

**Universidad Nacional de Rosario**  
**Hospital Provincial del Centenario**

**Trabajo final**

**Carrera de posgrado en Neurología**

**"Impacto en la calidad de vida de los síntomas no  
motores más frecuentes de la enfermedad de  
Parkinson"**

**Autor: Maximiliano Talamonti**

**Directora: María Eugenia Ferri**



# Índice

Abreviaturas.....	3
Resumen .....	4
Introducción .....	5
Marco teórico.....	7
Fisiopatología de la EP y correlación con la disfunción no motora.....	8
Estadios del Modelo de Braak. ....	12
✓ Estadio 1: bulbo olfatorio y núcleo motor dorsal del vago.....	12
✓ Estadio 2: formación reticular, locus coeruleus, núcleos del rafe .....	13
✓ Estadio 3: sustancia nigra pars compacta, núcleo basal de Meynert .....	14
✓ Estadio 4: amígdala y corteza temporal.....	14
✓ Estadio 5 y 6: neocórtex.....	15
Manifestaciones clínicas .....	15
✓ Síntomas motores:.....	15
✓ Síntomas no motores: .....	16
Objetivos .....	23
Materiales y métodos.....	24
Resultados.....	28
Discusión.....	39
Conclusiones .....	44
Anexos.....	45
Bibliografía.....	59

## **Abreviaturas**

EP: Enfermedad de Parkinson

SM: Síntomas motores

SNM: Síntomas no motores

SN: Sustancia negra

OS: Obra Sociales

GPI: Globo pálido interno

GPE: Globo pálido externo

VA: Ventral anterior

VL: Ventral lateral

CV: Calidad de vida

PD NMS quest: Cuestionario de SNM en EP

PDQ8 SI: PDQ8 Summary Index

PDQ-39: Parkinson's Disease Questionnaire-39

## **Resumen**

**Introducción:** La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno neurodegenerativo, caracterizado no solo por síntomas motores, sino también por un amplio espectro de síntomas no motores (SNM) que impactan de manera significativa en la calidad de vida de los pacientes. Estos síntomas suelen presentarse en etapas tempranas, incluso años antes del diagnóstico clínico, siendo frecuentemente subestimados o infradiagnosticados.

**Objetivo:** Conocer el impacto en la calidad de vida de cada uno de los síntomas no motores detectados en una población de pacientes con diagnóstico de EP.

**Materiales y métodos:** Se realizó un estudio multicéntrico, observacional, transversal utilizando el **PD NMS quest** para identificar la presencia de SNM y el **PDQ-8** para evaluar la calidad de vida. Asimismo, se registraron variables demográficas, clínicas y el estadio motor y funcional.

**Resultados:** Los resultados mostraron una elevada prevalencia de SNM, destacándose los trastornos urinarios, la constipación, las alteraciones del sueño y la hiposmia, como los más frecuentes. Al analizar el impacto en la calidad de vida en relación a cada síntoma no motor, se observó mayor impacto en las dimensiones emocionales, sexuales y movilidad, las cuales no fueron las de mayor reiteración en la muestra.

**Conclusiones:** Estos resultados sugieren que la repercusión de los SNM sobre la calidad de vida no depende exclusivamente de su frecuencia, sino de su carga funcional, emocional y social cuando se presentan y refuerzan la necesidad de una valoración sistemática e integral. La detección temprana y el tratamiento adecuado de estos síntomas podrían mejorar significativamente la calidad de vida, destacando la importancia de su inclusión como parte fundamental de la práctica neurológica en este grupo de pacientes.

**Palabras Clave:** Enfermedad de Parkinson, Síntomas no motores, Calidad de vida.

## Introducción

La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno neurodegenerativo progresivo que afecta el control del movimiento y presenta una variedad de síntomas motores (SM) y no motores (SNM). Es la segunda enfermedad neurodegenerativa después del Alzheimer y se caracteriza por la pérdida de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra (SN) del mesencéfalo.

Aunque históricamente ha sido considerada una enfermedad del movimiento, desde la descripción inicial de James Parkinson en 1817 donde evidencia los SM de la enfermedad, en las últimas décadas se ha reconocido la relevancia de los síntomas no motores, los cuales tienen un impacto significativo en la calidad de vida de los pacientes. (Parkinson, 1817/2002; Marín et al., 2018)

A nivel mundial, la enfermedad de Parkinson presenta una prevalencia aproximada del 0,3% en la población general, que asciende al 1% en personas mayores de 60 años, con una incidencia anual de 8 a 18 casos por cada 100.000 habitantes. Esta prevalencia no es homogénea y varía entre países, influida por diferencias genéticas, ambientales y metodológicas entre los estudios epidemiológicos. En Argentina, si bien no existen datos oficiales, se estima una prevalencia del 1–2% en mayores de 65 años y una incidencia de 20 a 25 casos nuevos por cada 100.000 habitantes por año. (de Lau & Breteler, 2006; de Jesús Castro & Pelli Noble, 2017)

Si bien los síntomas motores como el temblor, la rigidez y la bradicinesia son característicos de la EP, los SNM (trastornos del sueño, síntomas neuropsiquiátricos, disautonomía, deterioro cognitivo y demencia, fatiga y dolor, otros como síntomas respiratorios y cutáneos) han adquirido creciente importancia en la investigación y manejo de la enfermedad. (Barone et al., 2009; Berganzo et al., 2016; Chaudhuri et al., 2006a, Chaudhuri et al., 2006 b; Seppi et al., 2019; Kim et al., 2019)

La investigación sobre los SNM en la EP es fundamental para comprender mejor la fisiopatología de la enfermedad y para desarrollar estrategias terapéuticas más efectivas. En ese sentido si bien se reconoce el impacto negativo que los síntomas no motores generan en la calidad

de vida de los pacientes poco se ha estudiado el impacto individual de cada uno de ellos. Conocer la influencia en la calidad de vida que cada síntoma no motor determina en los pacientes con EP, podría ayudar en la búsqueda sistemática y organizada durante las consultas de dichos síntomas, permitiendo un reconocimiento temprano y una eventual intervención terapéutica, lo que permitiría reducir el efecto negativo que la presencia de los SNM determina.

## **Marco teórico**

La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno neurodegenerativo progresivo y multisistémico caracterizado por la degeneración selectiva de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra pars compacta y la acumulación anormal de alfa-sinucleína en forma de cuerpos de Lewy.

Se caracteriza clínicamente por la triada motora de bradicinesia, temblor en reposo y rigidez. Sin embargo, la capacidad del cerebro para compensar la pérdida de neuronas dopaminérgicas nigroestriatales enmascara la aparición de síntomas motores, de modo que cuando un individuo manifiesta dichos síntomas, se estima que ha habido una pérdida mayor al 60 % de estas neuronas.

A lo largo del tiempo, el entendimiento de la EP ha evolucionado desde una descripción fundamentalmente motora hacia un enfoque integral que reconoce la afectación de múltiples estructuras y sistemas de neurotransmisión extendiéndose mucho más allá de la descripción original de la enfermedad al incluir áreas como la corteza cerebral, el sistema nervioso entérico y el sistema nervioso autónomo, siendo hoy en día, reconocida como un trastorno multisistémico caracterizado por manifestaciones motoras y no motoras, las cuales van desde disfunción autonómica, trastornos visuales, del estado de ánimo e incluso problemas cognitivos.

El diagnóstico de EP se basa en criterios clínicos establecidos por entidades internacionales. Los criterios diagnósticos del Banco de Cerebro de Londres constituyen uno de los sistemas más utilizados y validados para el diagnóstico clínico de la enfermedad de Parkinson. Su estructura se organiza en tres pasos secuenciales. En primer lugar, se establece el diagnóstico de síndrome parkinsoniano, definido por la presencia de bradicinesia asociada a rigidez y/o temblor en reposo. En segundo lugar, se aplican criterios de exclusión que permiten descartar otras etiologías, como antecedentes de accidentes cerebrovasculares repetidos, uso de neurolépticos, remisión espontánea prolongada, signos piramidales o respuesta pobre a tratamientos dopaminérgicos. Finalmente, el tercer paso incluye criterios de apoyo (o criterios

positivos) que aumentan la probabilidad diagnóstica, entre ellos la asimetría del inicio, la presencia de temblor en reposo, la progresión gradual de los síntomas, la respuesta clara y sostenida a levodopa y la aparición de complicaciones motoras inducidas por el tratamiento (Anexo 1). En conjunto, este esquema permite un diagnóstico clínico de enfermedad de Parkinson altamente sensible y específico, ampliamente utilizado en investigación y práctica clínica desde su formulación. (Martínez-Fernández et al., 2016)

### **Fisiopatología de la EP y correlación con la disfunción no motora**

Para comprender las manifestaciones clínicas es fundamental repasar los conceptos fisiopatológicos.

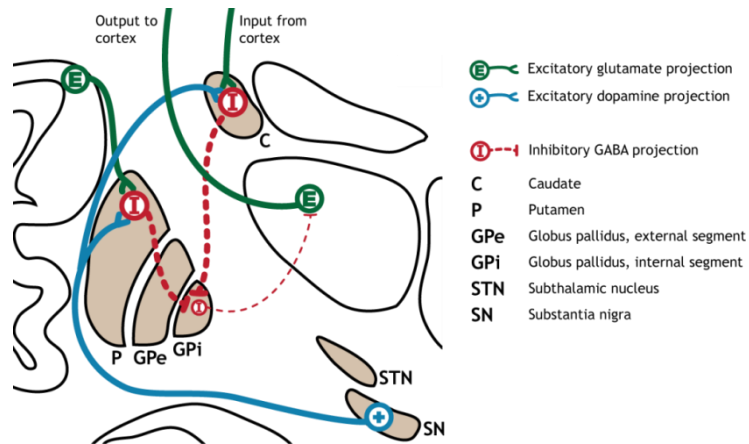
Existen dos vías propuestas para el control del movimiento. Una vía directa y una vía indirecta.

En la vía directa, El estriado, proyecta hacia el globo pálido interno (GPI), ejerciendo una acción inhibitoria, mediada por GABA. Luego, el globo pálido interno se proyecta sobre los núcleos talámicos, ventral anterior (VA) y ventral lateral (VL), con un carácter también inhibitorio, utilizando GABA como neurotransmisor. Los núcleos VA y VL son excitadores de la corteza a nivel del área prefrontal, pre motora y motora suplementaria.

La vía funciona entonces de la siguiente manera: cuando va a ocurrir un movimiento, la corteza activa el estriado, el cual inhibe al GPI. Dado que el mismo es inhibitorio de las neuronas talámicas, se produce una desinhibición de los núcleos VA y VL, lo cual excita sus dianas en la corteza cerebral.

