

# Capítulo 1. Generalidades de la Enfermedad de Parkinson

## Chapter 1. Parkinson's Disease Overview

Grupo de trastornos del movimiento de la Asociación Colombiana de Neurología

### 1. INTRODUCCIÓN

La Enfermedad de Parkinson es una enfermedad neurodegenerativa de aparición esporádica (1). Fue descrita por primera vez por James Parkinson en 1817 en Londres en su *An Essay on the Shaking Palsy*. En 1960 Ehringer y Hornykiewicz describen por primera vez el déficit estriatal de dopamina como causa probable de la enfermedad. Cotzias, en 1967, introduce el tratamiento con L-dopa para mejorar los síntomas de la enfermedad, pero solo años después, entre 1970 y 1980, se hace el reconocimiento de las complicaciones del tratamiento con levodopa (2).

La causa de la Enfermedad de Parkinson es desconocida, aunque probablemente es multifactorial; se han descrito factores genéticos y ambientales como los más relevantes (3).

La alteración fundamental de la enfermedad se encuentra en la *pars compacta* de la sustancia nigra, que forma parte de los ganglios basales. La sustancia nigra se compone de dos partes: una posterior muy oscura, en la que se encuentran neuronas con melanina en gran cantidad y están juntas *pars compacta*, y otra anterior, más clara, que ocupa mayor espacio y con muchas menos neuronas, *pars reticulada*. En la enfermedad de Parkinson se produce una pérdida progresiva de la neuronas dopaminérgicas del sistema nigroestriado, con despigmentación y posterior gliosis, mientras que en las neuronas que sobreviven aparecen los cuerpos de Lewy. La degeneración axonal de las células nigrales en el estriado explica la disminución de la dopamina en esta zona y la consiguiente alteración de la transmisión dopaminérgica que causa los síntomas motores de la enfermedad. Neuronas colinérgicas, glutamatérgicas y productoras de otras monoaminas también se ven afectadas incluso desde antes de evidenciarse los síntomas motores (3).

### 2. EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia en Colombia aún es desconocida, aunque existen estudios locales que muestran un rango que varía entre 30.7/100.000 habitantes según el estudio Antioqueño (4) y 4,7/1.000 habitantes en el estudio nacional EPI-NEURO (5). Esto se explica por las diferentes metodologías

usadas y hace necesaria la realización de un estudio nacional que permita conocer la prevalencia real en nuestro país. La prevalencia a nivel mundial de la enfermedad se calcula en 150/100.000 habitantes en la población general, aumentando con la edad de la siguiente manera (6):

- >300/100.000 hab. entre 60-69 años
- >850/100.000 hab. entre 70-79 años
- >1500/100.000 hab. entre 80-89 años

La edad media de inicio es alrededor de los 55 años y la mayoría de los pacientes tienen entre 50 y 80 años de edad. Es importante anotar que cada vez estamos viendo presentaciones más precoces de parkinson juvenil.

Se han descrito una serie de factores de riesgo potenciales asociados con la enfermedad, entre los que se encuentran (7):

- Discreta preponderancia en varones, o ninguna diferencia en cuanto a la prevalencia en el sexo
- Predisposición genética en algunos casos
- Habitantes de áreas rurales, uso de agua de pozo, granjas y exposición a herbicidas y pesticidas, y exposición crónica a solventes industriales
- Otros estudios epidemiológicos han sugerido que la enfermedad de Parkinson es más prevalente en países industriales y áreas con industrias de aleación de acero duro y molinos de pulpa de madera
- Los pacientes con enfermedad de Parkinson parecen tener una menor frecuencia de cáncer
- Relación inversa con ingesta de la denominada dieta mediterránea y de café

### 3. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Para el diagnóstico de la Enfermedad de Parkinson debe presentarse lo siguiente:

1. Bradicinesia
2. Rigidez muscular
3. Temblor de 4-6 Hz en reposo
4. Inestabilidad postural no debida a alteraciones primarias de tipo visual, vestibular, cerebeloso, cerebral o propioceptivo

**Bradicinesia:** es el componente más incapacitante de la enfermedad, afecta principalmente la cara y los músculos axiales. En combinación con el temblor y la rigidez, hace que tareas simples como escribir, vestirse o abotonarse sean casi imposibles. Se produce un enlentecimiento progresivo de los movimientos voluntarios, particularmente en la iniciación, lo que es llamado "start hesitation". Típicamente, la marcha es 'a pequeños pasos', con pérdida del balance, y con predominancia del hemicerpo donde inicia la enfermedad. La forma más grave de la bradicinesia es el llamado 'bloqueo o congelación', en que el paciente repentinamente se queda enganchado en el sitio, incapaz de dar un paso adelante, como si los pies estuvieran pegados al suelo. Este hecho típicamente ocurre cuando el paciente se levanta de una silla, intenta cambiar de dirección mientras camina o cambia de una superficie a otra, como al atravesar umbrales de puertas (8).

