y GDI (dominios individuales)

Dominio	Prueba	Pacientes (n=25)	Controles (n=25)	P	
MoCA	Visuoespacial / ejecutivo	TMT B	13 (52%)	5 (20%)	0.01
		Copia del cubo	10 (40%)	7 (28%)	0.37
		Test del reloj	12 (48%)	12 (48%)	1.00
	Identificación		5 (20%)	4 (16%)	0.71
	Atención	Serie de números	13 (52%)	10 (40%)	0.39
		Ejecución continua	8 (32%)	4 (16%)	0.18
		Resta consecutiva	14 (56%)	12 (48%)	0.57
	Lenguaje	Repetición frases	7 (28%)	2 (8%)	0.06
		Fluidez fonológica	9 (36%)	2 (8%)	0.01
	Abstracción		17 (68%)	18 (72%)	0.75
	Recuerdo diferido		20 (80%)	23 (92%)	0.22
	Orientación		9 (36%)	6 (24%)	0.35
	Total: mediana (IQR)		22 (16-26)	22 (21-24)	-
	GDI	Marcha	8 (32%)	2 (8%)	0.03
Marcha cambios de velocidad		7 (28%)	3 (12%)	0.15	
Marcha con giro de cabeza horizontal		18 (72%)	9 (36%)	0.01	
Marcha con giro de cabeza vertical		17 (68%)	4 (16%)	<0.001	
Marcha y giro de 180°		9 (36%)	3 (12%)	0.04	
Pasos sobre obstáculo		8 (32%)	5 (20%)	0.33	
Pasos alrededor de obstáculos		9 (36%)	5 (20%)	0.20	
Escaleras		14 (56%)	7 (28%)	0.04	
Total: mediana (IQR)		21 (19-23)	23 (21-24)	-	

Tabla 12. Puntaje total del test de MoCA / valores para DCL en Colombia

Resultado	General (n=50)	Pacientes (n=25)	Controles (n=25)	P
Con DCL	21(42)	9(36)	12(48)	0.39
Sin DCL	29 (58)	16 (64)	13 (52)	

Tabla 13. Puntaje total del DGI / valores para clasificar riesgo de caída

Test de MoCA	General (n=50)	Pacientes (n=25)	Controles (n=25)	P
Con caídas	7 (14)	6 (24)	1 (4)	0.024
Con riesgo de caída	20 (40)	12 (48)	8 (32)	
Sin riesgo de caída	23 (46)	7 (28)	16 (64)	

La investigación

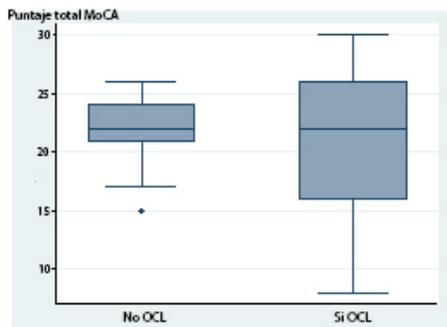


Figura 9. Distribución de puntajes del test de MoCA / valores normativos para DCL en la población colombiana [233]

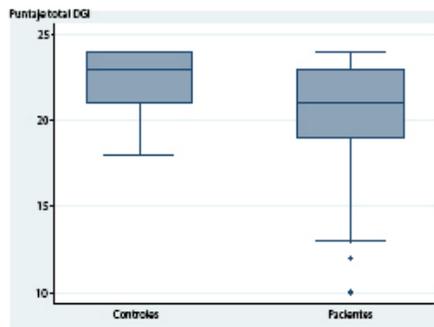


Figura 10. Distribución de puntuaciones de la muestra total / valores normativos para riesgo de caída

Los resultados en el cuestionario de congelamiento de la marcha reflejan que la mayoría camina lento, aunque se trate de personas completamente independientes (48%); del grupo, solo 6 pacientes necesitan algún tipo de asistencia para caminar (20%) por el riesgo de caída.

En las puntuaciones por ítem y grupo de edad se encontró que en los rangos de 60 a 66, 67 a 75 y 76 a 88 años, durante el peor estado, caminan más lento de lo normal, aunque sin necesidad de apoyo (bastón u otro implemento (FIGURA 11). En los mismos grupos de edad, las puntuaciones del ítem 3 también indican que los pacientes han experimentado en la última semana episodios de congelamiento al caminar, en los giros o al iniciar la marcha. Hay tres sujetos entre el grupo de 67 a 75 y el de 76 a 88 años con episodios de congelamiento muy poco frecuentes (uno por semana); sin embargo, en el de grupo 67 a 75 años hay dos sujetos con este tipo de episodios alrededor de una vez al día (FIGURA 12). Los ítems 4, 5 y 6 se consideran útiles en la cuantificación de la duración de los episodios de congelamiento y titubeo, tanto en la marcha, como en los giros.

De los resultados del grupo de pacientes según la edad (ver FIGURAS 13, 14 y 15), se destaca que: la mayoría tarda un segundo para iniciar la marcha (ítem 5) y tiene episodios de congelamiento –y titubeo en la vuelta/giros– de entre uno y dos segundos (ítems 4 y 6, respectivamente); solo un paciente del grupo de 67 a 75 años refiere tener episodios de congelamiento de entre once y treinta segundos (ítem 4); y en el grupo de pacientes de entre 60 y 66 años, tres de ellos requieren de más de dos segundos para iniciar la marcha, y dos tardan entre tres y diez segundos en el titubeo en la vuelta (ítem 6).

Identificación de marcadores clínicos, cognitivos y motores en pacientes con enfermedad de Parkinson en estadios tempranos: evaluación clínica complementada con un dispositivo de análisis del movimiento

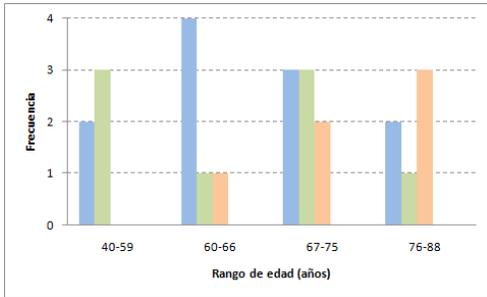


Figura 11. Frecuencia de puntuaciones ítem 1 del FOGQ - grupo Pacientes

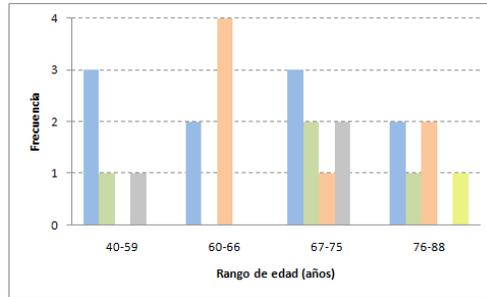


Figura 12. Frecuencia de puntuaciones ítem 3 del FOGQ - grupo Pacientes

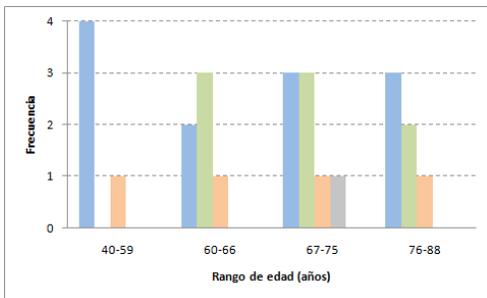


Figura 13. Frecuencia de puntuaciones ítem 4 del FOGQ - grupo Pacientes

Convenciones

- 0 puntos
- 1 punto
- 2 puntos
- 3 puntos
- 4 puntos

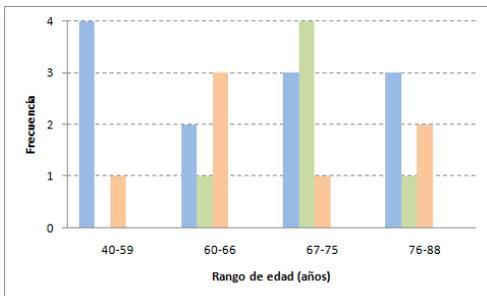


Figura 14. Frecuencia de puntuaciones ítem 5 del FOGQ - grupo Pacientes

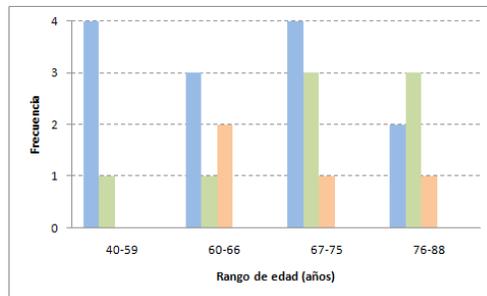


Figura 15. Frecuencia de puntuaciones ítem 6 del FOGQ - grupo Pacientes

La investigación

La mediana de las puntuaciones totales por grupo de edad se presenta en la FIGURA 16: el grupo de 60 a 66 años es el de mayor puntuación, su mediana es de 8 (IQR 1-12) y sus miembros tienen entre tres y siete años de enfermedad, problemas de balance y una MDS-UPDRS más alta (43 SD 13.8), lo que les genera mayores problemas del dominio motor axial; el grupo de 76 a 88 años tiene una mediana de 7 (IQR 4-13), una MDS-UPDRS alta (43.5 SD 8.8) y entre uno y nueve años de enfermedad; el grupo de 67 a 75 años, por su parte, presenta puntajes altos en los ítems individuales de este cuestionario, con una mediana de 6 (IQR 2-9.5), seis años de enfermedad (IQR 2-7) y mayor presencia de pacientes en estadio II de la escala H&Y .

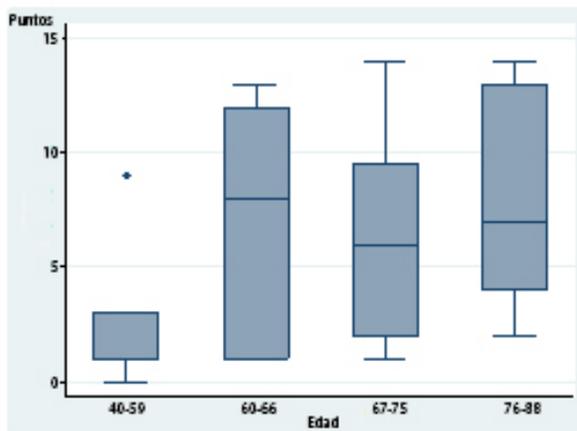


Figura 16. Distribución de las puntuaciones totales en el FOGQ para el grupo Pacientes

Desempeño de los pacientes en el test de MoCA y el GDI según la edad

La comparación de los resultados del test de MoCA por grupo de edad permite apreciar una mayor frecuencia de fallas en el grupo de entre 76 y 88 años. Este grupo obtuvo la mediana total más baja (17, IQR 14-22) y presentó con mayor frecuencia fallas en los ítems individuales, excepto en la copia del cubo, la resta consecutiva y el dominio de orientación. En la prueba de evaluación de recuerdo diferido se observó una tendencia al aumento de fallas en la medida en que se incrementa la edad. Los valores cero (0) indican que no se presentaron fallos en esos ítems.

En general, el grupo con mejor desempeño en la prueba del índice dinámico de la marcha fue el más joven, con un puntaje de 22 (22-23) y el de peor desempeño fue el de los pacientes de entre 67 y 75 años, con un puntaje de 20 (14.5-21), aún por debajo del grupo de edad más avanzada. Al comparar los ítems individuales, la frecuencia más alta de fallas en la marcha con giro de la cabeza vertical (80%) se observó entre los 40 y 59 años; entre los 60 y 66 años

Identificación de marcadores clínicos, cognitivos y motores en pacientes con enfermedad de Parkinson en estadios tempranos: evaluación clínica complementada con un dispositivo de análisis del movimiento

la frecuencia más alta de fallas en la marcha sobre obstáculos (50%); y entre los 67 y 75 años la tasa más alta de errores en las pruebas de marcha con giro de la cabeza horizontal (87.50%), marcha con giro de 180 grados (62.5%) y desplazamiento en escaleras (75%). No se observaron puntajes comparativos altos en el grupo ente 76 y 88 años (ver TABLAS 14 y 15).

Tabla 14. Frecuencia de errores en el desempeño del test de MoCA / edad

Dominio	Prueba	40-59 (n=5)	60-66 (n=6)	67-75 (n=8)	76-88 (n=6)
Visuoespacial / ejecutivo	TMT B	3 (60%)	1 (16.7%)	5 (62.5%)	4 (66.67%)
	Copia del cubo	1 (20%)	2 (33.3%)	4 (50%)	3 (50%)
	Test del reloj	1 (20%)	0	6 (75%)	5 (83.3%)
Información		1 (20%)	1 (16.7%)	2 (25%)	1 (16.7%)
Atención	Serie de números	3 (60%)	1 (16.7%)	4 (50%)	5 (83.3%)
	Ejecución continua	1 (20%)	2 (33.3%)	2 (25%)	3 (50%)
	Resta consecutiva	4 (80%)	2 (33.3%)	5 (62.5%)	3 (50%)
Lenguaje	Repetición de frases	0	0	3 (37.5%)	4 (66.7%)
	Fluidez fonológica	1 (20%)	1 (16.7%)	3 (37.5%)	4 (66.7%)
Abstracción		2 (40%)	3 (50%)	6 (75%)	6 (100%)
Recuerdo diferido		3 (60%)	4 (66.7%)	7 (87.5%)	6 (100%)
Orientación		1 (20%)	2 (33.3%)	4 (50%)	2 (33.3%)
Total: mediana (IQR)		24 (20-25)	26 (22-27)	19.5 (12-24.5)	17 (14-22)

Tabla 15. Frecuencia de puntajes alterados en el GDI / edad

Prueba	40-59 (n=5)	60-66 (n=6)	67-75 (n=8)	76-88 (n=6)	
Marcha	0	2 (33.3%)	3 (37.5%)	3 (50%)	
Marcha cambios de velocidad	0	2 (33.3%)	3 (37.5%)	2 (33.3%)	
Marcha con giro de cabeza horizontal	3 (60%)	5 (83.3%)	7 (87.5%)	3 (50%)	
Marcha con giro de cabeza vertical	4 (80%)	4 (66.7%)	6 (75%)	3 (50%)	
Marcha y giro de 180°	0	2 (33.3%)	5 (62.5%)	2 (33.3%)	
Pasos sobre obstáculo	0	3 (50%)	3 (37.5%)	2 (33.3%)	
Pasos alrededor de obstáculos	0	2 (33.33%)	4 (50%)	3 (50%)	
Escaleras	1(20%)	4 (66.67%)	6 (75%)	3 (50%)	
Total: mediana (IQR)		22 (22-23)	20.5 (19-21)	20 (14.5-21)	21.5 (12-24)

La investigación

Al comparar los resultados por grupo de edad se encontró una mayor proporción de fallas en el TMT-B de los pacientes en comparación con los controles para todos los grupos de edad. La frecuencia de errores en la copia del cubo fue mayor en los pacientes en todos los grupos excepto en el de 67 a 75 años. En los grupos menores a 66 años los controles fallaron más que los pacientes en el test de reloj, tendencia que se invierte entre los 67 y 88 años, donde los pacientes presentaron una mayor frecuencia de fallas en la repetición de frases. En el dominio del lenguaje, en general, los pacientes presentaron más fallas en la fluidez fonológica en comparación con los controles.

En el dominio de atención, los pacientes presentaron mayores fallas en la serie de números, solos los grupos de 40 a 59 y 76 a 88 años mostraron diferencias relevantes en el ítem de ejecución continua, con peores desempeños en el grupo pacientes. No se encontraron diferencias relevantes en el test de MoCA para las fallas en los dominios de identificación, orientación, abstracción y recuerdo diferido, en las últimas dos pruebas, el porcentaje de fallas fue alto para ambos grupos, sin importar el grupo de edad.