En la vía indirecta, el estriado proyecta hacia el globo pálido externo, generando inhibición del mismo. Desde el globo pálido externo (GPE) se genera una inhibición del núcleo sub talámico. Dos inhibiciones consecutivas, generan una desinhibición de las neuronas del núcleo sub talámico. Ello produce en el núcleo, liberación de un neurotransmisor (glutamato) que excita las neuronas del GPI y en consecuencia activa a las proyecciones inhibitorias que afectan a los núcleos





**Figura 2:** Circuito ganglio basal vía directa. **Nota.** Figura reproducida de 5.3: *Ganglios Basales*, en *Fundamentos de la Neurociencia* por C. Henley (2022). [https://espanol.libretexts.org/Bookshelves/Salud/Farmacologia\\_y\\_Neurociencia/Fundamentos\\_de\\_la\\_Neurociencia\\_\(Henley\)/05%3A\\_Sistema\\_de\\_motor/5.03%3A\\_Ganglios\\_Basales](https://espanol.libretexts.org/Bookshelves/Salud/Farmacologia_y_Neurociencia/Fundamentos_de_la_Neurociencia_(Henley)/05%3A_Sistema_de_motor/5.03%3A_Ganglios_Basales). [Licencia Creative Commons BY-NC-SA 4.0.](#)

Como podemos apreciar, el modelo descrito no explica el resto de los síntomas presentes en la enfermedad. Lo que se postula es que, además del compromiso dopaminérgico, la EP involucra diversas vías neuroquímicas.

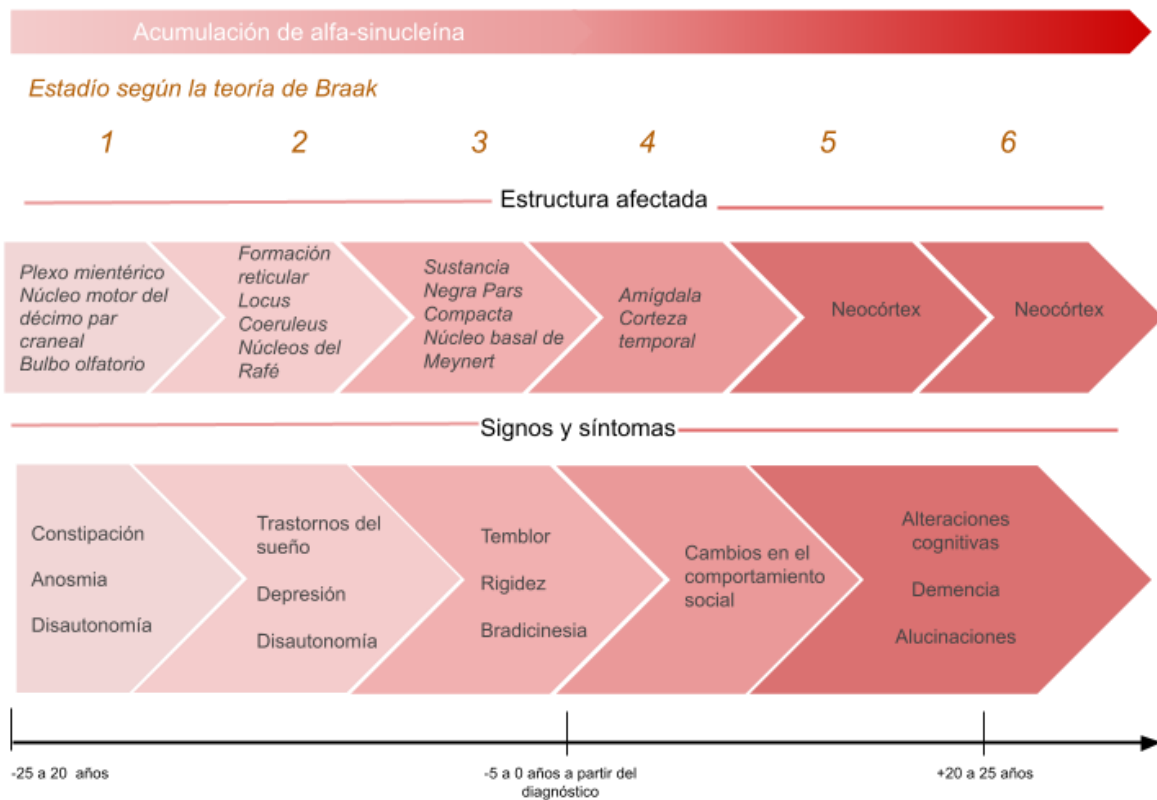
La degeneración del locus coeruleus afecta la neurotransmisión noradrenérgica, contribuyendo a síntomas autonómicos y afectivos; la afectación de los núcleos del rafe altera la transmisión serotoninérgica, asociándose a depresión y trastornos del sueño; y el compromiso del núcleo basal de Meynert afecta la transmisión colinérgica, contribuyendo a deterioro cognitivo y demencia en fases avanzadas.

Para explicar el modelo de progresión de solo síntomas, tanto motores como no motores en la EP, Braak y colaboradores propusieron un modelo secuencial de progresión patológica, comenzando en estructuras periféricas como el bulbo olfatorio y el plexo entérico, avanzando hacia tronco encefálico y finalmente corteza cerebral. Este modelo explica, además de los síntomas motores, la presencia de síntomas no motores y síntomas prodrómicos como hiposmia, constipación, trastornos urinarios, trastorno de conducta, alteraciones del sueño, entre otros, años antes del inicio motor.

La teoría de Braak, expone la progresión de la enfermedad de Parkinson según la presencia de cuerpos de Lewy. Estos surgen tras la acumulación citosólica de alfa sinucleína, una proteína soluble codificada a partir del gen SNCA. La función neuronal normal de la proteína  $\alpha$ -sinucleína no está dilucidada por completo, pero se ha propuesto que ocurre en el citosol, las mitocondrias y el núcleo, por lo que desempeña un papel en la actividad de las vesículas sinápticas, la función mitocondrial y en el tráfico intracelular. La  $\alpha$ -sinucleína obtiene cualidades neurotóxicas cuando se impide su eliminación por el mal plegamiento y se favorece su acumulación progresiva. Los monómeros solubles de  $\alpha$ -sinucleína forman oligómeros los cuales se combinan para formar protofibrillas que conformarán los llamados cuerpos de Lewy. Tras su agrupación en oligómeros, la proteína es capaz de formar poros de inserción en la membrana que pueden llevar a muerte celular, alteraciones sinápticas y disfunción mitocondrial.

Los puntos iniciales a los que subyace la acumulación y agregación de  $\alpha$ -sinucleína pueden ser múltiples, entre ellos: la sobreproducción de la proteína por la senescencia de los mecanismos proteolíticos o la presencia de mutaciones que aumentan la probabilidad de un mal plegamiento y la producción relativa de la  $\alpha$ -sinucleína. Según esta teoría, la acumulación de  $\alpha$ -sinucleína se produce siguiendo un orden predecible en dirección ascendente, desde el sistema nervioso entérico hasta alcanzar estructuras encefálicas.

Esta teoría genera una estadificación en seis etapas, útil para establecer correlaciones clínicas entre la sintomatología del paciente y las estructuras anatómicas afectadas.



**Figura 3:** Modelo de Braak en la progresión patológica de la EP. **Nota:** Reproducida de “El origen en la teoría de Braak” (Figura 1), por V. Villarreal-Quiroz, 2024, Revista Digital Universitaria, Redalyc. <https://www.redalyc.org/journal/1590/159076510013/html/>

### Estadios del Modelo de Braak.

#### ✓ Estadio 1: bulbo olfatorio y núcleo motor dorsal del vago

El plexo mientérico o plexo de Auerbach está ubicado entre las capas musculares longitudinal externa y circular interna del intestino. Este plexo constituye parte del sistema nervioso entérico y recibe fibras del componente motor visceral o eferente parasimpático del décimo par craneal. Las fibras eferentes tienen sus cuerpos celulares en el núcleo motor dorsal del vago ubicado en el piso del cuarto ventrículo y la sustancia gris central del bulbo raquídeo, en donde a través de su cara lateral emergen como nervio vago y se ramifican durante el recorrido hasta alcanzar los ganglios presentes en el plexo mientérico. Este circuito determina la actividad motora gástrica y es considerado uno de los primeros sitios anatómicos en donde ocurre la acumulación de  $\alpha$ -sinucleína.

El otro sector anatómico que se ha relacionado con este estadio es el bulbo olfatorio, lugar de relevo de este tipo de información sensorial, una vez se ha generado estimulación de receptores en mucosa olfatoria.

Clínicamente, estas alteraciones se expresan como trastornos digestivos: sialorrea, náuseas o sensación de plenitud precoz (disfunción vagal), constipación u olfatorios (hiposmia – anosmia)

Una mención especial corresponde al Eje intestino-cerebro y el concepto de neuroinflamación. En coincidencia con el estadio 1 de Braak, la hipótesis más reciente sugiere que la EP podría originarse en el sistema gastrointestinal. Alteraciones en la microbiota intestinal, inflamación crónica y permeabilidad aumentada de la barrera intestinal podrían activar agregación de alfa-sinucleína en el sistema entérico, ascendiendo posteriormente al sistema nervioso central a través del nervio vago.

#### ✓ **Estadio 2: formación reticular, locus coeruleus, núcleos del rafe**

Existe evidencia sobre cómo los cambios en la región del locus coeruleus pueden darse años antes de que el sistema dopaminérgico se vea comprometido y provoque, en un primer momento, una disminución de noradrenalina en el neocórtex, tálamo, hipotálamo y cerebelo, además de una disminución del neurotransmisor serotonina y de su receptor 5-HT, seguido de alteraciones en su transportador SERT.

Otro sitio que se compromete es la formación reticular, constituida por columnas celulares interconectadas y que incluye a los núcleos del rafe, los principales productores centrales de serotonina. Se manifiesta con trastornos del estado de ánimo como depresión temprana, ansiedad, trastornos de sueño (insomnio, fragmentación, alteración sueño-vigilia), somnolencia diurna, trastorno de conducta del sueño REM, hipersensibilidad al dolor o alteración de la modulación nociceptiva.