**Temblor:** está presente desde estadios precoces de la enfermedad, es un temblor de reposo asimétrico de las manos, de frecuencia baja. El temblor, sin embargo, disminuye al mantener una postura, apareciendo usualmente un temblor reemergente postural. Afecta principalmente manos y pies, aunque también afecta con frecuencia a la cara (labios, "mueca de conejo"), la mandíbula y los músculos de la lengua. El temblor de las manos produce la característica posición en 'cuenta de monedas' que se produce por la postura de la mano con la muñeca flexionada, dedos extendidos y pulgar aducido. También se puede presentar temblor en pronosupinación. Suele comenzar por un brazo y posteriormente afectar al brazo contralateral o a la pierna. El rango de frecuencia está entre 4 y 6 Hz, aunque puede ser más alto y de amplitud variable (8).

**Rigidez (o hipertonía parkinsoniana en rueda dentada):** en la enfermedad están rígidos todos los músculos de las extremidades afectadas, produciendo aumento del tono a lo largo de todo el movimiento pasivo de la extremidad. En la mayoría de pacientes hay una disminución fásica del tono, produciendo una rigidez en rueda dentada, que se es más notoria cuando se flexiona y extiende pasivamente, o supinando y pronando la muñeca del paciente. En etapas iniciales se puede activar la rigidez por medio de movimientos voluntarios y repetitivos de la extremidad contralateral (8).

**Alteración de reflejos posturales:** con la progresión de la enfermedad, los pacientes se sienten inestables y se dan cuenta de los constantes ajustes posturales imperceptibles que normalmente ocurren. Tienen dificultad para mantenerse de pie en posición recta, y cuando intentan caminar hacia adelante, la cabeza y el tronco se mueven desacompañados con los pies, que son incapaces de seguirlos para evitar la caída. Usualmente no se atreven a cambiar de dirección

sin pararse y recuperar su postura inicial, y volver a repetir el proceso completo. Las tareas sencillas acaban en caídas. Cualquier maniobra en espacios estrechos puede terminar en bloqueos y caídas (8).

#### 4. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Para hacer el diagnóstico de la enfermedad podemos apoyarnos en los criterios del Banco de cerebros de Londres, aprobados por la Movement Disorders Society. Como dato nuevo, se sacó la presencia de familiares afectados por la enfermedad de los criterios de exclusión, dadas las últimas descripciones de la Enfermedad de Parkinson de origen genético:

##### Criterios diagnósticos para la enfermedad de Parkinson

(Traducido de: Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease. A clinico-pathological study of 100 cases. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 1992; 55: 181-184 ) (9)

##### Diagnóstico de síndrome parkinsoniano

1. Bradicinesia (lentitud del inicio de los movimientos voluntarios con reducción progresiva de la velocidad y amplitud de acciones repetitivas)
2. Y al menos uno de los siguientes:
  - o Rigidez muscular
  - o Temblor de reposo
  - o Inestabilidad postural no causada por disfunción visual, vestibular, cerebelosa o propioceptiva

##### Criterios de exclusión para Enfermedad de Parkinson

1. Historia de infartos cerebrales de repetición con progresión brusca de los rasgos parkinsonianos
2. Historia de traumatismos craneales de repetición
3. Historia de encefalitis diagnosticada
4. Crisis oculogiras
5. Tratamiento neuroléptico o con otras medicaciones que puedan producir síntomas parkinsonianos al inicio de los síntomas
6. Remisión mantenida de los síntomas
7. Síntomas estrictamente unilaterales después de tres años de evolución

8. Parálisis supranuclear de la mirada
9. Signos cerebelosos
10. Afectación autonómica severa precoz
11. Demencia severa precoz con trastornos del lenguaje, memoria y praxias
12. Signo de Babinski
13. Presencia de tumores cerebrales o hidrocefalia comunicante en el TAC
14. Ausencia de respuesta a grandes dosis de levodopa (excluida la malabsorción)
15. Exposición a MPTP
16. Sospecha de temblor psicogeno