Los resultados del índice dinámico de la marcha muestran un incremento de las fallas en la ejecución de la marcha sobre el nivel del suelo en la medida en que aumenta la edad. Y aunque esto es válido para ambos grupos, el desempeño siempre fue menor en el grupo de pacientes. Una tendencia similar se observó en la marcha con cambios en la velocidad.

Sin importar el grupo de edad, en las pruebas de marcha con giro de la cabeza se observó una mayor tasa de fallas en los pacientes, y en los grupos de pacientes de 60 a 88 años se observó una mayor frecuencia de fallas para las pruebas de marcha con giro, marcha sobre y alrededor de obstáculos; el puntaje del índice dinámico de la marcha fue menor en los pacientes, excepto en el grupo de mayor edad.

Características de las variables espaciotemporales de la marcha (miembros inferiores)

Los resultados generales de la variable velocidad en la comparación de los tobillos entre los subtipos motores muestran: para el izquierdo, una mediana de 0.91 (IQR 0.82–1.07) para pacientes del subtipo TD y 0.81 para pacientes con el subtipo PIGD (IQR 0.57-0.87); para el derecho, 0.91 para TD (IQR 0.85-1.02) y 0.86 para PIGD (IQR 0.56-0.91). Los resultados para ambos tobillos no presentan diferencias estadísticamente significativas, lo que justifica el manejo

Identificación de marcadores clínicos, cognitivos y motores en pacientes con enfermedad de Parkinson en estadios tempranos: evaluación clínica complementada con un dispositivo de análisis del movimiento

de la información de los pacientes como un grupo homogéneo en relación con los subtipos motores (TABLA 16).

Los valores obtenidos para la velocidad de acuerdo con el grupo de edad permiten apreciar una diferencia en el tobillo izquierdo en pacientes entre 40 y 59 años, con una mediana más baja (0.89) que la de los sujetos control (1.07), con $p=0.051$, que permite considerarla casi significativa. Adicionalmente, el grupo entre 60 y 66 años obtuvo diferencias en el tobillo izquierdo (pacientes 0.77, controles 1.08) y tobillo derecho (pacientes 0.85 vs controles 1.05), con $p=0.002$ y $p=0.04$, respectivamente, ambos significativos para ambas extremidades (TABLA 17).

Se realizaron análisis según la asimetría clínica (de predominancia de la enfermedad) entre los grupos tomando en cuenta los análisis entre las extremidades derecha, izquierda o ambas, en el caso del grupo asimétrico. Los valores llamativos se obtuvieron en el grupo de pacientes con asimetría izquierda (en comparación con el grupo de control), en las velocidades de la izquierda ($p=0.004$) y de la derecha ($p=0.04$), mientras que para el grupo de asimetría derecha y para el de simétricos no se obtuvieron valores estadísticamente significativos (TABLA 18).

Tabla 16. Velocidad de marcha obtenida con e-Motion / subtipo motor de EP

	Tobillo izquierdo			Tobillo derecho		
	TD	PDIG	p	TD	PDIG	p
Velocidad	0.91 (IQR 0.82-1.07)	0.81 (IQR 0.57-0.87)	0.08	0.91 (IQR 0.85-1.02)	0.86 (IQR 0.56-0.91)	0.16

Tabla 17. Velocidad de la marcha obtenida con e-Motion / edad

		40 - 59 años	60 - 66 años	67 - 75 años	76 - 88 años
Tobillo izquierdo	Pacientes	0.89	0.77	0.84	0.94
	Controles	1.07	1.08	1.12	1.12
	p	0.051	0.002	0.12	0.74
Tobillo derecho	Pacientes	0.89	0.85	0.86	0.89
	Controles	0.90	1.05	0.91	0.85
	p	0.59	0.04	0.22	0.87

Tabla 18. Velocidad de la marcha obtenida con e-Motion / asimetría clínica

Grupo PD		Velocidad izquierda	Velocidad derecha
Izquierdo	Pacientes (n=17)	0.86 (IQR 0.57-0.97)	0.86 (IQR 0.56-0.9)
	Controles (n=17)	1.0 (IQR 0.92-1.2)	0.94 (IQR 0.88-0.99)
	p	0.004	0.04
Derecho	Pacientes (n=11)	0.82 (IQR 0.77-0.92)	0.91 (IQR 0.78-0.94)
	Controles (n=11)	0.88 (IQR 0.84-1.3)	0.89 (IQR 0.8-0.9)
	p	0.05	0.69
Simétrico	Pacientes (n=2)	0.89 (IQR 0.75-1.04)	0.85 (IQR 0.82-0.88)
	Controles (n=2)	1.2 (IQR 1.06-1.41)	1.05 (IQR 0.96-1.15)
	p	0.12	0.12

Características de las variables espaciotemporales de la marcha (miembros superiores)

Comparado con el grupo control, el de pacientes mostró, como se puede apreciar en la TABLA 19) reducciones significativas en la magnitud del balanceo (izquierda, $p=0.002$; derecha, $p=0.006$) y en la velocidad de balanceo de los brazos (izquierda, $p=0.002$; derecha, $p=0.004$), y una ASA significativamente mayor ($p < 0.001$).

Tabla 19. Variables del balanceo de brazos medidas con e-Motion

Muñeca	Variable	Magnitud del balanceo (m)	Tiempo de balanceo (s)	Velocidad del balanceo (m/s)	Coefficiente de asimetría
Izquierda	Pacientes	0.16 (IQR 0.08-0.2)	0.99 (IQR 0.93-1.12)	0.16 (IQR 0.08-0.2)	0.16 (IQR 0.09-0.23)
	Controles	0.26 (IQR 0.17-0.33)	1.09 (IQR 0.94-1.15)	0.25 (IQR 0.18-0.29)	0.063 (IQR 0.03-0.08)
	p	0.002	0.17	0.002	0.000
Derecha	Pacientes	0.16 (IQR 0.09-0.24)	0.98 (IQR 0.90-1.03)	0.14 (IQR 0.09-0.21)	0.16 (IQR 0.09-0.23)
	Controles	0.26 (IQR 0.20-0.34)	1.05 (IQR 0.96-1.12)	0.26 (IQR 0.18-0.31)	0.063 (IQR 0.03-0.08)
	p	0.006	0.17	0.004	0.000

Como se puede notar en la TABLA 20, en el análisis de estratificación por edad se encontraron diferencias significativas para la ASA en el grupo de entre 40 y 59 años ($p= 0.001$). El mayor porcentaje se presentó en los pacientes en estadio I de H&Y (60%) y una duración más corta de la enfermedad.

Identificación de marcadores clínicos, cognitivos y motores en pacientes con enfermedad de Parkinson en estadios tempranos: evaluación clínica complementada con un dispositivo de análisis del movimiento

En el grupo de 60 a 66 años se encontraron diferencias significativas para la magnitud del balanceo de brazos de manera bilateral (izquierda, $p=0.037$; derecha, $p=0.001$) y la velocidad del balanceo del brazo derecho ($p=0.01$); las diferencias en la velocidad del brazo izquierdo casi alcanzaron significancia estadística ($p=0.054$). En los grupos de 67 a 75 y 76 a 88 años no se encontraron diferencias significativas.

Tabla 20. Variables del balanceo de brazos medidas con e-Motion / edad

	Variable	Magnitud del balanceo (m)		Tiempo de balanceo (s)		Velocidad del balanceo (m/s)		Coeficiente de asimetría
		Izq.	Der.	Izq.	Der.	Izq.	Der.	
40 - 59 (n=10)	Pacientes	0.17	0.19	1.01	0.99	0.17	0.19	0.23
	Controles	0.30	0.25	1.04	1.10	0.27	0.24	0.04
	p	0.14	0.36	0.46	0.58	0.14	0.36	0.001
60 - 66 (n=12)	Pacientes	0.07	0.14	0.98	0.99	0.07	0.14	0.18
	Controles	0.24	0.32	1.14	1.03	0.24	0.31	0.07
	p	0.037	0.001	0.07	0.74	0.05	0.01	0.26
67 - 75 (n=16)	Pacientes	0.19	0.17	1.01	0.99	0.18	0.16	0.12
	Controles	0.25	0.23	1.08	1.05	0.27	0.24	0.07
	p	0.247	0.354	0.72	0.72	0.20	0.34	0.16
76 - 88 (n=12)	Pacientes	0.12	0.19	1.00	0.97	0.13	0.18	0.16
	Controles	0.26	0.27	1.07	1.04	0.21	0.24	0.06
	p	0.336	0.336	1.00	0.26	0.33	0.26	0.05

Para el análisis por asimetría clínica se comparó el lado más afectado de los pacientes con el mismo lado de los participantes del grupo control (TABLA 21). En el grupo de pacientes de predominio izquierdo se encontraron diferencias significativas en la magnitud, la velocidad y la ASA del balanceo del brazo izquierdo; en el grupo de pacientes de predominio derecho se encontraron diferencias significativas en la magnitud, la velocidad y la ASA del brazo derecho; no se comparó el grupo simétrico debido limitado tamaño de la muestra. Los resultados de comparar la extremidad más afectada detectada por el sistema de captura y la identificada por los puntajes de la MDS-UPDRS parte III muestran que el dispositivo de análisis del movimiento reconoció de manera correcta el lado más afectado en el 80% de los pacientes.

La investigación

Tabla 21. Variables del balanceo de brazos medidas por e-Motion / asimetría clínica

Asimetría clínica	Variable	Magnitud del balanceo (m)		Tiempo de balanceo (s)		Velocidad del balanceo (m/s)		Coeficiente de asimetría
		Izq.	Der.	Izq.	Der.	Izq.	Der.	
Izquierda (n=26)	Pacientes	0.10	0.21	0.93	0.991	0.10	0.19	0.16
	Controles	0.26	0.24	1.08	1.05	0.23	0.26	0.06
	p	0.001	0.42	0.06	0.85	0.001	0.29	0.01
Derecha (n=22)	Pacientes	0.20	0.11	1.07	0.96	0.19	0.12	0.25
	Controles	0.27	0.25	1.12	1.04	0.26	0.23	8
	p	0.32	0.01	0.87	0.06	0.49	0.02	0.002

Modelos logísticos

En el análisis bivariado se consideró que, tanto la edad, como las cuatro variables independientes medidas por los instrumentos clínicos, tenían algún grado de asociación con la variable dependiente (EP), por lo tanto, se tuvieron en cuenta para el proceso de selección de variables. Las variables fueron: puntuación total de los instrumentos clínicos (test de MoCA y GDI), velocidad de la extremidad Izquierda y coeficiente de asimetría del balanceo de brazos (ASA). Se calcularon los OR y sus intervalos de confianza para la interpretación, y los resultados indicaron asociaciones entre la EP y la velocidad izquierda (OR 0.0100, $p=0.0033$), la variable ASA (OR 286015.3 $p=0.0007$) y GDI total (OR 0.7009, $p=0.0049$); en cambio, no se encontró asociación con la puntuación total del test de MoCA (OR 0.9453, $p=0.3655$) o con la edad (OR 1.0009, $p=0.976$) (TABLA 22).

Tabla 22. Modelo de regresión logística con las variables clínicas, la velocidad y el coeficiente de asimetría de las extremidades superiores durante la marcha

Variable	Pacientes	Controles	p	OR	INF	SUP
Edad	67.68 ± 9.58	67.76 ± 9.12	0.976	1.000951	0.9422424	1.063319
Velocidad Izquierda	0.97 (0.86-1.14)	0.86 (0.75-0.97)	0.0033	0.0100958	0.0003895	0.2616993
ASA	0.063 (0.035-0.087)	0.164 (0.09-0.236)	0.0007	286015.3	79.448	1.03E+09
MoCA Total	21.92 ± 2.9	20.68 ± 6.13	0.3655	0.9453211	0.8381024	1.066.256
GDI Total	23 (21-24)	21 (19-23)	0.0049	0.7009676	0.5290637	0.9287265

Identificación de marcadores clínicos, cognitivos y motores en pacientes con enfermedad de Parkinson en estadios tempranos: evaluación clínica complementada con un dispositivo de análisis del movimiento

Tomando como criterio el valor de $p \leq 0.05$ en la selección de variables, se obtuvo el mejor modelo, el cual quedó conformado por el coeficiente de asimetría del balanceo de brazos (ASA) y el GDI total; se conservó la variable edad porque clínicamente arrojó resultados diferenciales en cuanto al compromiso temprano de las personas con EP. El cálculo de los OR y sus intervalos de confianza para la interpretación indican que el riesgo de tener EP es 2.62 veces mayor en sujetos con $ASA > 0.111$; en tanto, el GDI total sería un factor protector ($OR < 1$), de tal manera que a mayor puntaje en el GDI, menor riesgo de EP. La variable edad no presentó asociaciones significativas en el modelo, pues tiene un intervalo de confianza que incluye un $OR = 1$ (TABLA 23).

Tabla 23. Modelo logístico completo con ASA y GDI_total

Grupo	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	95% Conf. Interval
Edad	0.9724585	0.0437358	-0.62	0.535	0.8904073–1.062071
ASA	2.62e+0.7	1.41e+0.8	3.17	0.002	685.4937–1.00e+12
GDI_Total	0.5678602	0.1224164	-2.62	0.009	0.3721721 - 0.8664412
_cons	162231.2	1008282	1.93	0.054	0.8314461–3.17e+10

Para evaluar el modelo ajustado se realizó el test de Hosmer y Lemeshow, de él se obtuvo un valor chi cuadrado de 7.22 y una significancia de 0.5130, lo que permite concluir que el modelo final presenta un buen ajuste y que las dos variables incluidas en él explican el compromiso temprano en personas con EP, lo que además es consistente con el principio de parsimonia del modelo. Se concluye entonces que el modelo elegido es adecuado y tiene buen ajuste.

Para establecer el grado de acierto del modelo, se evaluó el porcentaje de aciertos al evento por parte de él, en comparación con los casos presentados. Se observó 80% de clasificación correcta global, con una sensibilidad del 76% en la identificación de personas con enfermedad de Parkinson con compromiso temprano, y una especificidad de 84% para identificar verdaderos pacientes con EP. El área bajo la curva (FIGURA 17) fue de 0.90.

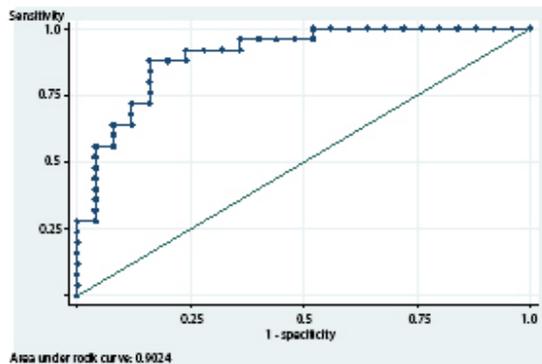


Figura 17. ROC modelo logístico completo

Discusión

Para efectos de un adecuado análisis de los resultados se discute cada uno de ellos en función de la literatura revisada.

Diferencias en la cognición entre pacientes y controles

La evaluación de los cambios cognitivos en los estadios tempranos de la enfermedad es un punto importante pues permite monitorear la progresión del deterioro de las funciones mentales y la relación que éste puede tener en función de otros síntomas motores. Igualmente, un aspecto esencial en el manejo de pacientes con enfermedades crónicas, como la EP, es el seguimiento de los efectos de la medicación en los estadios avanzados de la enfermedad, lo que posibilita la modificación al tratamiento o la búsqueda de nuevas opciones de manejo. Los resultados generales del test de MoCA son acordes con lo planteado por Pedersen et al., [204] quienes encontraron que el 20.3% de los pacientes en estadios I y II cumplían con criterios de DCL-EP. También se ha reportado una incidencia de DCL en pacientes con EP entre 19-38 %, lo que puede afectar las actividades diarias, las actividades de auto-cuidado, la conducción y la interacción social [205].