✓ **Estadio 3: sustancia nigra pars compacta, núcleo basal de Meynert**

El compromiso de las neuronas dopaminérgicas, sobre todo en la región ventrolateral de la pars compacta de la sustancia negra, se relaciona directamente con la aparición de rigidez y bradicinesia, dos de los síntomas motores de la triada clásica de la enfermedad de Parkinson, los cuales aparecen, como ya hemos comentado, cuando la pérdida neuronal alcanza un 60 % de su totalidad y empeoran conforme avanza la pérdida neuronal en una relación casi directamente proporcional. Sin embargo, el temblor en reposo no guarda este vínculo con la dopamina a pesar de ser descrito en relación a la respuesta farmacológica de este neurotransmisor. Aún no se logra comprender en su totalidad el mecanismo fisiopatológico de la instauración del temblor, pero se sugiere que neurotransmisores como acetilcolina y estructuras talámicas se encuentran involucradas. Por otro lado, la afectación del núcleo basal de Meynert se traduce en una disminución de la población neuronal colinérgica, que ocasiona un déficit de proyecciones axonales hacia la amígdala, hipocampo y neocórtex. En este estadio, la hipótesis del síndrome dual cobra relevancia tras exponer que el deterioro cognitivo y los síntomas motores de la triada clásica no son producidos de modo exclusivo por la depleción de neuronas dopaminérgicas, sino también por la afectación de neuronas colinérgicas. En síntesis, en este estadio encontramos principalmente los síntomas motores característicos como el temblor en reposo, la rigidez, la bradicinesia, la hipomimia, la pérdida de automatismo motor, inestabilidad en la marcha como así también alteraciones emocionales vinculadas a la amígdala y leve deterioro de memoria.

✓ **Estadio 4: amígdala y corteza temporal**

Este estadio presenta una correlación clínico-patológica difusa en comparación con los demás. Aquí las manifestaciones descritas en el estadio 3 evolucionan de forma unilateral a bilateral. Por su parte, el mayor compromiso de la amígdala y el de estructuras como el tálamo, el cuerno de Amón y el lóbulo temporal, se manifiestan a través de trastornos afectivos más marcados, trastornos cognitivos leves, trastornos de motivación (apatía), mayor disautonomía

(hipotensión ortostática, hiperhidrosis), trastornos sexuales, alteraciones oculomotoras leves, cambios conductuales moderados, e inicios de complicaciones motoras como discinesias.

#### ✓ **Estadio 5 y 6: neocórtex**

En los estadios más avanzados de la enfermedad se evidencian mayores cambios conductuales acompañados de los síntomas ya descritos. Además, se involucra el área premotora, motora y sensitiva primaria, y puede extenderse a toda la corteza cerebral, esto lleva al paciente a un estado de dependencia casi total para la realización de cualquier actividad. El deterioro cognitivo se hace evidente en la planificación, pensamiento abstracto, atención, funciones básicas de denominación y recuperación de memoria episódica, por lo que el paciente con EP puede notarse apático y con alteraciones en su conducta. Por su parte, la demencia cursa con síntomas neuropsiquiátricos como alucinaciones visuales y delusión o delirios en al menos el 17 % de pacientes.

En este estadio, estamos frente a los síntomas más avanzados de la enfermedad, encontrando como dijimos anteriormente demencia o deterioro cognitivo severo, alucinaciones visuales o delirios, marcada dificultad atencional, trastorno visuoespaciales, Alteraciones motoras severas por rigidez marcada, perdida de reflejos posturales produciendo imposibilidad en la marcha, incontinencia urinario y/o fecal e incluso trastorno respiratorios por afectación bulbar, llevando al paciente a una dependencia total para actividades básicas. (McCann et al., 2016; Rietdijk et al., 2017; Halliday, McCann, & Shepherd, 2012)

### **Manifestaciones clínicas**

#### ✓ **Síntomas motores:**

La EP se caracteriza clínicamente por:

- ✓ Bradicinesia, necesaria para el diagnóstico y entendida como lentitud en el inicio de movimientos voluntarios y progresiva reducción en la velocidad y amplitud con los movimientos sucesivos

- ✓ Rigidez o aumento del tono muscular que se manifiesta como resistencia al movimiento pasivo de una articulación.
- ✓ Temblor, característicamente de reposo, de baja frecuencia (4–6 Hz), asimétrico desde el inicio, que se atenúa con el movimiento voluntario y reaparece en reposo o en forma de temblor reemergente al mantener una postura. Clínicamente puede adoptar el patrón característico tipo ‘contar monedas’.

Dentro de las manifestaciones clínicas, el síntoma cardinal es la bradicinecia y como se mencionó anteriormente, es necesario para el diagnóstico y estará siempre presente, a diferencia del resto de los componentes de la triada que pueden aparecer en mayor o menor medida, dando lugar a distintos fenotipos de la enfermedad, como mixto, tremórico o rígido. Dichos síntomas suelen expresarse inicialmente en una extremidad, para luego continuar la afectación a un hemisferio y finalmente comprometer ambos hemisferios, aunque siempre el lado de inicio conserve mayor severidad.

✓ **Síntomas no motores:**

Los SNM abarcan una amplia variedad de manifestaciones. Los describiremos organizados por grupos o sistemas afectados, en:

**a) Trastornos olfatorios**

**b) Trastornos disautonomicos**

**c) Trastornos del sueño**

**d) Trastornos neuropsiquiatricos y cognitivos**

**e) Trastornos sensoriales y dolor**

**a) Trastornos olfatorios:** caracterizados por disminución (hiposmia) o pérdida total (anosmia) del sentido del olfato, afectando hasta el 90 % de los pacientes. Puede preceder a los síntomas motores por años a causa del depósito de alfa-sinucleína en el bulbo olfatorio y núcleo

olfatorio anterior, con degeneración de las vías olfatorias primarias, afectando la transmisión de señales entre el epitelio olfatorio y la corteza piriforme. (Fullard, Morley & Duda, 2017)

**b) Trastornos autonómicos:** Se deben a la degeneración de los sistemas simpático y parasimpático, tanto centrales (tronco encefálico) como periféricos (plexos viscerales, cardíacos, pélvicos).

**1-Alteraciones urinarias:** Ocurre por degeneración de neuronas colinérgicas parasimpáticas en el plexo pélvico y del centro pontino de la micción, disminución de la inhibición cortical sobre el reflejo vesical, disfunción dopaminérgica del núcleo accumbens y sustancia negra, que normalmente modulan el control del detrusor, dando como resultado, hiperactividad del músculo detrusor y su traducción clínica. (Li et al., 2022; Valentino et al., 2018)

- ✓ **Urgencia miccional:** Necesidad imperiosa de orinar.
- ✓ **Nicturia:** es la necesidad de levantarse una o más veces durante la noche para orinar, interrumpiendo el sueño. Se considera clínicamente significativa cuando el episodio provoca un despertar del sueño y afecta la calidad del descanso. (Abrams et al., 2002)
- ✓ **Poliaquiuria:** es el aumento en la frecuencia de las micciones, generalmente de pequeños volúmenes, sin que exista necesariamente un aumento del volumen urinario total en 24 horas. (Jameson et al., 2018)

**2-Disfunción sexual:** Ocurre por disfunción autonómica parasimpática colinérgica, por disminución de la motivación y placer al afectarse el sistema dopaminérgico mesolímbico y también como efectos adversos del tratamiento, en donde podemos encontrar en ocasiones, un aumento del apetito sexual o hipersexualidad, en los periodos de sobreestimulación como así también momentos de apatía sexual, ocasionado por fluctuaciones dopaminérgicas. (Vázquez-Sánchez et al., 2010)

Por ello, al ser mixtos los mecanismos, se manifiesta clínicamente por: fluctuaciones del deseo sexual, dificultad eréctil o eyaculatoria, disminución de lubricación o anorgasmia.

**3-Alteraciones cardiovasculares:** Por degeneración de neuronas simpáticas posganglionares y del núcleo dorsal del vago, con pérdida de fibras adrenérgicas que regulan el tono vascular. Depósitos de alfa-sinucleína en ganglios simpáticos y en el corazón (demostrado en biopsias miocárdicas).

La principal manifestación clínica es la hipotensión ortostática, definida como una caída sostenida de la presión arterial sistólica de  $\geq 20$  mmHg o de la presión arterial diastólica de  $\geq 10$  mmHg dentro de los primeros 3 minutos posteriores al paso de la posición supina a la posición de pie.

**4-Trastornos de la sudoración:** Puede relacionarse tanto con períodos “on”, o sea, cuando la medicación está en pleno efecto positivo, como con discinesias en “off”, cuando el efecto terapéutico disminuye o desaparece. Refleja una alteración del control simpático sudomotor por degeneración de ganglios simpáticos y disfunción del hipotálamo posterior (centro termorregulador), junto con fluctuaciones dopaminérgicas. (Jankovic & Tolosa, 2022)

Se manifiesta por hiperhidrosis, entendida como sudoración excesiva, no explicada por necesidades de termorregulación. Suele afectar de manera predominante la cabeza, el cuello, tronco superior, axilas, palmas y plantas.

**5- Trastornos gastrointestinales:** como hemos descrito, se producen por depósito de alfa-sinucleína en el plexo mientérico de Auerbach y plexo submucoso de Meissner y afectación del núcleo motor dorsal del vago, que normalmente promueven el peristaltismo.

- ✓ **Estreñimiento:** Disminución de la frecuencia de evacuación (generalmente  $< 3$  deposiciones por semana), aumento del esfuerzo defecatorio, heces duras o sensación de evacuación incompleta, atribuibles a enlentecimiento del tránsito intestinal o disfunción del piso pélvico.
- ✓ **Sialorrea:** Acumulación de saliva por disminución del reflejo deglutorio. No hay aumento real de producción salival, sino hipocinesia orofacial y disfagia leve, al

verse afectados los núcleos motores bulbares y vías extrapiramidales que controlan la deglución.

- ✓ **Náuseas, plenitud gástrica:** Secundaria a disfunción autonómica vagal y afectación del plexo mientérico, desencadenando retardo en el vaciamiento gástrico.

**c) Trastornos del sueño:** Degeneración de estructuras pontinas que controlan la inhibición motora del REM: núcleo sublateral, núcleo magnocelularis y locus coeruleus. A menudo precede en años al inicio motor siendo un marcador precoz de sinucleinopatía.

Se puede evidenciar:

- ✓ **Trastorno del sueño REM:** caracterizada por la pérdida de la atonía muscular fisiológica durante el sueño REM, asociada a la aparición de conductas motoras anómalas, como movimientos bruscos, golpes, gritos o hablar, que actúan el contenido de los sueños.
- ✓ **Somnolencia diurna excesiva:** se define como la tendencia anormal e involuntaria a quedarse dormido durante el día en situaciones inapropiadas, con dificultad para mantener la vigilia.
- ✓ **Insomnio:** dificultad persistente para iniciar, mantener o consolidar el sueño, acompañada de un impacto negativo durante la vigilia.