### Crterios positivos predictivos de Enfermedad de Parkinson

(Se requieren tres o más para el diagnóstico de Enfermedad de Parkinson definida)

1. Inicio unilateral
2. Temblor de reposo presente
3. Trastorno progresivo
4. Asimetría persistente, afectando más al lado inicial
5. Respuesta excelente a L-dopa
6. Corea severa inducida por L-dopa
7. Respuesta a la L-dopa durante 5 años o más
8. Curso clínico de 5 años o más

### 5. METODOS DIAGNÓSTICOS

El diagnóstico de la Enfermedad de Parkinson es esencialmente clínico y los estudios paraclínicos, como los exámenes de laboratorio y las neuroimágenes, son de utilidad para hacer diagnóstico diferencial o para casos clínicamente difíciles. Es así que las imágenes funcionales como SPECT cerebral con TRODAT resultan útiles para distinguir la Enfermedad de Parkinson y parkinsonismos neurodegenerativos (MSA, PSP, DCL) de otros desórdenes extrapiramidales como Temblor esencial, Distonia dopa-sensible; no obstante, no se prestan para hacer distinciones entre las etiologías específicas de parkinsonismo degenerativo, dado que básicamente son marcadores de la destrucción de la vía dopaminérgica presináptica (grado de recomendación C). El PET cerebral con fluorodopa sí puede ser de utilidad para hacer diagnóstico diferencial entre Enfermedad de Parkinson y otras causas de parkinsonismo degenerativo (10-13). Así mismo, la resonancia cerebral se presta para diferenciar la Enfermedad de Parkinson idiopático de los otros parkinsonismos neurodegenerativos y secundarios (14).

La imágenes funcionales con MIBg cardíaco permiten diferenciar entre Enfermedad de Parkinson idiopático y atrofia multisistémica, siendo negativa para la atrofia multisistémica. Esto, teniendo en cuenta, por supuesto, la exclusión de pacientes con otras causas de denervación cardíaca como puede ser la presencia de diabetes como patología concomitante (grado de recomendación C) (15).

La ecografía transcraneal de la sustancia nigra permite, con una alta sensibilidad y especificidad, hacer diagnóstico de la Enfermedad de Parkinson, evidenciando un aumento de la ecogenicidad de la sustancia nigra hasta en un 90% de los pacientes, con un valor predictivo positivo mayor al 90% específicamente en estos pacientes (grado de recomendación C) (16, 17).

### 6. EVALUACIÓN DE LA SEVERIDAD Y DISCAPACIDAD EN LA ENFERMEDAD

Habitualmente se utiliza la clasificación en estadios de Hoehn y Yahr modificados. Esta es una escala ordinal que indica la situación evolutiva de la enfermedad y la respuesta a la medicación (ON y OFF) (18, 19).

#### Estadios de Hoehn & Yahr modificados

**Estadio 0:** ausencia de signos patológicos

**Estadio 1:** alteración unilateral

**Estadio 1,5:** alteración unilateral con afectación axial

**Estadio 2:** alteración bilateral sin deterioro del equilibrio

**Estadio 2,5:** alteración bilateral leve con recuperación en la prueba de estabilidad

**Estadio 3:** alteración bilateral leve a moderada, cierta inestabilidad postural, físicamente independiente

**Estadio 4:** incapacidad grave, capaz todavía de caminar o permanecer de pie sin ayuda

**Estadio 5:** confinado en cama o silla de ruedas a no ser que se le ayude

#### Escala de actividades de la vida diaria de Schwab & Englad (20, 21)

**100%-**Completamente independiente. Capaz de realizar cualquier tarea sin lentitud o dificultad

**90%-**Completamente independiente. Capaz de realizar cualquier tarea con lentitud o dificultad. Puede tardar el doble de lo normal.

**80%-**Independiente en la mayoría de tareas. Tarda el doble. Consciente de la dificultad y enlentecimiento.

**70%-**No completamente independiente. En algunas tareas tarda 3 o 4 veces más de lo normal, pudiéndole tomar gran parte del día.

60%-Alguna dependencia. Puede hacer la mayoría de tareas, pero muy lentamente y con mucho esfuerzo.