Puntuaciones de cognición global: test de MoCA

Los resultados en este test sugieren que, tanto los pacientes (22 IQR 19-23), como los controles (22.5 IQR 21-24), presentan deterioro cognitivo leve. El diagnóstico de DCL implica la presencia de una queja subjetiva de una o más habilidades cognitivas y el deterioro de una o más habilidades cognitivas

Discusión

(medido por instrumentos neuropsicológicos), no obstante, un adecuado nivel de funcionalidad y una ausencia de demencia [206].

La disfunción cognitiva es frecuente en pacientes con EP y es relevante porque limita la calidad de vida, incrementa la carga de la enfermedad y está relacionada con el pronóstico. Así, para lograr un manejo óptimo de los pacientes con EP, la detección temprana de los déficits cognitivos es muy importante, no obstante, si bien el test de MoCA ha sido recomendado como instrumento de tamizaje, también se ha planteado que el puntaje total no está basado en el poder discriminativo de cada una de las subpruebas de forma individual, lo cual podría no ser necesariamente muy sensible para pacientes con EP [207].

En este orden de ideas, el aspecto más importante en este tipo de evaluación de la cognición global en el contexto de la atención primaria consiste en diferenciar qué tipo de dominios presentan mayor dificultad con el objetivo de caracterizar, en un nivel inicial, el perfil cognitivo de las personas con EP. Aunque se ha planteado que es importante diferenciar los cambios que se presentan en las habilidades funcionales de aquellos que ocurren en las actividades diarias en los pacientes con DCL, esta diferenciación resulta difícil. Lo anterior podría explicar por qué los resultados del test de MoCA no arrojaron diferencias significativas al comparar la puntuación total en los grupos de pacientes y controles ($p=0.39$). Numerosos estudios que se han realizado con el fin de establecer el tipo de compromiso cognitivo en la EP han planteado que los pacientes con EP pueden desarrollar demencia en relación con el progreso de la enfermedad y que las alteraciones cognitivas se correlacionan con la gravedad de los síntomas motores [73]. De esta forma, los pacientes en estadios inicial (Braak 1-2) no presentan quejas subjetivas y objetivas, mientras que los pacientes en estadios finales (Braak 5-6) presentan alteraciones cognitivas importantes que alteran su funcionalidad, lo que sugiere que la probabilidad de desarrollar demencia se incrementa con los cambios neuropatológicos que caracterizan la progresión de la enfermedad [208].

Las puntuaciones totales del test de MoCA en los grupos de entre 67 y 88 años indican un compromiso en otros dominios, como el lenguaje específicamente, en las pruebas de repetición de frases y fluidez verbal fonológica. La mayoría de los errores cometidos en la prueba de repetición estaba asociada más con un déficit en el mantenimiento de la información en la memoria de trabajo, que con un problema de lenguaje como tal (déficit ejecutivo). Estos resultados

son acordes con los planteamientos que indican que en estadios tempranos de la EP, las personas presentan un perfil predominantemente frontal, con alteraciones no amnésicas y con déficits ejecutivos [73].

En estadios tempranos, la alteración cognitiva está caracterizada por cambios sutiles que no son generalmente detectados por el paciente o el profesional tratante. Las puntuaciones en memoria de todos los grupos de edad de los pacientes, para la frecuencia de errores en el recuerdo diferido (espontáneo), son homogéneas, pues todos fracasan en este dominio (40 a 59 años con 60% de errores, 60 a 66 años con 66.67%, 67 a 75 años con 87.5% y 76 a 88 años con 100% de errores). Igualmente, los resultados en el grupo de controles también tienen mayor frecuencia de errores en el dominio de recuerdo diferido, lo que indica que, en este caso, no sería un dominio que pudiese diferenciar el déficit cognitivo entre grupos y que probablemente podría estar influenciado por otras variables, como la edad. Estos resultados estarían en la misma línea de los resultados del estudio de Muslimovic et al. quienes sugieren que la mayoría de pacientes tuvo pobres desempeños en tareas ejecutivas, el 50% tenía además déficits visuoespaciales y el 45% tenía problemas de memoria [72].

Dominios del test de MoCA: errores en el TMT B

Dado que se debería analizar la puntuación de cada una de las subpruebas para incrementar la utilidad diagnóstica, se realizaron análisis de la frecuencia de errores en todas las subpruebas, sin embargo, en el dominio visuoespacial/ejecutivo fue el TMT B el que reflejó mayor frecuencia de errores en el desempeño de los pacientes frente al de los controles ($p=0.01$). Estos hallazgos son consistentes con los de Fengler et al., quienes basados en los análisis de cada una de las subpruebas encontraron que la modificación de la puntuación total del test de MoCA para pacientes con EP obtuvo mayor precisión diagnóstica en las subpruebas del TMT B y en la copia de Reloj [207].

La ejecución del TMT parte B requiere flexibilidad mental, inhibición de respuesta y la ejecución de una tarea dual cognitiva-motora [209]. La alteración de esta subprueba en el grupo de pacientes sugiere que estos sujetos exhiben déficits ejecutivos que pueden ser captados por instrumentos de tamizaje para la cognición global, como el test de MoCA, incluso en estadios tempranos de la enfermedad. Estos resultados están en la misma línea de otros autores quienes han aportado evidencia de la heterogeneidad de los subtipos cognitivos, así

Discusión

como las diferentes tasas de progresión, lo que sugiere la existencia de una hipótesis dual: por una parte, el subtipo fronto-estriatal, denominado ejecutivo, especialmente asociado con la depleción dopaminérgica y el genotipo COMT, el cual no es necesariamente un perfil de progresión a demencia; por otra un perfil de disfunción cortical posterior con déficits en el lenguaje, la fluidez verbal semántica y la orientación visuoespacial y la copia de figuras, subtipo que se asocia con un perfil similar al relacionado con la patología de la EA, se le relaciona con circuitos no dopaminérgicos y con el genotipo de la apolipoproteína épsilon 4 (ApoE4) [77]. En este orden de ideas, la hipótesis dual establece que hay pacientes que pueden presentar un perfil cortical posterior tipo EA, el cual propicia una tasa de progresión más rápida hacia una demencia [102].

Esta tipificación podría asociarse con algunos resultados de pacientes que, aún en estadios tempranos, presentan perfiles de compromiso cortical, como por ejemplo aquellos que fallan en subpruebas de denominación y lenguaje o incluso en la tarea de recuperación de información de forma espontánea. Aunque se ha considerado que el perfil clínico es predominantemente no amnésico [210] hay perfiles heterogéneos que pueden ser amnésicos o pueden afectar un solo dominio, no obstante, los resultados son apenas una hipótesis en la medida en que el test de MoCA es un instrumento de tamizaje que podría sugerir déficits, los cuales necesitan de una valoración neuropsicológica exhaustiva de nivel II para ser corroborados [79].

Los resultados en el dominio ejecutivo y de atención por grupo de edad: en los de 40 a 59, 67 a 75 y 76 a 88 años, en tareas como el TMT B; en los de 40 a 59 años y de 76 a 88 años, en series de números (dígitos directos e indirectos) y la resta consecutiva; en los de 40 a 59 años y de 67 a 75 años, podrían ser explicados por la carga y progresión de la enfermedad. En este caso, los pacientes entre 67 y 88 años presentaron una mayor duración de enfermedad, lo que podría relacionarse con una mayor alteración cognitiva. Numerosas investigaciones han profundizado el déficit ejecutivo en estos pacientes y han asociado estas alteraciones con la pérdida de dopamina en el estriado, lo que puede afectar las proyecciones al lóbulo frontal y generar una disrupción en la red entre los núcleos de la base, el tálamo y la neocorteza. El funcionamiento ejecutivo, que entre otras pruebas se evalúa con el TMT B, se ha correlacionado con el volumen de la sustancia gris en el núcleo caudado bilateral, el giro temporal medio bilateral, el precúneo y el cerebelo [211].

Igualmente, la severidad de los déficits ejecutivos se impacta por la progresión de la EP pues el dominio ejecutivo suele referirse a un amplio espectro de funciones cognitivas que se asocian con otras estructuras que no pertenecen al circuito fronto-estriatal, como por ejemplo, los lóbulos temporales.

Dominios del test de MoCA: errores en la fluidez verbal fonológica

Los análisis entre grupos corroboran otro error frecuente, la disminución en la fluidez verbal fonológica ($p=0.01$), que es considerada como un déficit ejecutivo. Este tipo de pruebas requieren un tiempo específico para generar palabras cuya búsqueda debe cumplir con unos criterios específicos (generalmente, no deben ser palabras derivadas, nombres propios y lugares), y se consideran medidas de la flexibilidad cognitiva y de la estrategia de búsqueda. Los hallazgos en esta investigación se relacionan con estudios recientes que han reportado diferencias entre pacientes con y sin DCL-EP en tareas como la fluidez verbal fonológica, pero no en las de categorías semánticas [212], y hallazgos similares en los test de fluidez verbal fonológica [213].

La frecuencia de errores en estas tareas soporta la idea de que el TMT B y la fluidez verbal fonológica dependen de redes de atención ejecutiva. En este orden de ideas, si se tienen en cuenta los déficits ejecutivos en el grupo pacientes se podría pensar en una perspectiva interesante que ha sido planteada por Barbosa et al. [93] quienes reportaron una fuerte correlación entre el desempeño de pacientes con EP en el TMT B y los test de fluidez verbal fonológica y manifestaron que una ejecución dual es importante para ambas tareas pues los componentes motores del trazado en el TMT B y la fluidez verbal podrían competir en las fuentes relacionadas con el componente cognitivo: seguir la secuencia en el TMT B y recordar palabras en la fluidez verbal. En este orden de ideas, las tareas de fluidez verbal demandan: coordinación motora, velocidad, inhibición de palabras y flexibilidad mental para la selección de palabras. Otros investigadores han demostrado que la fluidez verbal fonológica en pacientes con EP en estadios tempranos está asociada con el volumen de la sustancia nigra [213].

Aunque se ha clasificado de forma exhaustiva el tipo de compromiso que presenta el paciente con EP, poco se ha comprendido la fisiopatología que subyace a este tipo de deterioro. Los déficits se han relacionado predominantemente con circuitos dopaminérgicos y colinérgicos que interactúan e impactan

Discusión

selectivamente en diferentes funciones cognitivas y generan perfiles clínicos heterogéneos [168]. La detección de factores de riesgo en estadios tempranos de la enfermedad es uno de los puntos más importantes para optimizar el manejo clínico y para progresar en el desarrollo de nuevas opciones terapéuticas.

Diferencias en el balance: alteración en la estabilidad postural dinámica

Se ha descrito que los pacientes con EP presentan déficits ejecutivos que pueden afectar los mecanismos de integración sensorial y el planeamiento motor requeridos para mantener el balance durante tareas dinámicas como la caminata [214]. Los resultados en tareas como el GDI sugieren que pacientes en estadios tempranos muestran un perfil de alteraciones en tareas que requieren de ajustes posturales y de estabilidad, como son los giros de 180 grados ($p=0.047$) y el ascenso-descenso de escaleras ($p=0.04$), y en los ítems de marcha con giro de la cabeza horizontal ($p=0.01$) y giro de la cabeza vertical ($p<0.001$) que se asocian con los sistemas de coordinación entre las entradas sensoriales y la ejecución de tareas motoras simples, como caminar. Estos hallazgos son consistentes con otros investigadores [215], quienes plantean que en estadios tempranos de la enfermedad se presentan síntomas como la inestabilidad postural y una disociación entre el tronco y los movimientos de los brazos durante la marcha. Igualmente, ante la demanda funcional (girar la cabeza, frenar súbitamente y girar) los pacientes disminuyeron la velocidad al caminar durante la prueba, lo que genera un factor de inestabilidad que promueve la necesidad de parar para realizar el ajuste postural necesario para continuar caminando, probablemente garantizando la interconexión de los sistemas visual, vestibular y postural para la correcta retroalimentación, con la adaptación a los continuos cambios propuestos .

Diferencias en el balance: alteración en los mecanismos de integración sensorial

Los análisis intragrupo estratificados por edad demuestran que los pacientes con mayores dificultades para realizar ajustes posturales son los del grupo de 40 a 59 años (tres pacientes en giro horizontal y cuatro en vertical), 60 a 66 años (cinco pacientes en giro horizontal y cuatro en vertical) y 67 a 75 años (siete pacientes en giro horizontal y seis en vertical). Esto es llamativo pues los pacientes de menor edad presentan puntuaciones de la MDS-UPDRS bajas y

Identificación de marcadores clínicos, cognitivos y motores en pacientes con enfermedad de Parkinson en estadios tempranos: evaluación clínica complementada con un dispositivo de análisis del movimiento

puntuaciones aceptables para los años de enfermedad (1 IQR 0-2) en el GDI (total) y en el FOGQ. Estos resultados son acordes con estudios transversales que han reportado cómo los pacientes en estadios tempranos presentan un compromiso subclínico de postura dinámica, lo que se considera un factor de riesgo para las caídas y el mayor predictor de la velocidad de la marcha [10, 13]; asimismo, son más proclives a disminuir la velocidad y a acortar la longitud de los pasos debido a demandas dadas en tareas simples. Caminar por un corredor es una tarea sencilla que está controlada por los circuitos de los núcleos de la base, y ellos están afectados en estos pacientes. Las demandas cambiantes, como por ejemplo girar la cabeza horizontal o vertical o girar 180° sobre su propio eje, deben ser identificadas o procesadas por las entradas sensoriales, los cuales ajustan el centro de gravedad para responder con la demanda planteada. En este sentido, cuando hay déficits en la interpretación y la integración de estos sistemas sensoriales se precipitan las caídas [216]. Para los pacientes entre 60 y 75 años los resultados podrían explicarse además por las características clínicas, pues en este rango hay mayor presencia de pacientes en estadios II (seis y siete, respectivamente). De la misma manera, las puntuaciones en el grupo de 60 a 66 años en la MDS-UPDRS fue de 43 (SD 13.8) y en el FOGQ de 7.1 (SD5.2), lo que indica un mayor compromiso en la esfera motora y la presencia de alteraciones para la marcha, tales como episodios de titubeo y congelamiento, los que igualmente precipitan las caídas y generan miedo a caer.

Diferencias en el balance: alteración en las escaleras

Otro ítem que también evidenció déficits en los pacientes con EP fue el ascenso-descenso de escaleras ($p=0.04$). Se ha descrito que las limitaciones en este tipo de tareas es uno de los indicadores de discapacidad y declive funcional, considerado crítico para la pérdida de independencia. La prueba de ascenso-descenso de escaleras es una tarea de locomoción compleja para los adultos mayores pues demanda acción de varios sistemas que pueden estar deteriorados con la edad (e.g., somatosensorial y musculoesquelético [217]). El resultado del grupo pacientes sugiere que aún en estadios tempranos pueden evidenciarse discretas limitaciones en actividades tan básicas como el ascenso-descenso de escaleras. Las personas con EP pueden tener alteraciones en el balance dinámico que implican el ajuste del centro de masa ante tareas cambiantes, en especial en las escaleras, las cuales se asocian con la inestabilidad postural, y ella con la rigidez

Discusión

en el tronco [218]. Adicionalmente, fue evidente que los pacientes se sentían más seguros cuando se tomaban del pasamanos, lo cual podría asociarse con la mejoría del ritmo que se ha descrito cuando los pacientes con EP usan una baranda horizontal como una señal visual estática que puede ser efectiva para disminuir los síntomas motores que experimentan [219].