**d) Trastornos neuropsiquiátricos y cognitivos:** producidos por pérdida de neuronas serotoninérgicas (núcleos del rafe) y noradrenérgicas (locus coeruleus) e hipofunción dopaminérgica del núcleo accumbens, corteza orbitofrontal y disminución de dopamina mesocorticolímbica relacionadas con la motivación y recompensa.

### **Clínicamente los pacientes manifiestan:**

- ✓ **Apatía:** Disminución primaria de la motivación, caracterizada por reducción del interés, la iniciativa, la actividad dirigida a objetivos y la respuesta emocional, que no se explica exclusivamente por depresión, deterioro cognitivo o sedación.
- ✓ **Ansiedad:** En la EP se define como la presencia de preocupación excesiva, tensión, miedo anticipatorio o síntomas autonómicos desproporcionados, persistentes y clínicamente significativos, que pueden presentarse de forma generalizada o en relación a fluctuaciones motoras (“ansiedad off”).
- ✓ **Depresión:** Trastorno del estado de ánimo caracterizado por tristeza persistente, pérdida de interés o placer, sentimientos de culpa o inutilidad, fatiga y deterioro funcional; atribuible tanto a mecanismos neurobiológicos propios de la enfermedad como a factores psicosociales.
- ✓ **Deterioro cognitivo y demencia:** Se explica principalmente por afectación colinérgica del núcleo basal de Meynert, cortical frontotemporal y acúmulo cortical de cuerpos de Lewy encontrado en estadios 5–6 de Braak.

La demencia asociada a la EP se presenta en fases moderadas o avanzadas de la enfermedad, presentando un patrón cognitivo subcortical-frontoestriatal, con predominio de alteraciones ejecutivas, déficit atencional, enlentecimiento cognitivo y compromiso visuoespacial, sin compromiso mnesico o afectando principalmente la fase de recuperación más que en el almacenamiento de la memoria.

**e) Trastornos sensoriales y dolor:** Por alteración de vías dopaminérgicas nigro-estriatales y espino-talámicas e hiperactividad de núcleos del dolor en tálamo y tronco.

**Dolor Nociceptivo:** causado por activación patológica o sensibilización de nociceptores. El dolor se agrava por la fuerza, actividad física o ejercicio. Ejemplos típicos son el dolor músculo esquelético, el visceral o el cutáneo.

- ✓ **Dolor Músculo esquelético:** es la forma más común de dolor relacionado a PD. descrito como dolorimiento, calambres, opresión, localizado en el cuello, extremidades superiores, paraespinales o músculos de la pantorrilla. El dolor en las articulaciones es común, más frecuentemente en caderas, rodillas y tobillos. Se origina en posturas anormales, rigidez y acinesia causado por fluctuaciones motoras, incluso distonías dolorosas.
- ✓ **Dolor Visceral:** Encontramos al dolor abdominal, disfagia y otros tipos de malestares gastrointestinales inclusive dolor a nivel anal ha sido descrito como consecuencia de la contracción distónica involuntaria de dicho esfínter.

**Dolor Neuropático:** dolor directamente causado por una lesión o enfermedad del sistema nervioso somato sensorial. Dependiendo del sitio de lesión se puede dividir en central o periférico.

- ✓ **Dolor radicular:** está restringido al territorio de una raíz nerviosa. La festinación, la cifosis y la distonía son causas probables de estrés en la parte ventral de la columna lumbar, lo cual podría contribuir a la formación de hernias discales a ese nivel.
- ✓ **Dolor central:** consecuencia de alteraciones en el procesamiento central del dolor. Puede ser intermitente o persistente y es difuso, ardiente e incluso referido como calambre.

**Misceláneas:** aquellos dolores que no pueden clasificarse dentro de los dos grupos anteriores

- ✓ **Dolor que precede al diagnóstico:** comúnmente a nivel del hombro o cadera, del lado en el cual aparecerán luego los síntomas motores.
- ✓ **Dolor relacionado a Akatisia o piernas inquietas:** ambos síndromes pueden estar precedidos de síntomas dolorosos y causar malestar sobre todo por

las noches y que necesita diferenciarse del dolor de la acinesia nocturna, que a veces presentan estos pacientes. (Ferri, 2013)

Muchos de los signos no motores de la enfermedad pueden aparecer años antes del inicio de los síntomas motores, constituyéndose en síntomas prodrómicos.

Entre ellos los más comúnmente descritos son: la hiposmia, la constipación, síntomas urinarios, la presencia de trastorno de conducta del sueño REM, síntomas depresivos y ansiosos.

La identificación de estos síntomas constituye un enfoque clínico clave para estrategias de diagnóstico temprano y neuroprotección futura.

## **Objetivos**

### **Primario:**

- ✓ Conocer el impacto en la calidad de vida de cada uno de los síntomas no motores detectados en una población de pacientes con diagnóstico de EP, atendidos en la unidad de movimientos anormales del Hospital Provincial del Centenario. y del Hospital español.

### **Secundarios:**

- ✓ Describir las características clínicas de los pacientes estudiados con EP.
- ✓ Conocer la prevalencia de los trastornos no motores en la población estudiada.
- ✓ Detectar la frecuencia con la cual los síntomas no motores fueron motivo de consulta inicial en los pacientes estudiados.
- ✓ Conocer la necesidad de consulta por SNM posterior al diagnóstico de EP.

## **Materiales y métodos**

Se realizó un estudio multicéntrico, transversal, observacional, descriptivo.

Nuestro trabajo se realizó con pacientes de dos instituciones de la ciudad de Rosario. El Hospital Centenario y El Hospital Español, las cuales pertenecen a distintos sectores dentro del sistema de salud. Cabe recordar que el sistema de salud argentino, está compuesto por tres sectores: público, de seguridad social y privado. El sector público está integrado por los ministerios nacional y provincial, y la red de hospitales y centros de salud públicos que prestan atención gratuita a toda persona que lo demande, fundamentalmente a personas sin seguridad social y sin capacidad de pago. Se financia con recursos fiscales y recibe pagos ocasionales de parte del sistema de seguridad social cuando atiende a sus afiliados. El sector privado está conformado por profesionales de la salud y establecimientos que atienden a demandantes individuales, a los beneficiarios de las OS y de los seguros privados. Este sector también incluye entidades de seguro voluntario llamadas Empresas de Medicina Prepaga que se financian sobre todo con primas que pagan las familias y/o las empresas. (Gobierno de la Provincia de Santa Fe, s.f.; Belló & Becerril-Montekio, 2011)

El Hospital Provincial del Centenario pertenece al sistema público provincial de salud que es administrado por el Ministerio de Salud de la Provincia de Santa Fe. Éste se encuentra ubicado en la ciudad de Rosario, al sur de la provincia. Este centro hospitalario de alta complejidad, de tercer nivel, recibe pacientes de todo el centro y la región sur de la provincia. La mayoría de la población que acude es adulta y sin cobertura de salud.

El Hospital Español es un efector de capital privado de la ciudad de Rosario (Santa Fé - Argentina), que cuenta con servicio de guardia activa las 24 h, 126 camas de internación general y 35 camas de internación crítica en su unidad de terapia intensiva. Atiende población adulta y pediátrica beneficiaria de OS y seguros de medicina privada. (Hospital Español de Rosario, s.f.)

Cabe destacar que ambos hospitales cuentan con consultorios externos de diferentes especialidades e incluso de subespecialidades como consultorio de movimientos anormales, perteneciente al servicio de neurología, desde donde se llevará a cabo el presente estudio.

**Criterios de inclusión:**

- ✓ Pacientes mayores de 18 años
- ✓ Diagnóstico de enfermedad de Parkinson según los criterios del banco de cerebro de Londres en seguimiento del Hospital Provincial Centenario y del Hospital Español de la ciudad de Rosario (provincia de Santa Fe-Argentina), desde mayo de 2025 hasta julio de 2025.

**Criterios de exclusión:**

- ✓ Pacientes con antecedentes de otros trastornos neurológicos diferentes a EP.
- ✓ Pacientes con diagnóstico de enfermedad psiquiátrica.
- ✓ Abuso de algún tipo de sustancia (drogas ilícitas, alcohol, psicofármacos).

Se llevó a cabo una entrevista personal o telefónica donde se realizó un cuestionario (Anexo 2), a cada uno de dichos pacientes.

**Variables:**

- ✓ Edad: variable cuantitativa discreta, expresada en años.
- ✓ Sexo: variable cualitativa nominal; varón o mujer.
- ✓ Fenotipo predominante de la enfermedad: variables cualitativas nominales. (tremórica, rígida o mixta)
- ✓ Tratamiento: variables cualitativas nominales (levodopa, agonistas dopaminérgicos o combinación de ambos).
- ✓ Se utilizó la escala de Hoehn y Yahr en su versión modificada (Anexo 3), que permite clasificar la severidad de la EP en diferentes estadios según la extensión del compromiso

motor, la presencia de inestabilidad postural y el grado de dependencia funcional. Esta escala divide la progresión de la enfermedad en estadios del 0 al 5, e incorpora estadios intermedios (1.5 y 2.5) que brindan una evaluación más precisa de las fases iniciales y moderadas. (Hoehn & Yahr, 1967; Goetz et al., 2004)

- ✓ Para la evaluación a todos los pacientes se le realizó el cuestionario de síntomas no motores, PD NMS quest (anexo 4), un instrumento validado internacionalmente en varios idiomas incluido el español que consta de 30 ítems dicotómicos (sí/no) destinados a identificar la presencia de síntomas no motores en los últimos 30 días. Los ítems abarcan dominios autonómicos, sueño, estado de ánimo, percepción alterada o alucinaciones, gastrointestinales, urinarios, sexuales y misceláneos como hinchazón y sensaciones desagradable en las piernas, visión doble y caídas. El cuestionario detecta la presencia de cada síntoma y permite cuantificar la carga total de síntomas no motores en la enfermedad de Parkinson. (Chaudhuri et al., 2006)
- ✓ Para la evaluación de la calidad de vida utilizó la escala PDQ-8 (Anexo 5), siendo esta, una escala abreviada de la PDQ-39 (Parkinson's Disease Questionnaire-39), un instrumento ampliamente validado que explora 39 ítems distribuidos en ocho dominios: movilidad, actividades de la vida diaria, bienestar emocional, estigma, apoyo social, cognición, comunicación y malestar corporal. Cada ítem se puntúa de 0 a 4 según la frecuencia del síntoma o limitación en el último mes. La PDQ-8, utilizada en este estudio, conserva un ítem representativo de cada dominio, permitiendo una valoración rápida y confiable del impacto de la enfermedad en la calidad de vida. La PDQ-8 mantiene el mismo formato de puntuación (0 a 4) y ofrece un puntaje total que refleja el grado de afectación funcional percibida por el paciente. (incluida en sección anexo). (Franchignoni et al., 2008; Jenkinson et al., 1997; Martínez-Martín et al., 2011; Ramadhan & Schrag, 2022)
- ✓ Luego se utilizó el PDQ8 summary index (PDQ8 SI), el cual expresa el impacto total del cuestionario en una escala de 0 a 100, calculado con la siguiente fórmula:

$$\text{PDQ8 SI} = (\text{Suma de los ítems} / 32) \times 100$$

Siendo 32 el puntaje máximo posible (8 ítems por 4 puntos cada uno), para realizar la clasificación de gravedad en: leve (0- 25), moderado (26- 75) y grave (76- 100).