50%-Más dependiente. Necesita ayuda en la mitad de tareas cotidianas. Dificultad para todo.

40%-Muy dependiente. Solo puede realizar algunas tareas sin ayuda.

30%-Con mucho esfuerzo puede realizar alguna tarea. Necesita mucha ayuda.

20%-Ninguna tarea solo. Severa invalidez.

10%-Totalmente dependiente.

0%-Funciones vegetativas como la deglución, función urinaria e intestinal no funcionan. Postrado en cama.

Para evaluar de forma integral la Enfermedad de Parkinson en todos sus aspectos, se recomienda utilizar la MDS-UPDRS validada la español. La aplicación de esta escala requiere un entrenamiento que está disponible en la página de la *Movement Disorders Society* [www.movementdisorders.org/updrs/](http://www.movementdisorders.org/updrs/) (22) (Figura 1).

**Figura 1. Formato de evaluación MDS-UPDRS**

Nombre del paciente o ID		ID del Centro	____-____-____ (dd-mm-aaaa) Fecha de la evaluación	Iniciales del evaluador
--------------------------	--	---------------	--	-------------------------

**MDS-UPDRS Hoja de Recogida de Puntuaciones**

1.A	Fuente de información	<input type="checkbox"/> Paciente <input type="checkbox"/> Cuidador <input type="checkbox"/> Paciente + Cuidador	3.3b	Rigidez – MSD	
			3.3c	Rigidez – MSI	
<b>Parte I</b>			3.3d	Rigidez – MID	
1.1	Deterioro cognitivo		3.3e	Rigidez – MII	
1.2	Alucinaciones y psicosis		3.4a	Golpeteo de dedos ( <i>tapping</i> )– Mano dcha.	
1.3	Estado de ánimo depresivo		3.4b	Golpeteo de dedos ( <i>tapping</i> )– Mano izda.	
1.4	Estado de ánimo ansioso		3.5a	Movimientos de las manos – Mano dcha.	
1.5	Apatía		3.5b	Movimientos de las manos – Mano izda.	
1.6	Manifestaciones del SDD		3.6a	Pronación-supinación – Mano dcha.	
1.6a	¿Quién está cumplimentando el cuestionario?	<input type="checkbox"/> Paciente <input type="checkbox"/> Cuidador <input type="checkbox"/> Paciente + Cuidador	3.6b	Pronación-supinación – Mano izda.	
1.7	Problemas de sueño		3.7a	Golpeteo con los dedos de los pies – Pie derecho	
			3.7b	Golpeteo con los dedos de los pies – Pie izquierdo	
1.8	Somnolencia diurna		3.8a	Agilidad con las piernas – Pierna derecha	
1.9	Dolor y otras sensaciones		3.8b	Agilidad con las piernas – Pierna izquierda	
1.10	Problemas urinarios		3.9	Levantarse de la silla	
1.11	Problemas de estreñimiento		3.10	Marcha	
1.12	Mareo al ponerse de pie		3.11	Congelación de la marcha	
1.13	Fatiga		3.12	Estabilidad postural	
<b>Parte II</b>			3.13	Postura	
2.1	Hablar		3.14	Espontaneidad global de movimientos	
2.2	Salivación y babeo		3.15a	Tembor postural – Mano derecha	
2.3	Masticación y deglución		3.15b	Tembor postural – Mano izquierda	
2.4	Comer/manejar cubiertos		3.16a	Tembor de acción – Mano derecha	
2.5	Vestirse		3.16b	Tembor de acción – Mano izquierda	
2.6	Higiene		3.17a	Amplitud del temblor de reposo – MSD	
2.7	Escritura		3.17b	Amplitud del temblor de reposo – MSI	
2.8	Hobbies y otras actividades		3.17c	Amplitud del temblor de reposo – MID	
2.9	Darse la vuelta en cama		3.17d	Amplitud del temblor de reposo – MII	
2.10	Tembor		3.17e	Amplitud del temblor de reposo – Labio/mandíbula	
2.11	Levantarse de la cama		3.18	Persistencia del temblor de reposo	
2.12	Marcha y equilibrio			¿Discinesias presentes?	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí
2.13	Congelación al caminar			¿Estos movimientos interfirieron con la exploración?	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí
3a	¿El paciente toma medicación?	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí		Estadios de Hoehn y Yahr	
3b	Estado clínico del paciente	<input type="checkbox"/> Off <input type="checkbox"/> On	<b>Parte IV</b>		
3c	¿El paciente toma levodopa?	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí	4.1	Tiempo con discinesias	
3.c1	Tiempo desde la última dosis:		4.2	Impacto funcional de las discinesias	
<b>Parte III</b>			4.3	Tiempo en OFF	
3.1	Lenguaje		4.4	Impacto funcional de las fluctuaciones	
3.2	Expresión facial		4.5	Complejidad de las fluctuaciones motoras	
3.3a	Rigidez - Cuello		4.6	Distonias dolorosas en estado OFF	