Los análisis intragrupo indican que la mayor dificultad para las escaleras la presentan los pacientes de entre 60 y 75 años, quienes tienen seis años de enfermedad, puntuaciones en la MDS-UPDRS y presencia de episodios de congelamiento (FOGQ). En el grupo de 67 a 75 años esta diferencia estaría en función del género, pues hay una mayor presencia de mujeres (cinco, 62.5%); se ha reportado que en tareas como GDI el ítem de escaleras es sensible para detectar diferencias entre hombres y mujeres, pues ellas muestran mayor necesidad de usar la baranda horizontal para el ascenso-descenso de escaleras [220]. Tal como se observó en el desempeño de pacientes en el GDI en el ítem 1 de marcha, estos requieren más tiempo y más pasos para girar [170]. Estos resultados tienen relación con los de otros investigadores [159], quienes sugieren una relación entre síntomas motores, alteraciones de la marcha y AVD en pacientes con EP, con episodios de congelamiento, inestabilidad postural, hipocinesias en la marcha durante los giros y en la caminata en línea recta, como las principales alteraciones de la marcha asociadas con una actividad limitada.

Relación entre balance y cognición

Las alteraciones en el control postural y la variabilidad también pueden evidenciarse en pacientes con EP sin deterioro demencial. Este tipo de control es un componente esencial de la marcha y del dominio del paso, pues hay una estrecha implicación de las redes corticales usadas para mantener el control en la postura por la activación de redes de atención ejecutiva [176]. En el caso del grupo pacientes, los resultados indican un DCL-EP y unos déficits importantes en el dominio del balance dinámico, aunque ellos no tengan una queja establecida sobre dificultades en la autonomía funcional. Se ha planteado que esta relación puede estar exacerbada por los episodios de congelamiento, ya que hay un subgrupo de pacientes que tienen un peor desempeño en tareas de habilidades visuoespaciales, comparados con aquellos que no los han tenido, lo que podría estar relacionado con un decremento en la sustancia gris en las áreas corticales posteriores [177]. Igualmente, hay estudios transversales de

asociación entre marcha y cognición en pacientes en estadios iniciales de la EP que han demostrado que la disminución en la estabilidad de la marcha tiene una fuerte correlación con un declive en la habilidad visuoespacial [59]. Un menor desempeño en tareas de atención sostenida se asocia con una disminución en la velocidad [172], mientras que pacientes con mejores desempeños en tareas de atención se asocian con el dominio de paso, un mejor control postural y una mejor memoria operativa [173].

Diferencias en la marcha: velocidad en estadios tempranos

La variable velocidad ha sido la más usada para establecer diferencias entre sujetos normales y pacientes con enfermedades neurodegenerativas, incluyendo la EP. En este caso, se seleccionó esta variable debido a que uno de los síntomas cardinales de la EP es la bradicinesia (la lentificación global del movimiento). Las habilidades para caminar, mantener los balances (dinámico y estático) y realizar las transferencias motoras (como levantarse de una silla), se consideran críticas para lograr una movilidad funcional.

Los resultados indican que la velocidad fue una de las variables que permitió diferenciar entre pacientes y controles al hacer los análisis estratificados por edad y por asimetría clínica. Aunque en este caso, la velocidad hace referencia a la integración del movimiento de las piernas y los brazos, se consideraron los miembros inferiores como los determinantes en el desplazamiento.

Los análisis de la velocidad global estratificados por edad arrojaron diferencias significativas en el grupo de 60 a 66 años en ambas extremidades. Estos hallazgos están de acuerdo con investigadores [221] que plantean que la velocidad está afectada por: los años de enfermedad, las puntuaciones altas en la MDS-UPDRS, la alteración en el balance dinámico (GDI) y la presencia de episodios de congelamiento (FOGQ). Un punto importante a tener en cuenta es la edad, pues los resultados en los grupos de entre 67 y 88 años no arrojaron diferencias significativas. En relación con esto, se ha planteado que, si bien la velocidad es el aspecto más sensible para medir en población adulta –pues se considera un resultado del declive que se presenta con el envejecimiento–, también es importante tener en cuenta que la lentificación en la marcha puede estar asociada a diferentes factores, entre ellos algunos de riesgo, como la HTA y los cambios en la integridad cerebral relacionados con la edad [112]. De todas las características que se han usado para describir la marcha, la velocidad ha

Discusión

sido la más utilizada para evaluar, discriminar y predecir medidas a través del curso de la vida, puesto que posee unas fuertes propiedades clinimétricas [113].

El análisis por extremidad y asimetría clínica según el grupo de pacientes muestra resultados consistentes con el carácter asimétrico de la EP, pues se obtuvo una menor velocidad en el miembro inferior izquierdo ($p=0.000$), lo cual podría ser explicado, no solo en función de la bradicinesia, sino también en relación con la asimetría que caracteriza al inicio de la enfermedad (diecisiete izquierdos comparados con once derechos y dos simétricos).

Relación entre velocidad y cognición

Los resultados en velocidad, así como el perfil disejecutivo de los pacientes, está relacionado con otros hallazgos, donde la velocidad en la marcha ha demostrado mayor correlación con disminución en puntuaciones de función ejecutiva, así como la disfunción ejecutiva ha sido asociada con alteraciones en el dominio de paso en pacientes con EP, al compararlos con sujetos sanos [13,174]. Se asume que los pacientes en estadios tempranos presentan una pérdida de neuronas dopaminérgicas en la sustancia nigra, lo cual impacta las conexiones con la corteza prefrontal además de otros neurotransmisores, como la acetilcolina –que media procesos atencionales hacia la corteza prefrontal–, y han sido fuertemente asociados con la lentificación en la velocidad de la marcha [175]. En esta misma línea, esto podría relacionarse con estudios de seguimiento que han establecido cómo la velocidad es el factor principal en la correlación con la movilidad y las medidas de la cognición global, como la memoria, el funcionamiento ejecutivo y la velocidad de procesamiento [162]. El solo hecho de moverse hace que el sistema requiera de una serie de procesos cognitivos que se anticipan y adaptan al entorno, mientras que se mantiene un control postural y una coordinación motora [163].

La interdependencia entre movilidad y cognición puede ser más fuerte al tener en cuenta variables como la edad, de tal forma que la necesidad de monitorear los cambios en la esfera cognitiva es esencial para compensar los déficits asociados con el envejecimiento en el sistema sensoriomotor [165]. En este caso, al ajustar los resultados por edad no se obtuvieron diferencias significativas en la velocidad entre los sujetos mayores de 66 años, lo cual podría ser explicado por otros estudios que han establecido que la velocidad de la marcha decrece en función de la edad [222]. Adicionalmente, se han descrito cambios dependientes de la

edad que pueden estar relacionados con las alteraciones descritas en pacientes con EP [223], lo que podría dificultar el análisis de la marcha en el grupo de sujetos mayores de 66 años. En este orden de ideas, se podría considerar que una combinación de características clínicas, además de la marcha, podría tener una mayor especificidad en cuanto al establecimiento de factores predictores del deterioro cognitivo en pacientes con EP.

En los grupos de menores de 66 años, los hallazgos son acordes con otros investigadores [224], quienes han planteado que la marcha de pacientes con EP se caracteriza por un elevado tiempo en los ciclos de la marcha, una gran cantidad de pasos en una distancia corta y una longitud del paso más pequeña, lo que tiene relación con la lentificación en la marcha. La diferencia encontrada en el grupo de 60 a 66 años podría ser explicada por un valor extremo para este grupo que se caracterizaba por ser un paciente con subtipo PIGD, asimetría izquierda y catorce años de enfermedad. En este sentido, se ha descrito que las alteraciones de la marcha son más frecuentes en pacientes con subtipo PIGD, quienes presentan un mayor compromiso en la deambulación, lo cual se correlaciona con: la velocidad, la disminución de la velocidad en los giros, el incremento en la longitud del paso y el temor a las caídas [180], algo común en estos subtipos de la enfermedad, dada la pérdida del control postural. No obstante, es importante aclarar que no se encontraron diferencias significativas entre los subtipos motores por lo que se decidió continuar con los análisis entre pacientes comparados con controles.

Es también importante establecer que al considerar a la marcha como un indicador de deterioro cognitivo es probable que no se encuentren diferencias exclusivas en este dominio y que sea necesario complementar con instrumentos de valoración de la cognición, de tal forma que puedan caracterizar el cuadro de deterioro motor que puede presentar un sujeto mayor de 66 años [22].

Diferencias en la marcha: balanceo de los brazos

Existe una relación importante entre el balanceo de los brazos y dos variables de la marcha: la velocidad y la estabilidad. La disminución del balanceo de los brazos durante la marcha compromete la estabilidad, pues se ha visto que es importante para el balance en el momento angular del cuerpo y para la reducción del desplazamiento lateral del centro de masa [16]. Los resultados en los análisis de miembros superiores confirmaron que la cinemática del

Discusión

balanceo de los brazos difiere significativamente entre los pacientes y los controles: los pacientes con EP mueven sus brazos más lentamente, con mayor rigidez y de manera más asimétrica que los controles [18]; la bradicinesia global y la rigidez de sus extremidades limitan la movilidad de sus brazos, lo que muy probablemente reduce la magnitud y la velocidad de la muñeca durante los ciclos de balanceo durante la marcha. A pesar de esto, no se encontraron diferencias significativas en el tiempo empleado por cada muñeca para hacer un ciclo de balanceo de brazos, lo que se puede explicar con que las muñecas de los pacientes con EP viajan distancias más cortas y compensan así los movimientos más lentos de sus brazos. En este mismo sentido, los hallazgos son consistentes con estudios que plantean que los pacientes con EP presentan bradicinesia e hipometría relacionadas con la reducción de la velocidad y con la amplitud del movimiento, lo que afecta las variables de la marcha por la reducción en los grados de libertad del tronco y los movimientos de los brazos que se observan al considerar el patrón del movimiento como un bloque. Este patrón reduce la demanda de control de los segmentos superiores (cabeza, brazos y tronco), como un modelo de péndulo invertido, lo que incrementa la demanda del control del centro de masa [18].

Con relación a las diferencias entre las extremidades obtenidas en las variables espaciotemporales, es importante establecer que la EP tiene un comienzo asimétrico que es observable y valorado clínicamente en todos los pacientes en estadios tempranos. Este tipo de asimetría clínica esta igualmente relacionada con los patrones de marcha que se ven afectados con el envejecimiento, en especial en la EP, en la medida en que la coordinación bilateral de la locomoción es esencial para garantizar una movilidad eficiente [14]. Los resultados obtenidos en el grupo de pacientes demuestran una mayor frecuencia de asimetría clínica en el miembro inferior izquierdo, los hallazgos de la comparación entre los miembros inferiores fue el esperado. La asimetría clínica, entonces, estaría relacionada con el estadio de la enfermedad y con el lado del cuerpo donde se inician sus síntomas [225].

Diferencias en la marcha: asimetría en el balanceo de brazos

Un aspecto característico del grupo pacientes fue la asimetría en el balanceo de los brazos. Si bien ella ha sido descrita también en sujetos sanos, la asimetría puede ser mucho más grande en condiciones patológicas, como la EP [15,18].

Identificación de marcadores clínicos, cognitivos y motores en pacientes con enfermedad de Parkinson en estadios tempranos: evaluación clínica complementada con un dispositivo de análisis del movimiento

Al estratificar por edad, se encontró una diferencia significativa para la ASA en el grupo de entre 40 y 59 años ($p = 0.001$), la que podría estar relacionada con las características clínicas de este grupo, el cual tenía el mayor porcentaje de pacientes en estadio I de H&Y (60%) y una duración más corta de la enfermedad. No obstante, esta asimetría es particularmente difícil de evaluar, pues puede ser sutil y la edad puede provocar cierto grado de desbalance entre una extremidad y otra.

Los resultados confirmaron que la edad influyó en el movimiento de los brazos, especialmente porque no se obtuvieron diferencias entre los grupos de mayores de 66 años en las variables magnitud, velocidad y ASA. Llama la atención que en el grupo de 60 a 66 años se obtuvieron diferencias en la magnitud del balanceo de brazos de manera bilateral (izquierda, $p = 0.037$; derecha, $p = 0.001$) y la velocidad del balanceo del brazo derecho ($p = 0.01$), aunque las diferencias en la velocidad del brazo izquierdo casi alcanzaron significancia estadística ($p=0.054$). Este grupo tenía unas características clínicas importantes: puntuaciones altas en la MDS-UPDRS parte III (43 SD 13.8), queja de episodios de congelamiento en la semana anterior (7.1 SD 5.2) y una mediana de años de enfermedad de 6 (IQR 3-7). En este orden de ideas, la variable ASA podría ser un indicador de compromiso temprano que se asociaría con pocos años de enfermedad.

Según los resultados descritos, la ASA se puede utilizar para diferenciar entre pacientes y controles en etapas tempranas de la EP (I y II de H&Y) menores a 59 años. Podría pensarse que se observaron diferencias significativas en este grupo de edad porque la mayoría de los pacientes tenía una afectación motora asimétrica, no presentaba episodios de congelamiento y su balance dinámico estaba conservado (GDI), mientras que los controles no presentaban cambios significativos en la marcha asociados con el envejecimiento. Aunque algunos autores han propuesto que la asimetría clínica se mantiene a lo largo del curso de la EP [226], hay evidencia que sugiere que los pacientes con EP no pueden compensar estos cambios aumentando el balanceo del brazo menos afectado, por lo que su movimiento tiende a ser más simétrico a medida que la enfermedad progresa. Esto podría explicar por qué las diferencias en la asimetría fueron significativas solo en las etapas tempranas de la enfermedad, especialmente en pacientes con un diagnóstico reciente, como los del grupo de edad más joven (40-59 años).

Asimetría en el balanceo de los brazos y asimetría de inicio de la enfermedad

En los pacientes con enfermedad de Parkinson de predominio derecho que se encontraban entre los 60 y 66 años, la magnitud del balanceo del brazo y la velocidad de la muñeca derecha se redujeron significativamente. Aunque la velocidad de la muñeca izquierda no se redujo significativamente en los pacientes con EP de predominio izquierdo, ésta diferencia casi alcanzó significancia estadística ($p = 0.054$). Las diferencias marginales podrían explicarse por la distribución global de la asimetría clínica, teniendo en cuenta que la mayoría de pacientes presentaba un mayor compromiso motor del lado derecho. Aquellos sujetos con EP mayores de 67 años mostraron una ligera tendencia a la reducción en la magnitud y la velocidad del balanceo de los brazos en comparación con los controles, no obstante, estas diferencias no fueron significativas. La ausencia de significancia estadística en las comparaciones de este grupo de edad podría explicarse por la lentitud fisiológica de los movimientos de balanceo secundaria al proceso de envejecimiento, lo que ha sido planteado en estudios de coordinación entre las extremidades y su relación con la estabilidad dinámica [227].

Es importante identificar el lado más afectado del paciente para complementar el diagnóstico, poder realizar un adecuado seguimiento y evaluar objetivamente la efectividad clínica de la terapia dopaminérgica, pues la EP es asimétrica por naturaleza.

El dispositivo usado en este proyecto de investigación ha reportado recientemente la capacidad para diferenciar correctamente el lado más afectado, de acuerdo con los puntajes MDS-UPDRS Parte III, en veinte de veinticinco pacientes (80%). Para los cinco pacientes en los que los dos métodos no concuerdan, solo dos tuvieron diferencias mayores a dos puntos en los puntajes MDS-UPDRS para cada brazo. En cuanto a la variable corte_ASA se concluyó que fue capaz de diferenciar correctamente a los pacientes de los controles en el 78% de los casos, con una especificidad del 84% [196]. Los resultados de corte son similares a los descritos por Kuhtz-Buschbeck et al., [228], quienes reportaron además que la asimetría del balanceo de los brazos fue independiente de los miembros inferiores, aunque se veía afectada por los cambios en la velocidad de la marcha.