Finalmente se realizó un entrecruzamiento de datos de cada ítem del PD NMS quest con el PDQ8 para relevar el impacto en la calidad de vida de cada síntoma en particular y se lo clasifico como leve y moderado/severo, por contar con casos individuales y aislados en la categoría de severo. (Peto et al., 1998)

Los datos requeridos para el presente estudio fueron obtenidos, previa firma del consentimiento informado (Anexo 6) y conformidad de las instituciones intervinientes (Anexo 7 y 8), volcados a una planilla Excel.

### **Análisis estadístico**

Los resultados se presentan mediante frecuencias absolutas y relativas porcentuales (%) en lo que se refiere a las variables categóricas.

Para describir la edad de los pacientes evaluados se presenta con la media, la mediana y el rango (valor mínimo; valor máximo).

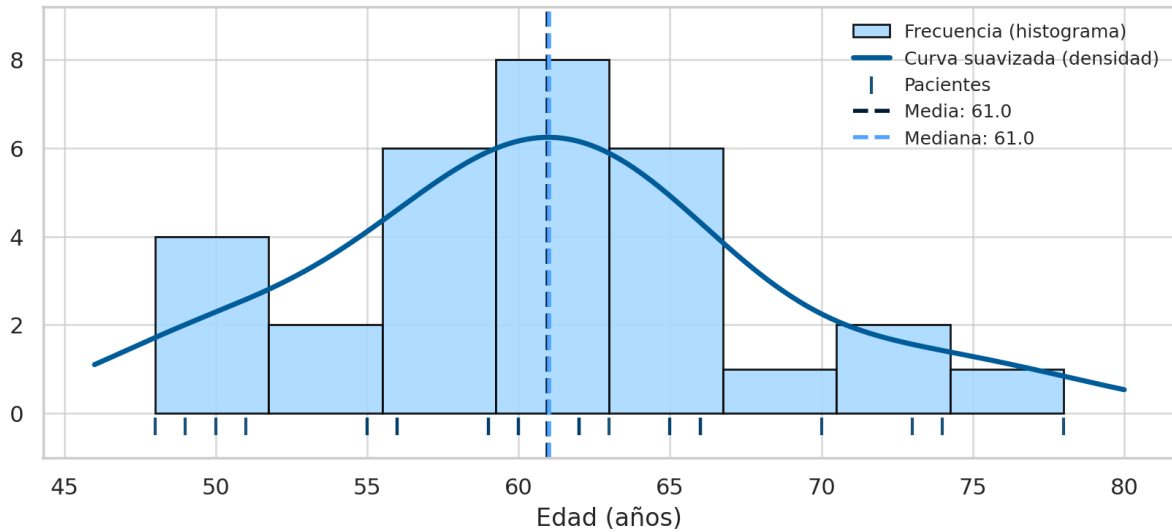
La comparación entre las respuestas del formulario de SNM y las categorías del PDQ 8, se realizó mediante el test de independencia Chi-cuadrado. Se consideró un nivel de significación del 5%.

Para el procesamiento se utilizó R Core Team (2025). (R Core Team, 2025).

# Resultados

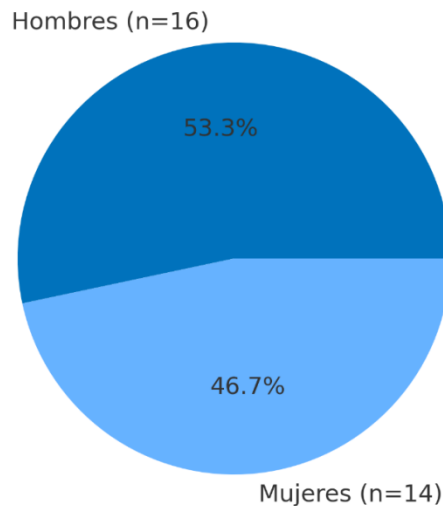
## 1. Características de la muestra

Se incluyeron 30 pacientes con enfermedad de Parkinson, con un rango etario que fue desde los 48 a los 78 años, con mayor concentración de casos entre los 56 y 66 años y con una edad media de 61 años, coincidiendo con la mediana del mismo valor, lo cual indica una tendencia central estable y ausencia de sesgo etario hacia valores extremos.



**Figura 4:** Histograma y curva de densidad de la distribución de edad en la muestra (n=30). Se incluyen marcas individuales (rug plot), junto con la media y la mediana señaladas con líneas punteadas.

En la muestra total (n=30), el 53,3% correspondió a pacientes de sexo masculino (n=16).



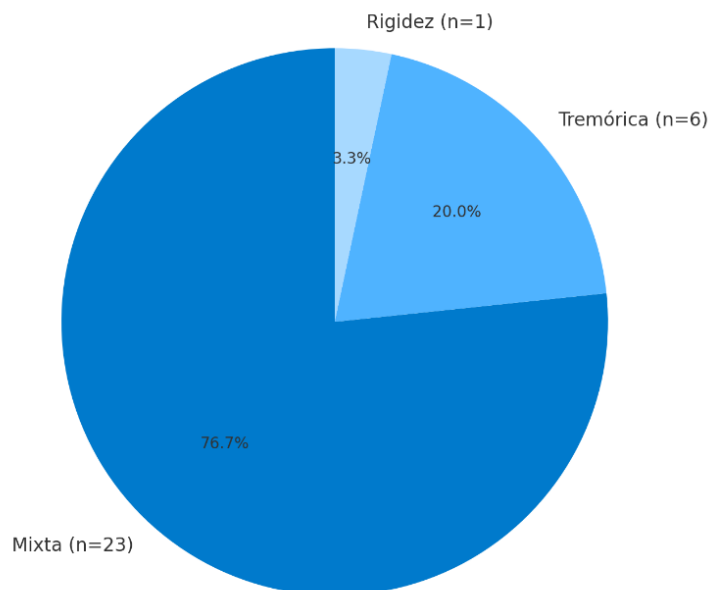
**Figura 5.** Distribución por sexo de la muestra (n=30).

En cuanto al grado de afectación motora evaluado mediante la escala de Hoehn & Yahr modificada, el 46,7% de los pacientes se ubicó en el estadio 2, seguido por el estadio 1.5 con el 23,3% y el estadio 2.5 con el 16,7%. Los estadios más avanzados fueron menos prevalentes, con un 10% de pacientes en estadio 3 y un único caso (3,3%) en estadio 4. Esta distribución, presentada en la tabla 2, muestra un predominio de pacientes en etapas leves a moderadas

Estadio H&Y	Porcentaje (%)	Número de pacientes (n)
1.5	23.3%	7
2.0	46.7%	14
2.5	16.7%	5
3.0	10.0%	3
4.0	3.3%	1

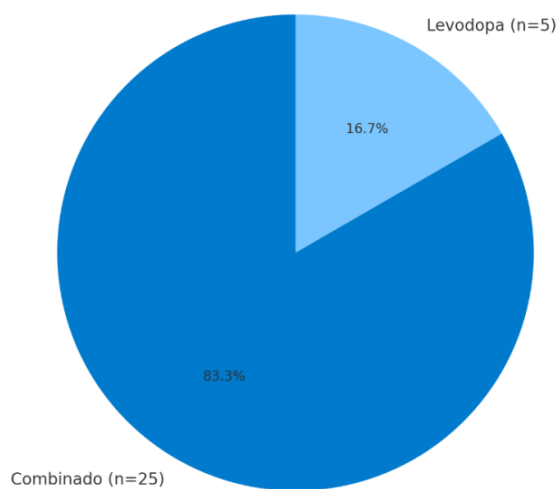
**Tabla 2.** Distribución de los pacientes según los estadios de la escala de Hoehn & Yahr modificada, expresada en porcentaje y número absoluto de casos

En relación con el fenotipo clínico, el 76,7% de los pacientes presentó un fenotipo Mixto (n=23). (Figura 6)



**Figura 6.** Distribución de los pacientes según el fenotipo clínico de Enfermedad de Parkinson.

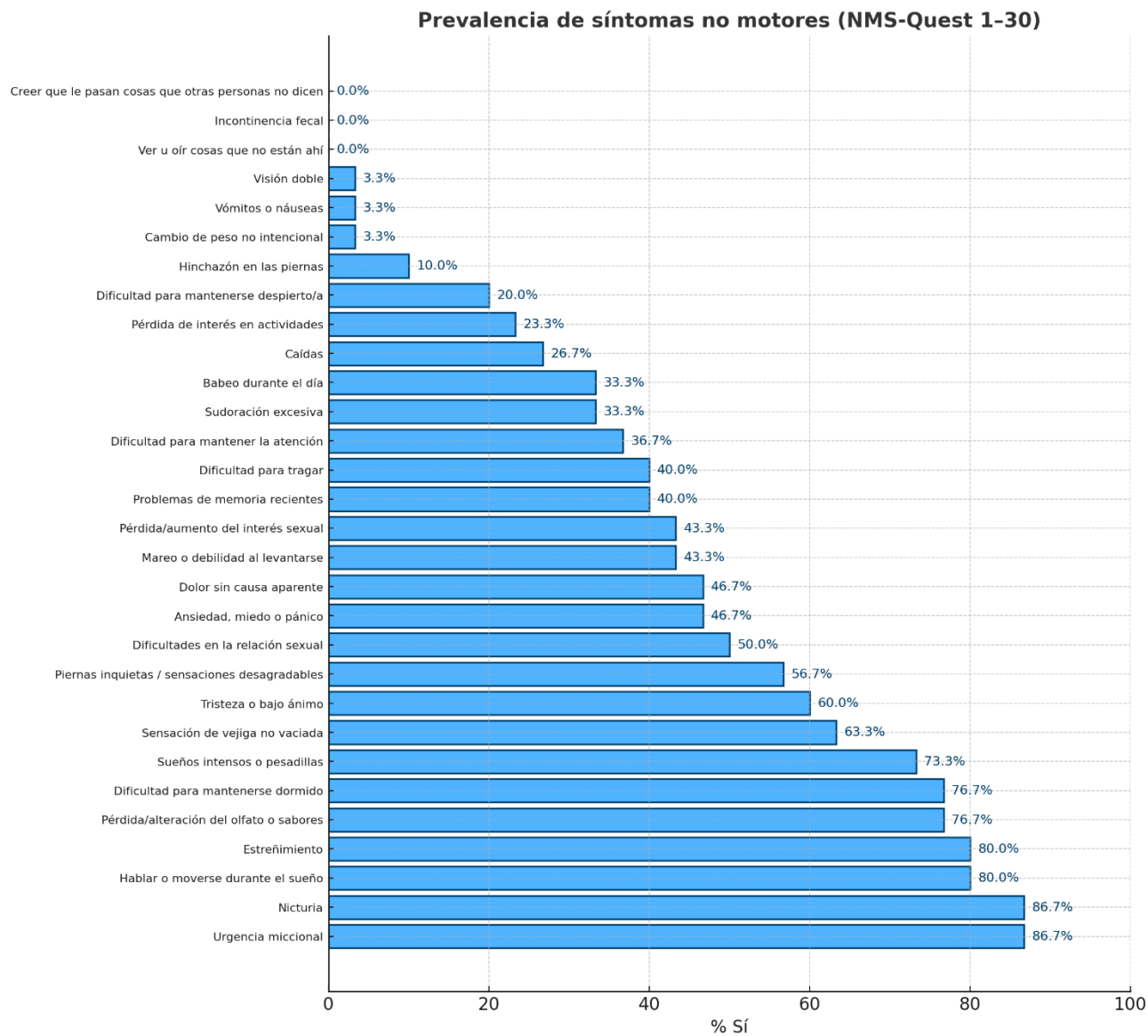
En cuanto al tratamiento farmacológico, 25 pacientes (83.3%) recibían esquema combinado y 5 pacientes (16.7%) levodopa.