Para evaluar los síntomas no motores de la enfermedad se diseñó la NMS-Quest, que es un cuestionario de autoadministración que permite detectar la presencia de síntomas no motores en la enfermedad (23) (Figura 2). Los medicamentos que pueden empeorar el parkinsonismo se describen en la Tabla 1.

**Tabla 1. Medicamentos que pueden empeorar los parkinsonismos**

- |                  |               |
|------------------|---------------|
| • Metoclopramida | • Flunarizina |
| • Cinarizina     | • Prometazina |
| • Haloperidol    | • Amlodipino  |
| • Flufenazina    | • Amiodarona  |
| • Sulpirida      | • Sinogan     |
| • Tetrabenazina  | • Pipotiazina |

**Cuestionario de Síntomas no Motores en Enfermedad de Parkinson (PD NMS Quest)**

Nombre: ..... Fecha: ..... Edad: .....

Centro: ..... Hombre  Mujer

**PROBLEMAS NO MOTORES en ENFERMEDAD de PARKINSON**

Los síntomas motores de la Enfermedad de Parkinson son bien conocidos. Sin embargo, algunas veces pueden aparecer otros problemas como consecuencia de la enfermedad o de su tratamiento. Es importante que su médico los conozca, especialmente si resultan molestos para Ud.

Abajo aparece una lista de problemas. Por favor, marque la casilla "Sí" si ha tenido alguno **durante el mes pasado**. El médico o enfermero/a pueden hacerle algunas preguntas para ayudarle a decidirse. Si **no** ha tenido ese problema durante el mes pasado, marque la casilla "No".

Si ha tenido el problema anteriormente, pero no durante el mes pasado, también debe responder "No".

**¿Ha tenido alguno de los siguientes problemas durante el mes pasado?**

	Sí	No		Sí	No
1. Babeo durante el día.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	16. Sentirse triste, bajo/a de ánimo o decaído.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Pérdida o alteración en la percepción de sabores u olores .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	17. Sentimientos de ansiedad, miedo o pánico.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Dificultad para tragar comida o bebidas, o tendencia a atragantarse.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	18. Pérdida o aumento del interés por el sexo.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Vómitos o náuseas.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	19. Dificultades en la relación sexual cuando lo intenta.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Estreñimiento (hacer de vientre menos de 3 veces a la semana) o tener que hacer esfuerzos para hacer de vientre.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20. Sensación de mareo o debilidad al ponerse de pie después de haber estado sentado o tumbado.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Incontinencia fecal (se escapan las heces).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	21. Caídas.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Sensación de no haber vaciado por completo el vientre después de ir al servicio.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	22. Dificultad para mantenerse despierto/a mientras realiza actividades como trabajar, conducir o comer.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Sensación de tener que orinar urgentemente que le obliga a ir rápidamente al servicio.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	23. Dificultad para quedarse o mantenerse dormido por la noche.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Necesidad de levantarse habitualmente por la noche a orinar.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	24. Sueños intensos, vívidos o pesadillas.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Dolores sin causa aparente (no debidos a otras enfermedades, como la artrosis).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	25. Hablar o moverse durante el sueño como si lo estuviera viviendo.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Cambio de peso sin causa aparente (no debido a un régimen o dieta).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	26. Sensaciones desagradables en las piernas por la noche o cuando está descansando, y sensación de que necesita moverlas.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Problemas para recordar cosas que han pasado recientemente o dificultad para acordarse de cosas que tenía que hacer.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	27. Hinchazón en las piernas.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Pérdida de interés en lo que pasa a su alrededor o en realizar sus actividades.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	28. Sudoración excesiva.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Ver u oír cosas que sabe o que otras personas le dicen que no están ahí.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	29. Visión doble.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Dificultad para concentrarse o mantener la atención.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	30. Creer que le pasan cosas que otras personas le dicen que no son verdad.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Figura 2. Cuestionario de síntomas no motores en Enfermedad de Parkinson**