Evaluación clínica y utilidad de e-Motion: balance y asimetría en el balanceo de brazos

Con base en los hallazgos reportados acerca del desempeño en los test de cognición global y sobre la presencia de síntomas motores tempranos, como la alteración del balance dinámico y la disminución del balanceo de los brazos, se propuso la construcción de un modelo de evaluación clínica complementada con el sistema e-Motion para identificar pacientes en estadios tempranos. Se consideraron las variables GDI total y coeficiente de asimetría, las cuales fueron significativas y explicaban las diferencias entre los pacientes y los controles. El valor de corte para la variable coeficiente de asimetría para el sistema e-Motion fue de 0.11, con base en el punto de corte óptimo propuesto por Ospina et al., [196], el que indicaba el punto con el mayor número de pacientes clasificados correctamente. Sin embargo, al incluir la evaluación del balance dinámico con el GDI en este proyecto, el valor de sujetos clasificados correctamente fue de 82% con una especificidad de 84%, de tal forma que podría considerarse un apoyo en la detección temprana de la enfermedad y un complemento en el diagnóstico o seguimiento del tratamiento para toma de decisiones en el contexto de la consulta externa. Estos hallazgos son consistentes con otros estudios que establecen cómo la asimetría en el balanceo de los brazos se evidencia en estadios tempranos [18] y cómo la relación en el balanceo de los brazos podría afectar la estabilidad postural dinámica, especialmente en la prevención de caídas [229] y en la estabilidad de la marcha [230].

Conclusiones y recomendaciones

Conclusiones

La investigación tuvo como objetivo determinar los marcadores clínicos cognitivos y motores que caracterizan un compromiso temprano en pacientes con EP, una iniciativa útil en el manejo de la enfermedad pues permite definir el pronóstico, monitorear el tratamiento y apoyar la realización del diagnóstico de pacientes con EP en estadios tempranos. El proyecto está en la línea de las propuestas actuales sobre la medicina de precisión y usa tecnologías que apoyan la detección temprana y el seguimiento de los pacientes en cuanto a: la adherencia al tratamiento y la búsqueda de nuevas opciones de tratamiento o manejo quirúrgico, si es el caso [231].

Los hallazgos de este proyecto son consistentes con la literatura que indica que pacientes con EP exhiben un patrón de compromiso cognitivo sutil en los estadios tempranos, el cual se caracteriza por no ser detectado fácilmente por los instrumentos de cognición global que se hacen rutinariamente en el examen clínico. En este sentido, el análisis por ítems del test de MoCA y las subpruebas, como el TMT B y la fluidez verbal fonológica, fueron sensibles al déficit ejecutivo que presentan los pacientes. Estos resultados indican que la interpretación de las pruebas de tamizaje cognitivo debe tener en cuenta, no solo el puntaje total, sino también las fallas en los ítems individuales, puesto que podrían evidenciar alteraciones en dominios cognitivos diferenciales. Este tipo de análisis representa una línea de referencia para la exploración posterior mediante el uso de pruebas neuropsicológicas estandarizadas y adaptadas para pacientes con EP. Además, estos resultados permitirían realizar un seguimiento individualizado de los dominios que caracterizan la falla cognitiva del paciente, lo que posibilita proponer estrategias de rehabilitación más acertadas.

Conclusiones y recomendaciones

Por otro lado, el compromiso temprano de los sistemas de integración sensorial y motora que se ven implicados en el balance arrojó diferencias en las tareas de marcha con demandas funcionales (giros de cabeza horizontal y vertical, parada con giro y las escaleras), lo que indica que el balance dinámico debería ser evaluado como parte fundamental del examen clínico en estos pacientes, pues podría identificar factores de riesgo para caídas. Al mismo tiempo, la valoración de la frecuencia de episodios de congelamiento es un aspecto esencial en el pronóstico del paciente, puesto que está asociado con el miedo a caer, algo que genera un impacto importante en la calidad de vida.

Si bien los resultados de esta investigación están de acuerdo con la literatura en cuanto a la disminución de la velocidad en la marcha de los pacientes, el análisis por grupo de edad arrojó similitudes en los grupos mayores de 67 años, probablemente asociadas con otros factores de riesgo para la lentificación en la marcha, tales como la edad y el deterioro cognitivo leve. Uno de los aportes de este proyecto es la propuesta de complementar la evaluación clínica con el uso del dispositivo e-Motion, puesto que evidenció que la velocidad global en las extremidades inferiores fue diferente entre los grupos y que ella está en estrecha relación con la asimetría de la EP, lo que aporta mayor objetividad en la caracterización del perfil motor.

Al entender que a la comprensión del fenómeno de la marcha y la enfermedad, subyace una interrelación entre miembros superiores e inferiores, se analizaron los patrones de balanceo de los brazos entre los grupos, lo que demostró la existencia de una mayor asimetría en el balanceo de los pacientes, particularmente llamativa pues está en relación con la asimetría de la enfermedad. Además, en muchas ocasiones no se evidenció homogeneidad en el patrón de marcha entre los miembros superiores y los inferiores, lo que específicamente conlleva a pensar en el balanceo de los brazos como un indicador de compromiso temprano.

Teniendo en cuenta estos hallazgos –y como propósito final–, se propuso un modelo de evaluación que permite describir de forma objetiva el compromiso motor temprano. Como resultado, se consideró complementar el balance dinámico con el balanceo de los brazos, de tal forma que se evidenciaran los sutiles déficits de estas personas en estadios tempranos, los cuales no suelen ser fácilmente detectables pues no se reportan porque no impactan significativamente la marcha.

Identificación de marcadores clínicos, cognitivos y motores en pacientes con enfermedad de Parkinson en estadios tempranos: evaluación clínica complementada con un dispositivo de análisis del movimiento

Finalmente, los resultados indican que la implementación de dispositivos como el Kinect® y el sistema e-Motion dentro de la consulta clínica es útil para hacer objetivas las alteraciones motoras de los pacientes en estadios tempranos y para caracterizar un perfil de pronóstico teniendo en cuenta el balance dinámico, la existencia de episodios de congelamiento o la presencia de déficits cognitivos. En particular, este tipo de propuestas permiten una apertura en el campo de la salud al uso de dispositivos de bajo costo que permiten cuantificar y cualificar el perfil motor de las personas, de tal manera que sea posible hablar realmente de una medicina de precisión.

Recomendaciones

Dado que el principal objetivo de este proyecto fue identificar marcadores que caracterizaran el compromiso temprano de pacientes con EP a partir de marcadores clínicos cognitivos y motores, es importante establecer que no se consideraron los otros parámetros de la marcha ni las demás articulaciones del sistema e-Motion, pues se seleccionaron solo las de mayor utilidad en los estadios tempranos.

Asimismo, el tamaño de la muestra fue pequeño, lo que afectó la comparación entre los subtipos motores (predominio tembloroso y marcha e inestabilidad postural), porque no había suficientes pacientes en cada uno de los grupos; y se usaron valores de corte reportados en la literatura para la variable de corte del coeficiente de asimetría (ASA) para pacientes en estadios tempranos, por lo que es útil considerar realizar esta actividad con un tamaño de muestra mayor, que permita evaluar y confirmar estos hallazgos.

En cuanto a su desarrollo tecnológico, e-Motion es un sistema que requiere próximos avances en cuanto a la detección de algunos fenómenos de la marcha asociados con la enfermedad (festinación, congelamiento y rigidez, entre otros) así como la consecución de otras variables de la marcha que puedan usarse como marcadores de compromiso.

El gran aporte de la implementación de la tecnología en la salud es la construcción de una medicina de precisión que realmente pueda disminuir la variabilidad entre-observadores y la subjetividad de las medidas clínicas. En este sentido, se hace necesaria la búsqueda de nuevos dispositivos que permitan, no solo medir al paciente dentro del entorno del consultorio, sino también en

Conclusiones y recomendaciones

su cotidianidad, lo que aportaría una validez ecológica y una comparación de las mediciones para determinar la variabilidad intrasujeto.

En la línea de la investigación para determinar marcadores prodrómicos o preclínicos se requieren análisis de minería de datos a partir de las mediciones realizadas con los pacientes y controles, que permitan generar perfiles diferenciales entre la enfermedad y hacer posible la creación de perfiles para otras enfermedades neurodegenerativas o incluso, para el envejecimiento sano.

Finalmente, quienes tengan interés en conocer mayores detalles de este trabajo, tales como el acta del Comité de Ética, los instrumentos clínicos y los pormenores de los resultados, pueden consultar los anexos de la tesis de doctorado base de este texto [234].

Referencias

- [1]. Kalia L, Lang A. Parkinson's disease. *Lancet Lond Engl*. 2015 Aug 29;386(9996):896–912.
- [2]. Christopher H. Hawkes, Kelly Del Tredici, Heiko Braak. A timeline for Parkinson's Disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2010;16:79–84.
- [3]. Siderowf A, Stern MB. Premotor Parkinson's disease: clinical features, detection, and prospects for treatment. *Ann Neurol*. 2008 Dec;64 Suppl 2:S139-147.
- [4]. Stern MB, Lang A, Poewe W. Toward a redefinition of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2012;27(1):54–60.
- [5]. Goldman JG, Postuma R. Premotor and nonmotor features of Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol*. 2014 Aug;27(4):434–41.
- [6]. Martinez-Martin P. Nonmotor symptoms and health-related quality of life in early Parkinson's disease: NONMOTOR SYMPTOMS AND HRQOL IN PD. *Mov Disord*. 2014 Feb;29(2):166–8.
- [7]. Fernandez HH. 2015 Update on Parkinson disease. *Cleve Clin J Med*. 2015 Sep;82(9):563-8.
- [8]. Dibble LE, Lange M. Predicting falls in individuals with Parkinson disease: a reconsideration of clinical balance measures. *J Neurol Phys Ther JNPT*. 2006 Jun;30(2):60–7.
- [9]. Zampieri C, Salarian A, Carlson-Kuhta P, Aminian K, Nutt JG, Horak FB. The instrumented timed up and go test: potential outcome measure for disease modifying therapies in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010 Feb;81(2):171–8.
- [10]. Grajić M, Stanković I, Radovanović S, Kostić V. Gait in drug naïve patients with de novo Parkinson's disease – altered but symmetric. *Neurol Res*. 2015 Aug 1;37(8):712–6.
- [11]. Roiz R de M, Cacho EWA, Pazinato MM, Reis JG, Cliquet Jr A, Barasnevičius-Quagliato EMA. Gait analysis comparing Parkinson's disease with healthy elderly subjects. *Arq Neuropsiquiatr*. 2010 Feb;68(1):81–6.
- [12]. What Is Wrong with Balance in Parkinson's Disease? [Internet]. [cited 2017 Oct 24]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4572660/>

Referencias

- [13]. Rochester L, Nieuwboer A, Baker K, Hetherington V, Willems A-M, Kwakkel G, et al. Walking speed during single and dual tasks in Parkinson's disease: Which characteristics are important? *Mov Disord*. 2008 Dec 15;23(16):2312–8.
- [14]. Plotnik M, Giladi N, Hausdorff JM. A new measure for quantifying the bilateral coordination of human gait: effects of aging and Parkinson's disease. *Exp Brain Res*. 2007 Aug;181(4):561–70.
- [15]. Mirelman A, Bernad-Elazari H, Thaler A, Giladi-Yacobi E, Gurevich T, Gana-Weisz M, et al. Arm swing as a potential new prodromal marker of Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2016 Oct;31(10):1527–34.
- [16]. Meyns P, Bruijn SM, Duysens J. The how and why of arm swing during human walking. *Gait Posture*. 2013 Sep;38(4):555–62.
- [17]. Dietz V, Fouad K, Bastiaanse CM. Neuronal coordination of arm and leg movements during human locomotion. *Eur J Neurosci*. 2001 Dec;14(11):1906–14.
- [18]. Lewek MD, Poole R, Johnson J, Halawa O, Huang X. Arm swing magnitude and asymmetry during gait in the early stages of Parkinson's disease. *Gait Posture*. 2010 Feb;31(2):256–60.
- [19]. Verghese J, Wang C, Lipton RB, Holtzer R, Xue X. Quantitative gait dysfunction and risk of cognitive decline and dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007 Sep;78(9):929–35
- [20]. Mielke MM, Roberts RO, Savica R, Cha R, Drubach DI, Christianson T, et al. Assessing the temporal relationship between cognition and gait: slow gait predicts cognitive decline in the Mayo Clinic Study of Aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2013 Aug;68(8):929–37
- [21]. Morris R, Lord S, Lawson RA, Coleman S, Galna B, Duncan GW, et al. Gait Rather Than Cognition Predicts Decline in Specific Cognitive Domains in Early Parkinson's Disease. *J Gerontol Ser A*. 2017 Nov 9;72(12):1656–62.
- [22]. Morris R, Lord S, Bunce J, Burn D, Rochester L. Gait and cognition: Mapping the global and discrete relationships in ageing and neurodegenerative disease. *Neurosci Biobehav Rev*. 2016 May;64:326–45.
- [23]. Hoskovicová M, Dušek P, Sieger T, Brožová H, Zárubová K, Bezdíček O, et al. Predicting Falls in Parkinson Disease: What Is the Value of Instrumented Testing in OFF Medication State? *PloS One*. 2015;10(10):e0139849.
- [24]. Cakit BD, Saracoglu M, Genc H, Erdem HR, Inan L. The effects of incremental speed-dependent treadmill training on postural instability and fear of falling in Parkinson's disease. *Clin Rehabil*. 2007 Aug;21(8):698–705.
- [25]. DeLong M, Wichmann T. Update on models of basal ganglia function and dysfunction. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009 Dec;15 Suppl 3:S237-240.
- [26]. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992 Mar 1;55(3):181–4.

Identificación de marcadores en estadios tempranos de la enfermedad de Parkinson

- [27]. Utter AA, Basso MA. The basal ganglia: An overview of circuits and function. *Neurosci Biobehav Rev.* 2008 Jan;32(3):333–42.
- [28]. Racette BA, Willis AW. Time to change the blind men and the elephant approach to Parkinson disease? *Neurology.* 2015 Jul 14;85(2):190–6.
- [29]. Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, Steeves TDL. The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2014 Nov;29(13):1583–90.
- [30]. PradillaAG, VesgaABE, León-SarmientoFE, GENECO. [National neuroepidemiological study in Colombia (EPINEURO)]. *Rev Panam Salud Pública Pan Am J Public Health.* 2003 Aug;14(2):104–11.
- [31]. Sánchez JL, Buriticá O, Pineda D, Uribe CS, Palacio LG. Prevalence of Parkinson's disease and parkinsonism in a Colombian population using the capture-recapture method. *Int J Neurosci.* 2004 Feb;114(2):175–82.
- [32]. Fernandez HH. Updates in the medical management of Parkinson disease. *Cleve Clin J Med.* 2012 Jan 1;79(1):28–35.
- [33]. Lardenoije R, Iatrou A, Kenis G, Kompotis K, Steinbusch HWM, Mastroeni D, et al. The epigenetics of aging and neurodegeneration. *Prog Neurobiol.* 2015 Aug;131:21–64.
- [34]. Stephenson R, Siderowf A, Stern MB. Premotor Parkinson's disease: Clinical features and detection strategies. *Mov Disord.* 2009;24(S2):S665–70.
- [35]. Irwin I, DeLanney LE, McNeill T, Chan P, Forno LS, Murphy GM, et al. Aging and the nigrostriatal dopamine system: a non-human primate study. *Neurodegener J Neurodegener Disord Neuroprotection Neuroregeneration.* 1994 Dec;3(4):251–65.
- [36]. Wolters EC. Non-motor extranigral signs and symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2009 Dec;15 Suppl 3:S6-12.
- [37]. McNeely ME, Duncan RP, Earhart GM. Medication improves balance and complex gait performance in Parkinson disease. *Gait Posture.* 2012 May;36(1):144–8.
- [38]. Wong AM, Lin YC, Chou SW, Tang FT, Wong PY. Coordination exercise and postural stability in elderly people: Effect of Tai Chi Chuan. *Arch Phys Med Rehabil.* 2001 May;82(5):608–12.
- [39]. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology.* 1967 May;17(5):427–42.
- [40]. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease: MDS-PD Clinical Diagnostic Criteria. *Mov Disord.* 2015 Oct;30(12):1591–601.
- [41]. Wolters EC, Van Laar T, Berendse HW. Parkinsonism and related disorders. Amsterdam: VU University Press; 2008.
- [42]. Bandrés S, Durán R, Barrero F, Ramírez M, Vives F. [Proteomic biomarkers in Parkinson's disease]. *Rev Neurol.* 2014 Feb 16;58(4):166–74.