**Figura 4:** Distribución del tipo de tratamiento recibido por los pacientes: tratamiento combinado (83,3%; n=25) y monoterapia con levodopa (16,7%; n=5).

## 2. Síntomas no motores (NMSQuest)

La evaluación de los síntomas no motores mediante el cuestionario NMS-Quest evidenció una carga elevada y heterogénea de manifestaciones no motoras en la cohorte (figura 7). En general, todos los pacientes presentaron al menos un síntoma, y la mayoría refirió múltiples alteraciones, lo que demuestra la naturaleza multisistémica de la Enfermedad de Parkinson incluso en estadios predominantemente leves a moderados (según Hoehn & Yahr).



**Figura 7.** Prevalencia de los 30 ítems del cuestionario PD NMS-Quest en la cohorte estudiada.

Los dominios autonómicos y del sueño fueron los más afectados, destacándose la urgencia miccional (86,7%) y nicturia (86,7%). El 100 % de la muestra presentó 1 de los 2 síntomas urinarios (figura 8), lo que evidencia la alta prevalencia. La constipación también se evidenció en un alto porcentaje de pacientes (80%)

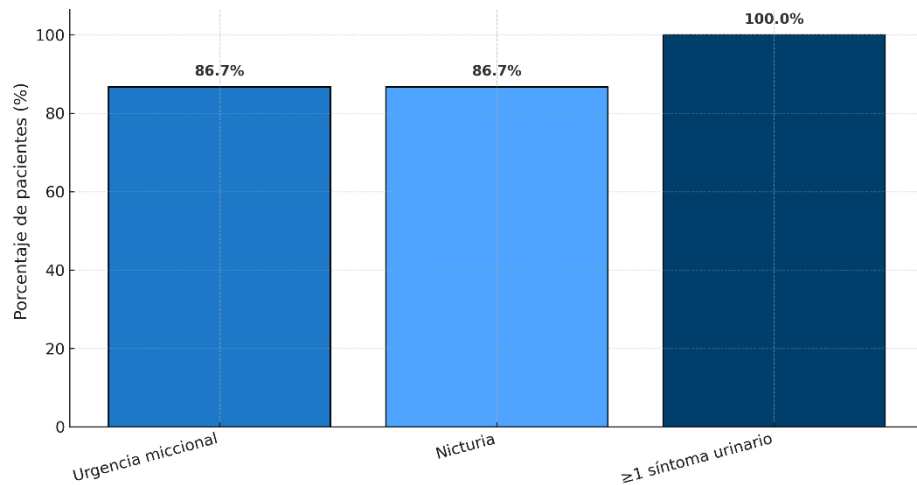


Figura 8. Prevalencia de los síntomas urinarios evaluados mediante el PD NMS quest.

Dentro del dominio del sueño y la regulación circadiana, se observaron elevadas frecuencias de sueños intensos, vívidos o pesadillas (73,3%) y somnolencia diurna, lo que refleja una disrupción significativa del control del sueño REM y no REM.

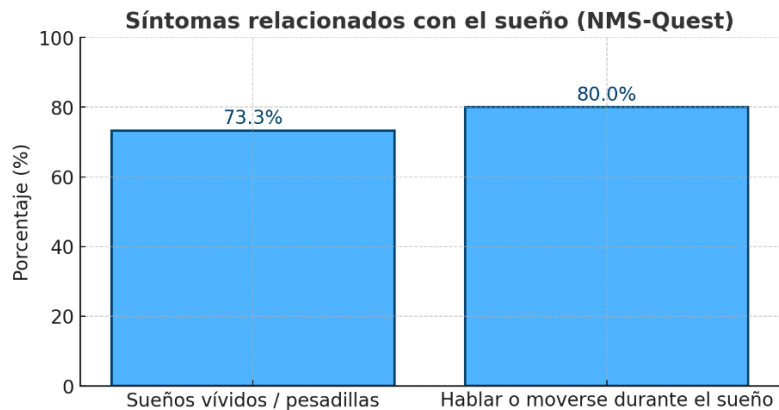
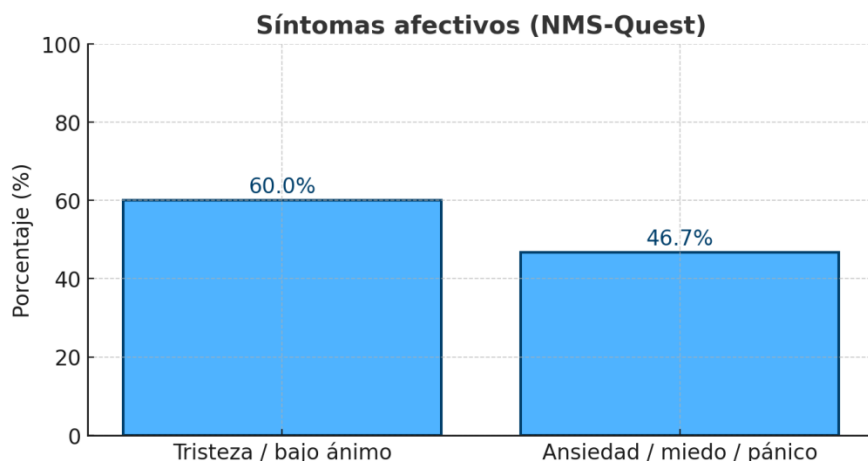


Figura 9. Prevalencia de los síntomas relacionados con el sueño según el cuestionario NMS-Quest.

Los síntomas sensoriales también estuvieron marcadamente presentes, como la pérdida o alteración del olfato (76,7%), hallazgo característico de EP y uno de los biomarcadores prodrómicos mejor establecidos, vinculado al depósito temprano de alfa-sinucleína en el bulbo olfatorio.

En cuanto a síntomas neuropsiquiátricos, la prevalencia fue más variable: tristeza baja de ánimo y síntomas depresivos (60%) y ansiedad/miedo/pánico (46,7%) fueron relativamente

frecuentes (figura 10), mientras que las alteraciones psicóticas (alucinaciones, creencias falsas) fueron prácticamente inexistentes (0%). Este patrón sugiere un perfil neuropsiquiátrico dominado por síntomas afectivos más que por psicosis, concordante con cohortes en estadios moderados y con tratamientos relativamente estables.



**Figura 10:** Porcentaje de pacientes que reportaron tristeza/bajo ánimo y ansiedad/miedo/pánico según el PD NMS-Quest.

En relación con la esfera sexual, el 43,3% de los pacientes refirió alteraciones en el interés sexual, ya sea disminución o aumento del mismo. La presencia de este síntoma en casi la mitad de la cohorte sugiere un impacto clínicamente significativo.

Respecto al ítem 21 del PD NMS-Quest, el 26,7% de los pacientes refirió caídas en el último tiempo. La prevalencia observada en esta muestra sugiere que, aunque la mayoría de los pacientes no presenta inestabilidad postural severa, existe un subgrupo con riesgo aumentado.

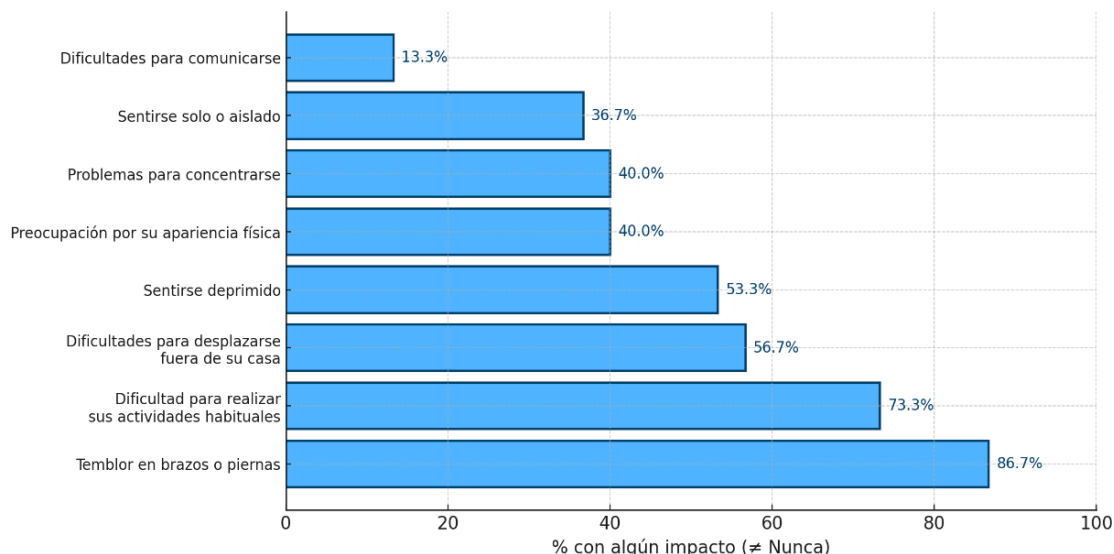
Los trastornos cognitivos subjetivos se observaron en un porcentaje intermedio (43,3% refirió dificultad para recordar o mantener la atención), un hallazgo compatible con síntomas cognitivos sutiles en EP, incluso antes de que se instale un deterioro cognitivo significativo.