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

---

## REFERENCIAS

---

1. TOLOSA E, WENNING G, POEWE W. The diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2006; 5:75-86.
2. PEARCE J. M. Aspects of the history of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1986; Suppl: 6-10.
3. OLANOW CW. The pathogenesis of cell death in Parkinson's disease— 2007. *Mov Disord.* 2007; 22 Suppl 17: S335-42.
4. 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;114(2): 175-82.
5. PRADILLA G, VESGA B, LEÓN-SARMIENTO F, GRUPO GENECO. Estudio neuroepidemiológico nacional (EPINEURO) colombiano. *Rev Panam Salud Publica.* 2003 Aug;14(2): 104-11.
6. DELAULM, BRETILER M. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2006; 5: 525-35.
7. ALLAM MF, NAVAJAS R, DEL CASTILLO AS. Factores de riesgo en la enfermedad de Parkinson. *Revista de Neurología.* 2003; 36(8): 749.
8. MOLINA JA, BERBEL A, PORTA J. EP: clínica y diagnóstico. In: Jiménez FJ, Luquín MR, Molina JA (eds). *Tratado de trastornos del movimiento.* Madrid; 1999:279-301.
9. HUGHES AJ, DANIEL SE, KILFORD L, LEES AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease. A clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1992; 55: 181-184.
10. NANDHAGOPAL R, MCKEOWN MJ, STOESSL AJ. Functional imaging in Parkinson's disease. *Neurology.* 2008; 70: 1478-88.
11. SCHERFLER C, SCHWARZ J, ANTONINI A, GROSSET D, VALLDEORIOLA F, MAREK K, ET AL. Role in DAT SPECT in the diagnostic work up of parkinsonism. *MO Disord.* 2007; 22: 1229-38.
12. EEROLA J, TIENARI PJ, KAAKKOLA S, NIKKINEN P, LAUNES J. How useful is (123I)b-CIT SPECT in clinical practice? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005; 76: 1211-6.
13. JENNINGS DL, SEIBYL JP, OAKES D, EBERLY S, MURPHY J, MAREK K. (123I)-CIT and single-photon emission computed tomographic imaging vs clinical evaluation in parkinsonian syndrome. *Arch Neurol.* 2004; 61: 1224-9.
14. BROOKS DJ. Neuroimaging in Parkinson's disease. *NeuroRx.* 2004; 1: 243-54.
15. SPIEGEL J, MÖLLERS MO, JOST WH, FUSS G, SAMNICK S, DILLMAN U, ET AL. FP-CIT and MIBG scintigraphy in early Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2005; 20:552-61.
16. BERG D, SIEFKER C, BECKER G. Echogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease and its relation to clinical findings. *J Neurol.* 2001;248:684-9.
17. WALTER U, NIEHAUS L, PROBST T, BENECKE R, MEYER BU, DRESSLER D. Brain parenchyma sonography discriminates Parkinson's disease and atypical parkinsonian syndromes. *Neurology.* 2003; 60: 74-7.
18. HOEHN MM, YAHR MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology.* 1967; 17: 427-42.
19. GOETZ CG, POEWE W, RASCOL O, SAMPAIO C, STEBBINS GT, COUNSELL C, ET AL. Movement Disorder Society Task Force Report on the Hoehn and Yahr Staging Scale: status and recommendations. *Mov Disord.* 2004; 19:1020-8.
20. SCHWAB RS, ENGLAND AC. Projection technique for evaluating surgery in Parkinson's disease. In: Gillingham FJ, Donaldson IML, eds. *Third Symposium on Parkinson's disease.* Edinburgh: E. and S. Livingstone; 1969. p. 152-7.
21. MCRAE C, DIEM G, VO A, O'BRIEN C, SEEBERGER L. Schwab & England: standardization of administration. *Mov Disord.* 2000; 15: 335-6.
22. 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.* 2007; 22: 41-7.
23. CHAUDHURI KR, MARTINEZ-MARTIN P, SCHAPIRA AH, STOCCHI F, SETHI K, ODIN P, ET AL. International multicenter pilot study of the first comprehensive self-completed nonmotor symptoms questionnaire for Parkinson's disease: the NMSQuest study. *Mov Disord.* 2006; 21:916-23.