Referencias

- [43]. Berg D, Postuma RB, Adler CH, Bloem BR, Chan P, Dubois B, et al. MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease: MDS Criteria for Prodromal PD. *Mov Disord*. 2015 Oct;30(12):1600–11.
- [44]. Gaig C, Tolosa E. When does Parkinson's disease begin? *Mov Disord*. 2009;24(S2):S656–64.
- [45]. Tolosa E, Pont-Sunyer C. Progress in defining the premotor phase of Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2011 Nov;310(1–2):4–8.
- [46]. Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): status and recommendations. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2003 Jul;18(7):738–50.
- [47]. Goetz CG, Pal G. Initial management of Parkinson's disease. *BMJ*. 2014;349:g6258.
- [48]. LeWitt PA. Levodopa therapy for Parkinson's disease: Pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2015 Jan;30(1):64–72.
- [49]. DeMaagd G, Philip A. Parkinson's Disease and Its Management: Part 4: Treatment of Motor Complications. *P T Peer-Rev J Formul Manag*. 2015 Nov;40(11):747–73.
- [50]. Bjornestad A, Forsaa EB, Pedersen KF, Tysnes O-B, Larsen JP, Alves G. Risk and course of motor complications in a population-based incident Parkinson's disease cohort. *Parkinsonism Relat Disord*. 2015 Nov 6;
- [51]. Kaplan S, Tarsy D. Initial treatment of Parkinson's disease: an update. *Curr Treat Options Neurol*. 2013 Aug;15(4):377–84.
- [52]. Gelabert-Gonzalez M, Relova-Quinteiro JL, Castro-Garcia A. [Deep brain stimulation in Parkinson's disease]. *Rev Neurol*. 2013 Feb 1;56(3):192.
- [53]. Volkmann J. Deep brain stimulation for the treatment of Parkinson's disease. *J Clin Neurophysiol Off Publ Am Electroencephalogr Soc*. 2004 Feb;21(1):6–17.
- [54]. van Rooden SM, Heiser WJ, Kok JN, Verbaan D, van Hilten JJ, Marinus J. The identification of Parkinson's disease subtypes using cluster analysis: a systematic review. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2010 Jun 15;25(8):969–78.
- [55]. Marras C. Subtypes of Parkinson's disease: state of the field and future directions. *Curr Opin Neurol*. 2015 Aug;28(4):382–6.
- [56]. van Rooden SM, Colas F, Martínez-Martín P, Visser M, Verbaan D, Marinus J, et al. Clinical subtypes of Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2011 Jan;26(1):51–8.
- [57]. Marras C, Lang A. Parkinson's disease subtypes: lost in translation? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013 Apr 1;84(4):409–15.
- [58]. Burn DJ, Rowan EN, Allan LM, Molloy S, O'Brien JT, McKeith IG. Motor subtype and cognitive decline in Parkinson's disease, Parkinson's disease with dementia, and dementia with Lewy bodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006 May;77(5):585–9.

Identificación de marcadores en estadios tempranos de la enfermedad de Parkinson

- [59]. Amboni M, Barone P, Iuppariello L, Lista I, et al. Gait patterns in parkinsonian patients with or without mild cognitive impairment. *Mov Disord*. 2012 Oct;27(12):1536–43.
- [60]. Erro R, Vitale C, Amboni M, Picillo M, Moccia M, Longo K, et al. The Heterogeneity of Early Parkinson's Disease: A Cluster Analysis on Newly Diagnosed Untreated Patients. Beeler JA, editor. *PLoS ONE*. 2013 Aug 1;8(8):e70244.
- [61]. Goldman JG, Weis H, Stebbins G, Bernard B, Goetz CG. Clinical differences among mild cognitive impairment subtypes in Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2012 Aug;27(9):1129–36.
- [62]. Williams-Gray CH, Evans JR, Goris A, Foltynie T, Ban M, Robbins TW, et al. The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort. *Brain*. 2009 Nov;132(11):2958–69.
- [63]. Prodoehl J, Planetta PJ, Kurani AS, Comella CL, Corcos DM, Vaillancourt DE. Differences in Brain Activation Between Tremor- and Nontremor-Dominant Parkinson Disease. *JAMA Neurol*. 2013 Jan 1;70(1):100.
- [64]. Rosenberg-Katz K, Herman T, Jacob Y, Giladi N, Hendler T, Hausdorff JM. Gray matter atrophy distinguishes between Parkinson disease motor subtypes. *Neurology*. 2013 Apr 16;80(16):1476–84.
- [65]. Hiorth YH, Lode K, Larsen JP. Frequencies of falls and associated features at different stages of Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2013 Jan;20(1):160–6.
- [66]. Sollinger AB, Goldstein FC, Lah JJ, Levey AI, Factor SA. Mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Subtypes and motor characteristics. *Parkinsonism Relat Disord*. 2010 Mar;16(3):177–80.
- [67]. Herman T, Weiss A, Brozgol M, Wilf-Yarkoni A, Giladi N, Hausdorff JM. Cognitive function and other non-motor features in non-demented Parkinson's disease motor subtypes. *J Neural Transm*. 2015 Aug;122(8):1115–24.
- [68]. Yogev G, Giladi N, Peretz C, Springer S, Simon ES, Hausdorff JM. Dual tasking, gait rhythmicity, and Parkinson's disease: which aspects of gait are attention demanding? *Eur J Neurosci*. 2005 Sep;22(5):1248–56.
- [69]. McCann H, Cartwright H, Halliday GM. Neuropathology of α -synuclein propagation and braak hypothesis. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2015 Sep 4;
- [70]. Jellinger KA. Neuropathobiology of non-motor symptoms in Parkinson disease. *J Neural Transm Vienna Austria* 1996. 2015 Oct;122(10):1429–40.
- [71]. Goldman JG, Litvan I. Mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Minerva Med*. 2011 Dec;102(6):441–59.
- [72]. Muslimovic D, Post B, Speelman JD, Schmand B. Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. *Neurology*. 2005 Oct 25;65(8):1239–45.
- [73]. Bocanegra Y, Trujillo-Orrego N, Pineda D. Dementia and mild cognitive impairment in Parkinson's disease: a review. *Rev Neurol*. 2014 Dec 16;59(12):555–69.

Referencias

- [74]. Fengler S, Liepelt-Scarfone I, Brockmann K, Schäffer E, Berg D, Kalbe E. Cognitive changes in prodromal Parkinson's disease: A review: Cognitive Changes in Prodromal PD. *Mov Disord*. 2017 Dec;32(12):1655–66.
- [75]. O'Callaghan C, Lewis SJG. Cognition in Parkinson's Disease. In: *International Review of Neurobiology* [Internet]. Elsevier; 2017 [cited 2018 May 18]. p. 557–83. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0074774217300466>
- [76]. Gratwicke J, Jahanshahi M, Foltynie T. Parkinson's disease dementia: a neural networks perspective. *Brain*. 2015 Jun;138(6):1454–76.
- [77]. Kehagia AA, Barker RA, Robbins TW. Cognitive Impairment in Parkinson's Disease: The Dual Syndrome Hypothesis. *Neurodegener Dis*. 2013;11:79–92.
- [78]. Ibarretxe-Bilbao N, Junque C, Martí MJ, Tolosa E. Brain structural MRI correlates of cognitive dysfunctions in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2011 Nov;310(1–2):70–4.
- [79]. 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 Off J Mov Disord Soc*. 2011 Aug 15;26(10):1814–24.
- [80]. Poletti M, Bonuccelli U. Acute and chronic cognitive effects of levodopa and dopamine agonists on patients with Parkinson's disease: a review. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2013 Apr;3(2):101–13.
- [81]. Caillava-Santos F, Margis R, de Mello Rieder CR. Wearing-off in Parkinson's disease: neuropsychological differences between on and off periods. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015;11:1175–80.
- [82]. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005 Apr;53(4):695–9.
- [83]. Gil L, Ruiz de Sánchez C, Gil F, Romero SJ, Pretelt Burgos F. Validation of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) in Spanish as a screening tool for mild cognitive impairment and mild dementia in patients over 65 years old in Bogotá, Colombia. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2015 Jun;30(6):655–62.
- [84]. Rossetti HC, Lacritz LH, Cullum CM, Weiner MF. Normative data for the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) in a population-based sample. *Neurology*. 2011 Sep 27;77(13):1272–5.
- [85]. Gill DJ, Freshman A, Blender JA, Ravina B. The Montreal cognitive assessment as a screening tool for cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2008 May 15;23(7):1043–6.
- [86]. Nazem S, Siderowf AD, Duda JE, Have TT, Colcher A, Horn SS, et al. Montreal cognitive assessment performance in patients with Parkinson's disease with "normal" global cognition according to mini-mental state examination score. *J Am Geriatr Soc*. 2009 Feb;57(2):304–8.

Identificación de marcadores en estadios tempranos de la enfermedad de Parkinson

- [87]. Lessig S, Nie D, Xu R, Corey-Bloom J. Changes on brief cognitive instruments over time in Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2012 Aug;27(9):1125–8.
- [88]. Dalrymple-Alford JC, MacAskill MR, Nakas CT, Livingston L, Graham C, Crucian GP, et al. The MoCA: well-suited screen for cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology.* 2010 Nov 9;75(19):1717–25.
- [89]. Hoops S, Nazem S, Siderowf AD, Duda JE, Xie SX, Stern MB, et al. Validity of the MoCA and MMSE in the detection of MCI and dementia in Parkinson disease. *Neurology.* 2009 Nov 24;73(21):1738–45.
- [90]. Chou KL, Lenhart A, Koeppe RA, Bohnen NI. Abnormal MoCA and normal range MMSE scores in Parkinson disease without dementia: cognitive and neurochemical correlates. *Parkinsonism Relat Disord.* 2014 Oct;20(10):1076–80.
- [91]. Alty JE, Cosgrove J, Jamieson S, Smith SL, Possin KL. Which figure copy test is more sensitive for cognitive impairment in Parkinson's disease: Wire cube or interlocking pentagons? *Clin Neurol Neurosurg.* 2015 Dec;139:244–6.
- [92]. Davidsdottir S, Cronin-Golomb A, Lee A. Visual and spatial symptoms in Parkinson's disease. *Vision Res.* 2005 May;45(10):1285–96.
- [93]. Barbosa AF, Voos MC, Chen J, Francato DCV, Souza C de O, Barbosa ER, et al. Cognitive or Cognitive-Motor Executive Function Tasks? Evaluating Verbal Fluency Measures in People with Parkinson's Disease. *BioMed Res Int.* 2017;2017:1–7.
- [94]. Uc EY, Rizzo M, Anderson SW, Qian S, Rodnitzky RL, Dawson JD. Visual dysfunction in Parkinson disease without dementia. *Neurology.* 2005 Dec 27;65(12):1907–13.
- [95]. McDowd J, Hoffman L, Rozek E, Lyons KE, Pahwa R, Burns J, et al. Understanding verbal fluency in healthy aging, Alzheimer's disease, and Parkinson's disease. *Neuropsychology.* 2011;25(2):210–25.
- [96]. Torralva T, Laffaye T, Báez S, Gleichgerrcht E, Bruno D, Chade A, et al. Verbal Fluency as a Rapid Screening Test for Cognitive Impairment in Early Parkinson's Disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2015 Jul;27(3):244–7.
- [97]. Bangen KJ, Jak AJ, Schiehser DM, Delano-Wood L, Tuminello E, Han SD, et al. Complex activities of daily living vary by mild cognitive impairment subtype. *J Int Neuropsychol Soc JINS.* 2010 Jul;16(4):630–9.
- [98]. Hobson P, Meara J. Mild cognitive impairment in Parkinson's disease and its progression onto dementia: a 16-year outcome evaluation of the Denbighshire cohort: Mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2015 Oct;30(10):1048–55.
- [99]. Domellöf ME, Elgh E, Forsgren L. The relation between cognition and motor dysfunction in drug-naive newly diagnosed patients with Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2011 Oct;26(12):2183–9.
- [100]. Aarsland D, Creese B, Politis M, Chaudhuri KR, ffytche DH, Weintraub D, et al. Cognitive decline in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol.* 2017 Apr;13(4):217–31.

Referencias

- [101]. Aarsland D, Muniz G, Matthews F. Nonlinear decline of mini-mental state examination in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2011 Feb 1;26(2):334–7.
- [102]. Martínez-Horta S, Kulisevsky J. Is all cognitive impairment in Parkinson's disease “mild cognitive impairment”? *J Neural Transm.* 2011 Aug;118(8):1185–90.
- [103]. Takakusaki K. Neurophysiology of gait: From the spinal cord to the frontal lobe: Neurophysiology of Gait. *Mov Disord.* 2013 Sep 15;28(11):1483–91.
- [104]. Bostan AC, Strick PL. The cerebellum and basal ganglia are interconnected. *Neuropsychol Rev.* 2010 Sep;20(3):261–70.
- [105]. Walshe FM. Contributions of John Hughlings JACKSON to neurology. A brief introduction to his teachings. *Arch Neurol.* 1961 Aug;5:119–31.
- [106]. Nutt JG. Higher-level gait disorders: An open frontier: Higher-Level Gait Disorders: An Open Frontier. *Mov Disord.* 2013 Sep 15;28(11):1560–5.
- [107]. Stranahan AM, Mattson MP. Recruiting adaptive cellular stress responses for successful brain ageing. *Nat Rev Neurosci.* 2012 Mar;13(3):209–16.
- [108]. Beltrán-Sánchez H, Soneji S, Crimmins EM. Past, Present, and Future of Healthy Life Expectancy. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2015;5(11).
- [109]. Seidler RD, Bernard JA, Burutolu TB, Fling BW, Gordon MT, Gwin JT, et al. Motor control and aging: Links to age-related brain structural, functional, and biochemical effects. *Neurosci Biobehav Rev.* 2010 Apr;34(5):721–33.
- [110]. Kang HG, Dingwell JB. Dynamic stability of superior vs. inferior segments during walking in young and older adults. *Gait Posture.* 2009 Aug;30(2):260–3.
- [111]. Oh-Park M, Holtzer R, Xue X, Verghese J. Conventional and Robust Quantitative Gait Norms in Community-Dwelling Older Adults: GAIT NORMS. *J Am Geriatr Soc.* 2010 Aug;58(8):1512–8.
- [112]. Rosso AL, Verghese J, Metti AL, Boudreau RM, Aizenstein HJ, Kritchevsky S, et al. Slowing gait and risk for cognitive impairment: The hippocampus as a shared neural substrate. *Neurology.* 2017 Jul 25;89(4):336–42.
- [113]. Verghese J, Robbins M, Holtzer R, Zimmerman M, Wang C, Xue X, et al. Gait Dysfunction in Mild Cognitive Impairment Syndromes: GAIT AND MCI. *J Am Geriatr Soc.* 2008 Jul;56(7):1244–51.
- [114]. Lord S, Galna B, Verghese J, Coleman S, Burn D, Rochester L. Independent domains of gait in older adults and associated motor and nonmotor attributes: validation of a factor analysis approach. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2013 Jul;68(7):820–7.
- [115]. Schoneburg B, Mancini M, Horak F, Nutt JG. Framework for understanding balance dysfunction in Parkinson's disease: Balance in PD. *Mov Disord.* 2013 Sep 15;28(11):1474–82.
- [116]. Roig M, Eng JJ, Road JD, Reid WD. Falls in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a call for further research. *Respir Med.* 2009 Sep;103(9):1257–69.