### **3. Calidad de vida: PDQ-8**

El análisis por ítems con algún grado de afectación del cuestionario PDQ-8 evidenció que los dominios más afectados en la cohorte correspondieron a movilidad, actividades habituales,

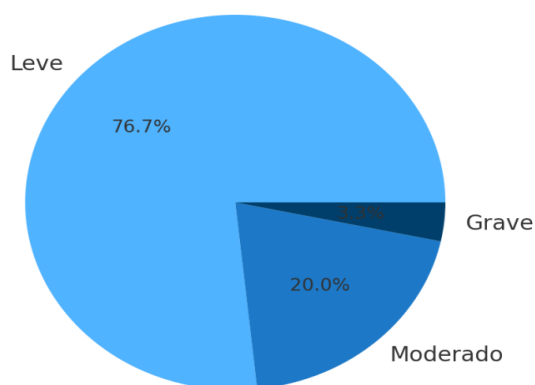
síntomas motores y anímicos (figura 9). El ítem con mayor proporción de pacientes afectados fue “Temblor en brazos o piernas” (86,7%), seguido por “Dificultad para realizar sus actividades habituales” (73,3%) y “Dificultades para desplazarse fuera de su casa” (56,7%).

Los síntomas “Sentirse deprimido” (53,3%), “problemas para concentrarse” (40%) y “Sentirse solo o aislado” (36,7%), también mostraron una prevalencia considerable.



**Figura 11.** Porcentaje de pacientes que reportaron algún grado de impacto (≠ “Nunca”) en cada uno de los ítems del cuestionario PDQ-8.

El análisis del cuestionario PDQ-8 evidenció un impacto leve a moderado en la calidad de vida de los pacientes evaluados. Los puntajes oscilaron entre 3,1% y 65,6%, reflejando cierta heterogeneidad en la percepción subjetiva de salud y funcionamiento cotidiano. En cuanto a la clasificación por categorías, la gran mayoría de los pacientes se ubicó dentro de la categoría Leve (76,7%; n=23).



**Figura 12:** Se grafica el % clasificado en leve, moderado o grave de pacientes con algún impacto por ítem.

#### **4. Asociación entre síntomas no motores y afectación de la calidad de vida medida mediante PDQ-8.**

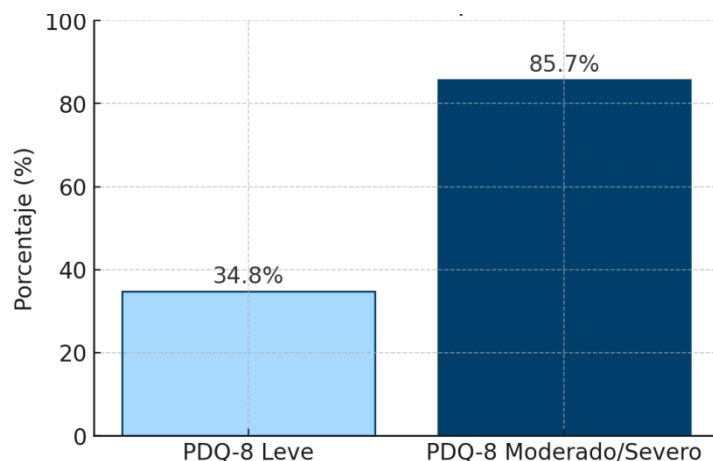
Con el objetivo de determinar qué síntomas no motores se asocian a un mayor grado de afectación en la calidad de vida, se realizó un análisis comparativo entre la presencia/ausencia de cada ítem del NMS-Quest y las categorías del PDQ-8 (Leve vs. Moderada/Severa). Este entrecruzamiento permitió identificar aquellos síntomas cuyo impacto clínico se relaciona de manera significativa con una peor calidad de vida en la cohorte estudiada.

Se analizó la relación entre la presencia de cada síntoma no motor y el grado de afectación de la calidad de vida medido mediante el PDQ-8, categorizado en Leve (n=23) y Moderado/Severo (n=7). Para ello se compararon las proporciones de pacientes con y sin cada síntoma en ambos grupos y se aplicó la prueba de chi-cuadrado.

De los 30 ítems del cuestionario de síntomas no motores, 27 pudieron ser analizados; en tres de ellos no fue posible realizar la prueba estadística debido a la ausencia de casos positivos en la muestra. (Anexo 9).

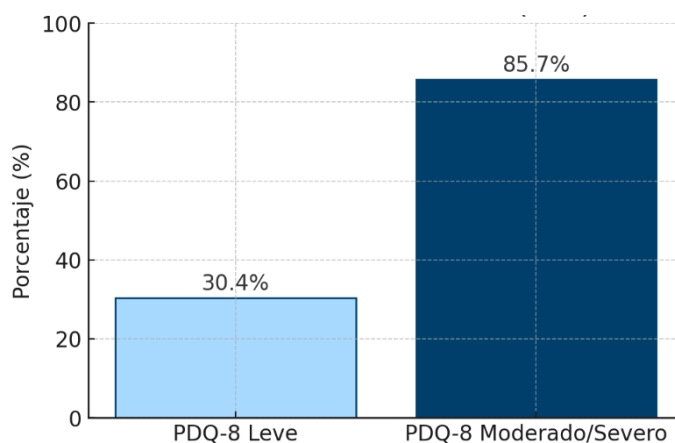
Los resultados evidencian en la muestra una asociación estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) entre peor calidad de vida y la presencia de ansiedad, alteración del interés sexual y caídas. En el caso de los sentimientos de ansiedad, miedo o pánico (P17, Anexo 9), el 85,7% de los

pacientes con PDQ-8 Moderado/Severo presentaba este síntoma, frente al 34,8% de aquellos con PDQ-8 Leve ( $p = 0,018$ ).



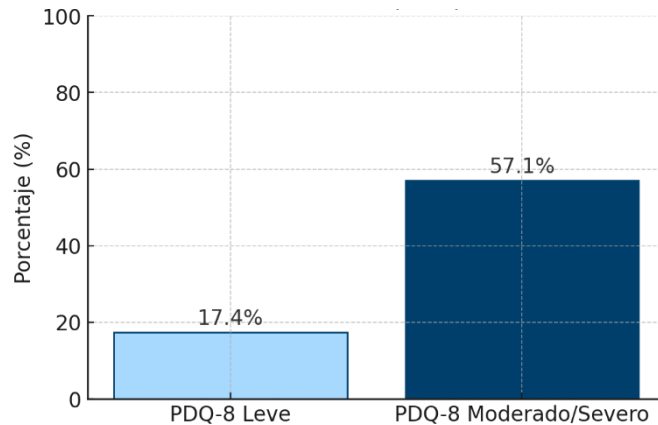
**Figura 13:** Porcentaje de pacientes con síntomas de ansiedad, miedo o pánico (NMS-Quest ítem 17) según el nivel de afectación de la calidad de vida medido mediante PDQ-8

Para la pérdida o aumento del interés sexual (P18, Anexo 9), la proporción de pacientes sintomáticos fue del 85,7% en el grupo Moderado/Severo y del 30,4% en el grupo Leve ( $p = 0,0098$ ).



**Figura 14.** Distribución del ítem “pérdida o aumento del interés sexual” (NMS-Quest ítem 18) en pacientes con calidad de vida Leve versus Moderada/Severa según PDQ-8.

De forma similar, la presencia de caídas, fue más frecuente en el grupo de peor calidad de vida (57,1% vs. 17,4%;  $p = 0,0373$ ).



**Figura 15:** Frecuencia de caídas (NMS-Quest ítem 21) en relación con el grado de afectación de la calidad de vida (PDQ-8).

Otros ítems mostraron una tendencia a la significación si se considera un umbral del 10%, como los problemas de memoria recientes (P12, Anexo 9), ciertas manifestaciones poco frecuentes como vómitos y náuseas (P4, Anexo 9), visión doble (P29, Anexo 9) y la dificultad para mantenerse dormido (P23, Anexo 9), lo que podría indicar una posible asociación que no pudo demostrarse con claridad en esta muestra de tamaño reducido. En el resto de los síntomas no motores analizados no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de calidad de vida Leve y Moderado/Severo.

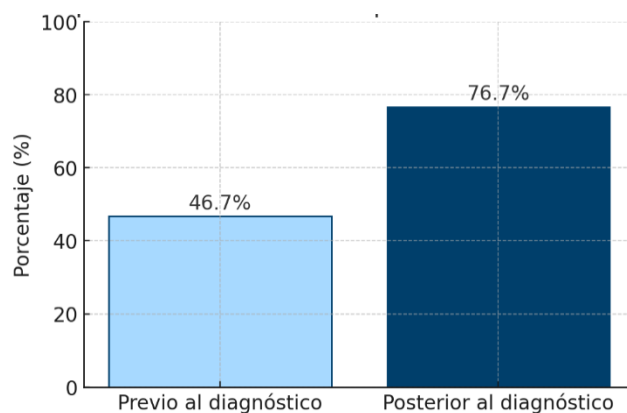
## **5. Motivación de consulta, previamente y posterior a la obtención del diagnóstico de enfermedad de Parkinson.**

Se analizó la frecuencia con la cual los síntomas no motores motivaron consultas médicas antes y después del diagnóstico de Enfermedad de Parkinson.

Antes del diagnóstico, 14 de 30 pacientes (46,7%) refirieron haber consultado por un síntoma no motor. Este hallazgo demuestra que, en casi la mitad de los casos, los SNM constituyeron un motivo de consulta inicial, aunque no fueron interpretados en su momento como manifestaciones relacionadas con EP.

Tras el diagnóstico, la necesidad de atención por síntomas no motores fue aún más marcada: 23 de 30 pacientes (76,7%) requirieron consultas médicas específicas por estos

síntomas. Esto indica que, a medida que avanza la enfermedad, los SNM se vuelven una causa cada vez más frecuente de demanda asistencial y seguimiento clínico. (Figura 16)



**Figura 16:** Comparación del porcentaje de pacientes que realizaron consultas médicas por síntomas no motores antes y después del diagnóstico de Enfermedad de Parkinson.

## Discusión

La Enfermedad de Parkinson (EP) es reconocida actualmente como una entidad compleja y multisistémica, cuyo espectro clínico abarca no solo manifestaciones motoras clásicas, sino también una amplia gama de síntomas no motores (SNM) que impactan de manera significativa en la experiencia vital de los pacientes. En este estudio, se evaluó de forma sistemática la presencia de SNM, su frecuencia relativa y su asociación con la calidad de vida (CV) medida mediante el cuestionario PDQ-8, integrando además información vinculada a la necesidad de consultas médicas antes y después del diagnóstico.