Identificación de marcadores en estadios tempranos de la enfermedad de Parkinson

- [117]. Roberts DS, Lin HW, Bhattacharyya N. Health care practice patterns for balance disorders in the elderly: Balance Disorders in the Elderly. *The Laryngoscope*. 2013.
- [118]. Ellis T, Cavanaugh JT, Earhart GM, Ford MP, Foreman KB, Dibble LE. Which measures of physical function and motor impairment best predict quality of life in Parkinson's disease? *Parkinsonism Relat Disord*. 2011 Nov;17(9):693–7.
- [119]. Archibald NK, Clarke MP, Mosimann UP, Burn DJ. Visual symptoms in Parkinson's disease and Parkinson's disease dementia. *Mov Disord*. 2011 Nov;26(13):2387–95.
- [120]. Gorges M, Pinkhardt EH, Kassubek J. Alterations of Eye Movement Control in Neurodegenerative Movement Disorders. *J Ophthalmol*. 2014;2014:1–11.
- [121]. Gorges M, Müller H-P, Lulé D, Ludolph AC, Pinkhardt EH, Kassubek J. Functional Connectivity Within the Default Mode Network Is Associated With Saccadic Accuracy in Parkinson's Disease: A Resting-State fMRI and Videoculographic Study. *Brain Connect*. 2013 Jun;3(3):265–72.
- [122]. Lord S, Galna B, Yarnall AJ, Coleman S, Burn D, Rochester L. Predicting first fall in newly diagnosed Parkinson's disease: Insights from a fall-naïve cohort. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2016 Sep 13;
- [123]. Hausdorff JM. Gait dynamics, fractals and falls: finding meaning in the stride-to-stride fluctuations of human walking. *Hum Mov Sci*. 2007 Aug;26(4):555–89.
- [124]. Berg D, Postuma RB, Bloem B, Chan P, Dubois B, Gasser T, et al. Time to redefine PD? Introductory statement of the MDS Task Force on the definition of Parkinson's disease: Time to Redefine PD. *Mov Disord*. 2014 Apr;29(4):454–62.
- [125]. Rodríguez-Violante M, Zerón-Martínez R, Cervantes-Arriaga A, Corona T. Who Can Diagnose Parkinson's Disease First? Role of Pre-motor Symptoms. *Arch Med Res*. 2017 Apr;48(3):221–7.
- [126]. Ahmed, R. M., Ke, Y. D., Vucic, S., Ittner, L. M., Seeley, W., Hodges, J. R., ... Kiernan, M. C. (2018). Physiological changes in neurodegeneration — mechanistic insights and clinical utility. *Nature Reviews Neurology*, 14(5), 259–271. doi:10.1038/nrneurol.2018.23
- [127]. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RAI, Jansen Steur ENH, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*. 2003 Apr;24(2):197–211.
- [128]. Marek KL, Seibyl JP, Zoghbi SS, Zea-Ponce Y, Baldwin RM, Fussell B, et al. [123I] beta-CIT/SPECT imaging demonstrates bilateral loss of dopamine transporters in hemi-Parkinson's disease. *Neurology*. 1996 Jan;46(1):231–7.
- [129]. Noyce AJ, Lees AJ, Schrag A-E. The prediagnostic phase of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016 Aug;87(8):871–8.
- [130]. Goudriaan M, Jonkers I, van Dieen JH, Bruijn SM. Arm swing in human walking: what is their drive? *Gait Posture*. 2014 Jun;40(2):321–6.

Referencias

- [131]. Braune W, Fischer O. Der gang des Menschen. I theil [The gait of humans. Part 1]. *Abh K Sachs Ges Wiss Math-Phys.* 1895;21(153).
- [132]. Ballesteros ML, Buchthal F, Rosenfalck P. The Pattern Of Muscular Activity During The Arm Swing Of Natural Walking. *Acta Physiol Scand.* 1965 Mar;63:296–310.
- [133]. Maetzler W, Hausdorff JM. Motor signs in the prodromal phase of Parkinson’s disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2012 Apr 15;27(5):627–33.
- [134]. Frazzitta G, Pezzoli G, Bertotti G, Maestri R. Asymmetry and freezing of gait in parkinsonian patients. *J Neurol.* 2013 Jan;260(1):71–6.
- [135]. Huang X, Mahoney JM, Lewis MM, Guangwei Du, Piazza SJ, Cusumano JP. Both coordination and symmetry of arm swing are reduced in Parkinson’s disease. *Gait Posture.* 2012 Mar;35(3):373–7.
- [136]. Sant’Anna A, Salarian A, Wickström N. A new measure of movement symmetry in early Parkinson’s disease patients using symbolic processing of inertial sensor data. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2011 Jul;58(7):2127–35.
- [137]. Sterling NW, Cusumano JP, Shaham N, Piazza SJ, Liu G, Kong L, et al. Dopaminergic modulation of arm swing during gait among Parkinson’s disease patients. *J Park Dis.* 2015;5(1):141–50.
- [138]. Shulman LM, Katzel LI, Ivey FM, Sorkin JD, Favors K, Anderson KE, et al. Randomized clinical trial of 3 types of physical exercise for patients with Parkinson disease. *JAMA Neurol.* 2013 Feb;70(2):183–90.
- [139]. Morris ME, Huxham F, McGinley J, Dodd K, Iansek R. The biomechanics and motor control of gait in Parkinson disease. *Clin Biomech Bristol Avon.* 2001 Jul;16(6):459–70.
- [140]. Bryant MS, Rintala DH, Hou JG, Collins RL, Protas EJ. Gait variability in Parkinson’s disease: levodopa and walking direction. *Acta Neurol Scand.* 2015 Sep.
- [141]. Galli M, Cimolin V, De Pandis MF, Schwartz MH, Albertini G. Use of the Gait Deviation index for the evaluation of patients with Parkinson’s disease. *J Mot Behav.* 2012;44(3):161–7.
- [142]. Ebersbach G, Moreau C, Gandor F, Defebvre L, Devos D. Clinical syndromes: Parkinsonian gait: Gait in Parkinson’s Disease. *Mov Disord.* 2013 Sep 15;28(11):1552–9.
- [143]. Rochester L, Galna B, Lord S, Burn D. The nature of dual-task interference during gait in incident Parkinson’s disease. *Neuroscience.* 2014 Apr 18;265:83–94.
- [144]. Speciali DS, de Oliveira EM, dos Santos NM, Pereira FV, Fracini AC, Fukuda TY, et al. Use of the Gait Deviation Index and spatiotemporal variables for the assessment of dual task interference paradigm. *J Bodyw Mov Ther.* 2013 Jan;17(1):19–27.
- [145]. Morris ME, Iansek R, Matyas TA, Summers JJ. The pathogenesis of gait hypokinesia in Parkinson’s disease. *Brain J Neurol.* 1994 Oct;117 (Pt 5):1169–81.

Identificación de marcadores en estadios tempranos de la enfermedad de Parkinson

- [146]. Hausdorff JM, Balash J, Giladi N. Effects of cognitive challenge on gait variability in patients with Parkinson's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2003 Mar;16(1):53–8.
- [147]. Hausdorff JM, Schaafsma JD, Balash Y, Bartels AL, Gurevich T, Giladi N. Impaired regulation of stride variability in Parkinson's disease subjects with freezing of gait. *Exp Brain Res.* 2003 Mar;149(2):187–94.
- [148]. Hausdorff JM, Rios DA, Edelberg HK. Gait variability and fall risk in community-living older adults: a 1-year prospective study. *Arch Phys Med Rehabil.* 2001 Aug;82(8):1050–6
- [149]. Peppe A, Chiavalon C, Pasqualetti P, Crovato D, Caltagirone C. Does gait analysis quantify motor rehabilitation efficacy in Parkinson's disease patients? *Gait Posture.* 2007 Sep;26(3):452–62.
- [150]. Stegemöller EL, Nocera J, Malaty I, Shelley M, Okun MS, Hass CJ, et al. Timed up and go, cognitive, and quality-of-life correlates in Parkinson's disease. *Arch Phys Med Rehabil.* 2014 Apr;95(4):649–55.
- [151]. Hall S, Surova Y, Öhrfelt A, Zetterberg H, Lindqvist D, Hansson O. CSF biomarkers and clinical progression of Parkinson disease. *Neurology.* 2015 Jan 6;84(1):57–63.
- [152]. Yıldırım P, Ofluoglu D, Aydoğan S, Akyuz G. Tai Chi vs. combined exercise prescription: A comparison of their effects on factors related to falls. *J Back Musculoskelet Rehabil.* 2015 Oct 26;
- [153]. Dewey DC, Miocinovic S, Bernstein I, Khemani P, Dewey RB, Querry R, et al. Automated gait and balance parameters diagnose and correlate with severity in Parkinson disease. *J Neurol Sci.* 2014 Oct 15;345(1–2):131–8.
- [154]. Xiao C-M, Zhuang Y-C. Effect of health Baduanjin Qigong for mild to moderate Parkinson's disease. *Geriatr Gerontol Int.* 2015 Aug 26;
- [155]. Mirelman A, Heman T, Yasinovsky K, Thaler A, Gurevich T, Marder K, et al. Fall risk and gait in Parkinson's disease: the role of the LRRK2 G2019S mutation. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2013 Oct;28(12):1683–90.
- [156]. Giladi N, Tal J, Azulay T, Rascol O, Brooks DJ, Melamed E, et al. Validation of the freezing of gait questionnaire in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2009 Apr 15;24(5):655–61.
- [157]. Nieuwboer A, Rochester L, Herman T, Vandenberghe W, Emil GE, Thomaes T, et al. Reliability of the new freezing of gait questionnaire: agreement between patients with Parkinson's disease and their carers. *Gait Posture.* 2009 Nov;30(4):459–63.
- [158]. Morris TR, Cho C, Dilda V, Shine JM, Naismith SL, Lewis SJG, et al. A comparison of clinical and objective measures of freezing of gait in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012 Jun;18(5):572–7.
- [159]. Tan DM, McGinley JL, Danoudis ME, Ianssek R, Morris ME. Freezing of gait and activity limitations in people with Parkinson's disease. *Arch Phys Med Rehabil.* 2011 Jul;92(7):1159–65.

Referencias

- [160]. Matsuda PN, Taylor CS, Shumway-Cook A. Evidence for the validity of the modified dynamic gait index across diagnostic groups. *Phys Ther.* 2014 Jul;94(7):996–1004.
- [161]. Demnitz N, Esser P, Dawes H, Valkanova V, Johansen-Berg H, Ebmeier KP, et al. A systematic review and meta-analysis of cross-sectional studies examining the relationship between mobility and cognition in healthy older adults. *Gait Posture.* 2016 Oct;50:164–74
- [162]. Clouston SAP, Brewster P, Kuh D, Richards M, Cooper R, Hardy R, et al. The Dynamic Relationship Between Physical Function and Cognition in Longitudinal Aging Cohorts. *Epidemiol Rev.* 2013 Jan 1;35(1):33–50.
- [163]. Rosano C, Simonsick EM, Harris TB, Kritchevsky SB, Brach J, Visser M, et al. Association between Physical and Cognitive Function in Healthy Elderly: The Health, Aging and Body Composition Study. *Neuroepidemiology.* 2005;24(1–2):8–14.
- [164]. Maguire FJ, Killane I, Creagh AP, Donoghue O, Kenny RA, Reilly RB. Baseline Association of Motoric Cognitive Risk Syndrome With Sustained Attention, Memory, and Global Cognition. *J Am Med Dir Assoc.* 2018 Jan;19(1):53–8.
- [165]. Li KZH, Lindenberger U. Relations between aging sensory/sensorimotor and cognitive functions. *Neurosci Biobehav Rev.* 2002 Nov;26(7):777–83.
- [166]. Pfeiffer RF. Non-motor symptoms in Parkinson’s disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2015.
- [167]. Levy G, Tang M-X, Louis ED, Côté LJ, Alfaró B, Mejia H, et al. The association of incident dementia with mortality in PD. *Neurology.* 2002 Dec 10;59(11):1708–13.
- [168]. Aarsland D, Bronnick K, Williams-Gray C, Weintraub D, Marder K, Kulisevsky J, et al. Mild cognitive impairment in Parkinson disease: A multicenter pooled analysis. *Neurology.* 2010 Sep 21;75(12):1062–9.
- [169]. Beauchet O, Annweiler C, Callisaya ML, De Cock A-M, Helbostad JL, Kressig RW, et al. Poor Gait Performance and Prediction of Dementia: Results From a Meta-Analysis. *J Am Med Dir Assoc.* 2016 Jun;17(6):482–90.
- [170]. Dawn Tan, Mary Danoudis, Jennifer McGinley, Meg Morris. Relationship between motor aspects of gait impairment and activity limitations in people with Parkinson’s Disease: A systematic review. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012;18:117–24.
- [171]. Rosano C, Brach J, Longstreth Jr. WT, Newman AB. Quantitative Measures of Gait Characteristics Indicate Prevalence of Underlying Subclinical Structural Brain Abnormalities in High-Functioning Older Adults. *Neuroepidemiology.* 2006;26(1):52–60.
- [172]. Lord S, Rochester L, Hetherington V, Allcock LM, Burn D. Executive dysfunction and attention contribute to gait interference in ‘off’ state Parkinson’s Disease. *Gait Posture.* 2010 Feb;31(2):169–74.
- [173]. Lord S, Galna B, Coleman S, Yarnall A, Burn D, Rochester L. Cognition and gait show a selective pattern of association dominated by phenotype in incident Parkinson’s Disease [Internet]. 2014 Oct 21 [cited 2015 Nov 30]; Available at: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnagi.2014.00249/abstract>

Identificación de marcadores en estadios tempranos de la enfermedad de Parkinson

- [174]. Frenkel-Toledo S, Giladi N, Peretz C, Herman T, Gruendlinger L, Hausdorff JM. Effect of gait speed on gait rhythmicity in Parkinson's disease: variability of stride time and swing time respond differently. *J Neuroengineering Rehabil.* 2005 Jul 31;2:23.
- [175]. Yogev-Seligmann G, Hausdorff JM, Giladi N. The role of executive function and attention in gait. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2008 Feb 15;23(3):329–42; quiz 472.
- [176]. Lord S, Galna B, Rochester L. Moving forward on gait measurement: Toward a more refined approach: Moving Forward on Gait Measurement. *Mov Disord.* 2013 Sep 15;28(11):1534–43.
- [177]. Tessitore A, Amboni M, Esposito F, Russo A, Picillo M, Marcuccio L, et al. Resting-state brain connectivity in patients with Parkinson's disease and freezing of gait. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012 Jul;18(6):781–7.
- [178]. Burn DJ, Landau S, Hindle JV, Samuel M, Wilson KC, Hurt CS, et al. Parkinson's disease motor subtypes and mood. *Mov Disord.* 2012 Mar;27(3):379–86.
- [179]. Williams-Gray CH, Foltynie T, Brayne CEG, Robbins TW, Barker RA. Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort. *Brain J Neurol.* 2007 Jul;130(Pt 7):1787–98.
- [180]. Kelly VE, Johnson CO, McGough EL, Shumway-Cook A, Horak FB, Chung KA, et al. Association of cognitive domains with postural instability/gait disturbance in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2015 Jul;21(7):692–7.
- [181]. Bohnen NI, Albin RL. The cholinergic system and Parkinson disease. *Behav Brain Res.* 2011 Aug 10;221(2):564–73.
- [182]. Bohnen NI, Frey KA, Studenski S, Kotagal V, Koeppe RA, Scott PJH, et al. Gait speed in Parkinson disease correlates with cholinergic degeneration. *Neurology.* 2013 Oct 29;81(18):1611–6.
- [183]. Tolosa E, Wenning G, Poewe W. The diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2006 Jan;5(1):75–86.
- [184]. Ossig C, Reichmann H. Treatment Strategies in Early and Advanced Parkinson Disease. *Neurol Clin.* 2015 Feb;33(1):19–37.
- [185]. Rovini E, Maremmanni C, Cavallo F. How Wearable Sensors Can Support Parkinson's Disease Diagnosis and Treatment: A Systematic Review. *Front Neurosci [Internet].* 2017 Oct 6 [cited 2018 May 18];11. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnins.2017.00555/full>
- [186]. Hariharan M, Polat K, Sindhu R. A new hybrid intelligent system for accurate detection of Parkinson's disease. *Comput Methods Programs Biomed.* 2014 Mar;113(3):904–13.
- [187]. Galna B, Jackson D, Schofield G, McNaney R, Webster M, Barry G, et al. Retraining function in people with Parkinson's disease using the Microsoft Kinect: game design and pilot testing. *J NeuroEngineering Rehabil.* 2014;11(1):60.

Referencias

- [188]. Clark RA, Bower KJ, Mentiplay BF, Paterson K, Pua Y-H. Concurrent validity of the Microsoft Kinect for assessment of spatiotemporal gait variables. *J Biomech.* 2013 Oct;46(15):2722–5.
- [189]. Castaño Y, Arango J, Navarro A. Spatiotemporal Gait Variables Using Wavelets for an Objective Analysis of Parkinson Disease. *Stud Health Technol Inform.* 2018;249:173–8.
- [190]. Muñoz B, Castaño-Pino YJ, Arango JD, Navarro A. Automated Gait Analysis using a Kinect Camera and Wavelets. In: 2018 IEEE 20th International Conference on e-Health Networking, Applications and Services (Healthcom) [Internet]. Ostrava, Czech Republic: IEEE; 2018 [cited 2018 Dec 16]. p. 1–5. Available from: <https://ieeexplore.ieee.org/document/8531161/>
- [191]. Arango Paredes JD, Munoz B, Agredo W, Ariza-Araujo Y, Orozco JL, Navarro A. A reliability assessment software using Kinect to complement the clinical evaluation of Parkinson's disease. In IEEE; 2015 [cited 2015 Dec 8]. p. 6860–3. Available at: <http://ieeexplore.ieee.org/lpdocs/epic03/wrapper.htm?arnumber=7319969>
- [192]. Fernández-Baena A, Susin A, Lligadas X. Biomechanical Validation of Upper-Body and Lower-Body Joint Movements of Kinect Motion Capture Data for Rehabilitation Treatments. In IEEE; 2012 [cited 2015 Dec 8]. p. 656–61. Available from: <http://ieeexplore.ieee.org/lpdocs/epic03/wrapper.htm?arnumber=6338001>
- [193]. van Diest M, Stegenga J, Wörtche HJ, Postema K, Verkerke GJ, Lamoth CJC. Suitability of Kinect for measuring whole body movement patterns during exergaming. *J Biomech.* 2014 Sep 22;47(12):2925–32.
- [194]. Zhao J, Bunn FE, Perron JM, Shen E, Allison RS. Gait assessment using the Kinect RGB-D sensor. In IEEE; 2015 [cited 2015 Dec 8]. p. 6679–83. Available from: <http://ieeexplore.ieee.org/lpdocs/epic03/wrapper.htm?arnumber=7319925>
- [195]. Galna B, Barry G, Jackson D, Mhiripiri D, Olivier P, Rochester L. Accuracy of the Microsoft Kinect sensor for measuring movement in people with Parkinson's disease. *Gait Posture.* 2014 Apr;39(4):1062–8.
- [196]. Ospina BM, Chaparro JAV, Paredes JDA, Pino YJC, Navarro A, Orozco JL. Objective Arm Swing Analysis in Early-Stage Parkinson's Disease Using an RGB-D Camera (Kinect®). *J Park Dis.* 2018 Oct 17;8(4):563–70.
- [197]. Fisher JM, Hammerla NY, Ploetz T, Andras P, Rochester L, Walker RW. Unsupervised home monitoring of Parkinson's disease motor symptoms using body-worn accelerometers. *Parkinsonism Relat Disord.* 2016 Dec;33:44–50.
- [198]. Cole BT, Roy SH, Nawab SH. Detecting freezing-of-gait during unscripted and unconstrained activity. *Conf Proc Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc IEEE Eng Med Biol Soc Annu Conf.* 2011;2011:5649–52.
- [199]. Daniel SE, Lees AJ. Parkinson's Disease Society Brain Bank, London: overview and research. *J Neural Transm Suppl.* 1993;39:165–72.

Identificación de marcadores en estadios tempranos de la enfermedad de Parkinson

- [200]. Giladi N, Shabtai H, Simon ES, Biranl S, Tal J, Korczyn AD. Construction of freezing of gait questionnaire for patients with Parkinsonism. *Parkinsonism Relat Disord*. 2000 Jul 1;6(3):165–70.
- [201]. Robben S, Slegers M, Dautzenberg P, van Bergen F, ter Bruggen J-P, Rikkert. MGMO. Pilot study of a three-step diagnostic pathway for young and old patients with Parkinson's disease dementia: Screen, test and then diagnose. *Int.J.Geriatr.Psychiatry*. 2010; 25(3):258–65.
- [202]. Mondolo F, Jahanshahi M, Granà A, Biasutti E, Cacciatori E, Di Benedetto P. The validity of the hospital anxiety and depression scale and the geriatric depression scale in Parkinson's disease. *Behav Neurol*. 2006;17(2):109–15.
- [203]. Ertan FS, Ertan T, Kiziltan G, Uyguçgil H. Reliability and validity of the Geriatric Depression Scale in depression in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005 Oct;76(10):1445–7.
- [204]. Pedersen K, Larsen J, Tysnes O, Alves G. Prognosis of mild cognitive impairment in early Parkinson disease: The Norwegian ParkWest study. *JAMA Neurol*. 2013 May 1;70(5):580.
- [205]. Ranchet M, Broussolle E, Poisson A, Paire-Ficout L. Relationships between cognitive functions and driving behavior in Parkinson's disease. *Eur Neurol*. 2012;68:98–107.
- [206]. Tangalos EG, Petersen RC. Mild Cognitive Impairment in Geriatrics. *Clin Geriatr Med*. 2018 Nov;34(4):563–89.
- [207]. Fengler S, Kessler J, Timmermann L, Zapf A, Elben S, Wojtecki L, et al. Screening for Cognitive Impairment in Parkinson's Disease: Improving the Diagnostic Utility of the MoCA through Subtest Weighting. Chiba-Falek O, editor. *PLOS ONE*. 2016 Jul 20;11(7):e0159318.
- [208]. Braak H, Rüb U, Del Tredici K. Cognitive decline correlates with neuropathological stage in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2006 Oct;248(1–2):255–8.
- [209]. Bowie CR, Harvey PD. Administration and interpretation of the Trail Making Test. *Nat Protoc*. 2006 Dec;1(5):2277–81.
- [210]. Dirmberger G, Frith CD, Jahanshahi M. Executive dysfunction in Parkinson's disease is associated with altered pallidal–frontal processing. *NeuroImage*. 2005 Apr;25(2):588–99
- [211]. Camicioli R, Gee M, Bouchard TP, Fisher NJ, Hanstock CC, Emery DJ, et al. Voxel-based morphometry reveals extra-nigral atrophy patterns associated with dopamine refractory cognitive and motor impairment in parkinsonism. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009 Mar;15(3):187–95.
- [212]. Galtier I, Nieto A, Lorenzo JN, Barroso J. Mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Diagnosis and progression to dementia. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2016 Jan 2;38(1):40–50.
- [213]. Ellfolk U, Joutsa J, Rinne JO, Parkkola R, Jokinen P, Karrasch M. Striatal volume is related to phonemic verbal fluency but not to semantic or alternating verbal fluency in early Parkinson's disease. *J Neural Transm*. 2014 Jan;121(1):33–40.

Referencias

- [214]. Jahn K, Zwergal A, Schniepp R. Gait Disturbances in Old Age. *Dtsch Aertzblatt Online* [Internet]. 2010 Apr 30 [cited 2018 Nov 18]; Available from: <https://www.aerzteblatt.de/10.3238/arztebl.2010.0306>
- [215]. Stolze H, Klebe S, Zechlin C, Baecker C, Friege L, Deuschl G. Falls in frequent neurological diseases. *J Neurol*. 2004 Jan 1;251(1):79–84.
- [216]. G G, DI F. Identification of Balance Deficits in People with Parkinson Disease; is the Sensory Organization Test Enough? *Int J Phys Med Rehabil* [Internet]. 2016 [cited 2018 Nov 18];04(01). Available from: <https://www.omicsonline.org/open-access/identification-of-balance-deficits-in-people-with-parkinson-disease-is-the-sensory-organization-test-enough-2329-9096-1000322.php?aid=67421>
- [217]. van Iersel MB, Rikkert MGO, Mulley GP. Is stair negotiation measured appropriately in functional assessment scales? *Clin Rehabil*. 2003 May;17(3):325–33.
- [218]. Adkin AL, Bloem BR, Allum JHJ. Trunk sway measurements during stance and gait tasks in Parkinson's disease. *Gait Posture*. 2005 Nov;22(3):240–9.
- [219]. Conway Z, Blackmore T, Silburn P, Cole M. Dynamic balance control during stair negotiation for older adults and people with Parkinson disease. *Hum Mov Sci*. 2018 Jun;59:30–6.
- 220]. Herman T, Inbar-Borovsky N, Brozgol M, Giladi N, Hausdorff JM. The Dynamic Gait Index in healthy older adults: The role of stair climbing, fear of falling and gender. *Gait Posture*. 2009 Feb;29(2):237–41.
- [221]. Christoforetti G, McNeely ME, Campbell MC, Duncan RP, Earhart GM. Investigation of factors impacting mobility and gait in Parkinson disease. *Hum Mov Sci*. 2016 Oct;49:308–14.
- [222]. Hausdorff JM, Buchman AS. What Links Gait Speed and MCI With Dementia? A Fresh Look at the Association Between Motor and Cognitive Function. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2013 Apr 1;68(4):409–11.
- [223]. Ko S -u., Hausdorff JM, Ferrucci L. Age-associated differences in the gait pattern changes of older adults during fast-speed and fatigue conditions: results from the Baltimore longitudinal study of ageing. *Age Ageing*. 2010 Nov 1;39(6):688–94.
- [224]. Paker N, Bugdayci D, Goksenoglu G, Demircioğlu DT, Kesiktas N, Ince N. Gait speed and related factors in Parkinson's disease. *J Phys Ther Sci*. 2015;27(12):3675–9.
- [225]. Yogev G, Plotnik M, Peretz C, Giladi N, Hausdorff JM. Gait asymmetry in patients with Parkinson's disease and elderly fallers: when does the bilateral coordination of gait require attention? *Exp Brain Res*. 2007 Feb 15;177(3):336–46.
- [226]. Mirelman A, Bernad-Elazari H, Nobel T, Thaler A, Peruzzi A, Plotnik M, et al. Effects of Aging on Arm Swing during Gait: The Role of Gait Speed and Dual Tasking. Balasubramaniam R, editor. *PLOS ONE*. 2015 Aug 25;10(8):e0136043.
- [227]. Krasovsky T, Lamontagne A, Feldman A, Levin M. Effects of walking speed on gait stability and interlimb coordination in younger and older adults. *Gait Posture*. 2014;39(1):378–85.

Identificación de marcadores en estadios tempranos de la enfermedad de Parkinson

- [228]. Kuitz-Buschbeck JP, Brockmann K, Gilster R, Koch A, Stolze H. Asymmetry of arm-swing not related to handedness. *Gait Posture*. 2008 Apr;27(3):447–54.
- [229]. Punt M, Bruijn SM, Wittink H, van Dieën JH. Effect of arm swing strategy on local dynamic stability of human gait. *Gait Posture*. 2015 Feb;41(2):504–9.
- [230]. Bruijn SM, Meijer OG, Beek PJ, van Dieën JH. The effects of arm swing on human gait stability. *J Exp Biol*. 2010 Dec 1;213(23):3945–52.
- [231]. Titova N, Chaudhuri KR. Personalized medicine in Parkinson’s disease: Time to be precise: *Parkinson’s and Personalized Medicine*. *Mov Disord*. 2017;32(8):1147–54.
- [232]. Goetz CG, Fahn S, Martinez-Martin P, Poewe W, Sampaio C, Stebbins GT, et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson’s Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Process, format, and clinimetric testing plan. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2007 Jan;22(1):41–7.
- [233]. Pedraza OL, Salazar AM, Sierra FA, Soler D, Castro J, Castillo P, Hernández A, Piñeros C. Confiabilidad, validez de criterio y discriminante del Montreal Cognitive Assessment (MoCA) test, en un grupo de adultos de Bogotá. *Acta Med Colomb.*, 2016; 41(4): 221-8.
- [234] Muñoz B. Identificación de marcadores clínicos cognitivos y motores, en pacientes con enfermedad de Parkinson en estadios tempranos: evaluación clínica complementada con un dispositivo de análisis del movimiento [Ph.D Tesis]. [Cali, Colombia]: Universidad del Valle: 2019.

Este libro se terminó de imprimir y encuadernar en abril de 2019 en los talleres de Carvajal Soluciones de Comunicación, en la ciudad de Bogotá D.C. En su preparación, realizada desde la Editorial Universidad Icesi, se emplearon los tipos Gill Sans MT de 8, 10, 14 y 26 puntos, Baskerville MT Std de 9, 10, 12 y 30 puntos, Times New Roman de 10 puntos y Cambria Math de 12 puntos. La edición, que consta de 50 ejemplares, estuvo al cuidado de Claros Editores S.A.S.

La enfermedad de Parkinson se caracteriza por la presencia de síntomas motores y no motores que pueden aparecer sutilmente, de forma gradual, en estadios tempranos de la enfermedad. Su detección precoz es esencial en la medida en que permite el inicio oportuno del tratamiento de la enfermedad, lo que tiene un impacto favorable, tanto la calidad de la atención médica, como en la calidad de vida del paciente. El trabajo que presentan en este libro los grupos de investigación i2t y Biomédica de la Universidad Icesi, en asocio con la Fundación Valle del Lili, está dirigido a hacer factible la incorporación de dispositivos tecnológicos dentro del entorno clínico en los procesos de valoración de personas con sospecha de enfermedad de Parkinson, para complementar los esfuerzos del personal de salud, mediante el aporte de elementos objetivos capaces de eliminar las diferencias de apreciación entre un observador y otro.



ISBN: 978-958-8936-94-9



9 789588 936949