La caracterización epidemiológica de la muestra estudiada muestra una edad media acorde a la reportada en la literatura internacional para pacientes con enfermedad de Parkinson en estadios iniciales e intermedios. Estudios multicéntricos, como el PRIAMO (Barone et al., 2009), describen una edad promedio cercana a los 60–65 años, comparable con la media de 61 años observada en nuestra cohorte.

La distribución por sexo también concuerda con los datos epidemiológicos, donde se ha mostrado consistentemente un predominio leve del sexo masculino. En nuestra muestra, los varones representaron el 53,3%, lo cual reproduce las proporciones clásicas publicadas en estudios poblacionales (Chaudhuri et al., 2006; de Lau & Breteler, 2006).

El análisis del fenotipo clínico reveló un predominio de la variante mixta (76,7%), seguido del fenotipo tremórico (20%). Esta distribución coincide con series internacionales que señalan que el fenotipo mixto es el más frecuente en la práctica clínica, mientras que el fenotipo rígido-acinético suele asociarse a estadios más avanzados y peor pronóstico motor y cognitivo (Jankovic et al., 2008).

En cuanto al Hoehn y Yahr, la mayoría de los pacientes se encontraban en estadios 1.5–2.5, lo cual refleja una población predominantemente en fases leves e intermedias de la enfermedad, que al compararlos con los resultados del PDQ-8, se observa una correlación entre dichos estadios y la severidad del impacto en la calidad de vida, mayormente leve y moderado,

acorde al predominio de estadios leves y moderados de nuestros pacientes, coincidiendo con la bibliografía. Leonardi et al. (2012) demostraron que la severidad medida por la escala de Hoehn & Yahr se asocia con una disminución significativa de la calidad de vida y un aumento de la prevalencia de síntomas no motores.

Respecto al tratamiento dopaminérgico, la mayoría de los pacientes (83,3%) recibía tratamiento combinado (levodopa + agonistas o inhibidores enzimáticos). Esta distribución también concuerda con la literatura contemporánea, donde el manejo temprano suele basarse en combinaciones que buscan reducir fluctuaciones motoras y mejorar tolerabilidad, reservando la monoterapia para estadios iniciales o pacientes con factores específicos (Olanow et al., 2013).

En conjunto, los datos generales de nuestra cohorte muestran alta concordancia con la bibliografía vigente, lo que indica que se trata de una muestra representativa y clínicamente comparable a las series internacionales. Esto mejora la generalización de nuestros resultados y refuerza la robustez de las conclusiones obtenidas.

Los resultados obtenidos permiten trazar un perfil clínico claro del paciente con EP en etapas leves y moderadas, destacando la relevancia de los SNM como determinantes centrales del funcionamiento y bienestar subjetivo. En primer lugar, la prevalencia global de SNM observada en la cohorte es coherente con el consenso actual que sostiene que casi todos los pacientes con EP experimentarán algún síntoma no motor a lo largo de la evolución de la enfermedad (Barone et al. 2009).

En nuestra serie, síntomas autonómicos (urgencia miccional, nicturia, estreñimiento), del sueño (somnolencia diurna, trastorno de conducta del sueño REM, dificultad para mantener el sueño) y sensoriales (hiposmia) fueron particularmente frecuentes. Esta distribución coincide con los informes de estudios que describen que los SNM aparecen en todas las etapas de la EP (Chaudhuri et al., 2006; Gobbo, 2016), e incluso muchos de ellos pueden preceder al diagnóstico motor por varios años, concordando también con la teoría de Braak en cuanto a la progresión de

los síntomas SNM incluso como formas prodrómicas. (McCann et al., 2016; Rietdijk et al., 2017; Halliday, McCann, & Shepherd, 2012)

Un hallazgo clave de esta investigación es el impacto diferencial de ciertos SNM sobre la calidad de vida. El análisis ítem por ítem del PDQ-8 mostró que las dimensiones más comprometidas fueron la movilidad, las actividades habituales, los síntomas motores y los aspectos emocionales. Estos resultados refuerzan la noción de que la calidad de vida en EP es un constructo multidimensional determinado por la interacción entre síntomas motores y no motores. Sin embargo, un análisis más profundo reveló que no todos los SNM se relacionan con igual magnitud con la afectación de la calidad de vida.

El entrecruzamiento estadístico entre la presencia de cada SNM y las categorías del PDQ-8 (Leve vs. Moderado/Severo) permitió identificar tres síntomas particularmente asociados a peor calidad de vida: ansiedad/miedo/pánico (P17, Anexo 9), alteración del interés sexual (P18, Anexo 9) y caídas (P21), (Anexo 9). La ansiedad/miedo/pánico resultaron ser especialmente prevalente entre los pacientes con peor CV, representando ser estos síntomas afectivos predictores de deterioro subjetivo e impacto funcional en EP. La alteración del interés sexual, por su parte, podría reflejar una interacción compleja entre componentes autonómicos, hormonales, farmacológicos y afectivos, todos ellos frecuentemente alterados en la EP.

Finalmente, las caídas aparecieron como un marcador clínico de significativa carga funcional, ya que representan un factor determinante en la pérdida de autonomía, la disminución de la movilidad y la restricción de las actividades fuera del hogar.

Es interesante señalar que otros síntomas mostraron una tendencia a la significación sin alcanzarla, probablemente debido al tamaño muestral limitado (n=30). Entre ellos se destacan problemas de memoria, dificultades en el sueño y algunos síntomas autonómicos, como náuseas y vómitos y diplopía. Lo que sugiere que los resultados obtenidos podrían estar subestimando ciertos dominios clínicos relevantes, que podrían ser alcanzados en estudios con mayor cantidad de pacientes y por ende, mayor poder estadístico.

Estos resultados sugieren que la repercusión de los SNM sobre la calidad de vida no depende exclusivamente de su frecuencia, sino de su carga funcional, emocional y social cuando se presentan. Así, síntomas menos frecuentes pueden ejercer un impacto desproporcionado en comparación con otros SNM más habituales, pero clínicamente menos disruptivos. Esta observación abre la posibilidad de considerar estos tres dominios (afectivo, sexual y posturales en relación a las caídas) como indicadores tempranos o sensibles de deterioro en la calidad de vida en fases particulares de la enfermedad, lo que podría orientar intervenciones dirigidas en futuros trabajos con mayor tamaño muestral.

Otro aspecto fundamental que aporta este estudio es el análisis de la frecuencia de consultas médicas por SNM, tanto antes como después del diagnóstico. El 46,7% de los pacientes había consultado previamente por algún síntoma no motor, lo cual sugiere que los SNM son manifestaciones tempranas y relevantes, pero frecuentemente no reconocidas como parte del cuadro parkinsoniano en su fase prodrómica. Este subdiagnóstico, que se relaciona íntimamente con los criterios diagnósticos actuales y la falta de marcadores específicos, constituye uno de los retos más importantes en el reconocimiento temprano de la EP, ya que los SNM pueden anteceder en años a los síntomas motores, brindando una oportunidad diagnóstica que suele pasar desapercibida.

Después del diagnóstico, la necesidad de consultas por SNM aumentó de manera considerable, alcanzando el 76,7%. Este incremento confirma que los SNM adquieren un rol central en la evaluación clínica de la enfermedad. Muchos de ellos requieren seguimiento específico, intervenciones multidisciplinarias y ajustes terapéuticos continuos, ya que afectan directamente el funcionamiento diario y la calidad de vida.

La literatura actual señala que el abordaje multidisciplinario resulta fundamental para optimizar el manejo de los síntomas motores y no motores en todas las etapas de la enfermedad de Parkinson, mejorando la calidad de vida y disminuyendo complicaciones (Weise et al., 2024)

La carga total de SNM parece tener una relación más estrecha con la percepción de calidad de vida que el grado de afectación motora, lo cual refuerza la importancia de un abordaje integral que contemple dimensiones afectivas, autonómicas, del sueño y cognitivas, además de las motoras.

En síntesis, los hallazgos de este estudio demuestran que los síntomas no motores no son elementos marginales ni secundarios, sino componentes centrales de la Enfermedad de Parkinson, con capacidad para condicionar el pronóstico funcional y emocional del paciente. Los SNM más frecuentes no son necesariamente los que más impacto en la calidad de vida representan para los pacientes. Su identificación temprana y manejo adecuado son pilares fundamentales para optimizar la calidad de vida y el acompañamiento terapéutico de quienes viven con esta enfermedad.

## Conclusiones

Los resultados de este trabajo confirman que los síntomas no motores forman parte esencial del perfil clínico de la enfermedad de Parkinson y contribuyen de manera significativa al deterioro de la calidad de vida de los pacientes, incluso en etapas tempranas. La elevada frecuencia de síntomas autonómicos, trastornos del sueño y síntomas sensoriales observada en la muestra, coincide con lo reportado en estudios internacionales, reforzando la idea de que la enfermedad afecta múltiples sistemas más allá del circuito dopaminérgico motor.

En conjunto, los datos del estudio aportan evidencia local que respalda los modelos fisiopatológicos actuales, incluida la hipótesis de Braak, que plantean que la neurodegeneración comienza en estructuras no motoras y progresa hacia regiones motoras y corticales. Reconocer esta progresión permite comprender mejor la heterogeneidad clínica de la enfermedad y la coexistencia de síntomas motores y no motores a lo largo de su evolución.

La asociación entre determinados síntomas no motores y valores más elevados del PDQ-8 demuestra que su presencia no solo es común, sino clínicamente relevante. El estudio revela la importancia de individualizar cada SNM independientemente de la frecuencia de aparición, ya que síntomas no tan frecuentemente reportados, fueron los que tuvieron mayor impacto en la calidad de vida, probablemente basados en una mayor carga emocional y afectiva.

Este hallazgo subraya la necesidad de que el abordaje terapéutico contemple estrategias específicas dirigidas a estos dominios para mejorar la calidad de vida global del paciente.

Finalmente, este trabajo destaca la importancia de evaluar sistemáticamente los síntomas no motores como parte del seguimiento rutinario en pacientes con Parkinson, promoviendo un enfoque integral y multidisciplinario que permita intervenciones tempranas y personalizadas, con el objetivo de optimizar la calidad de vida y el bienestar general.

# Anexos

## Anexo 1: Criterios diagnósticos de enfermedad de Parkinson según el Banco de cerebro de Londres.

1 <sup>er</sup> paso - Diagnóstico del síndrome parkinsoniano
<ul style="list-style-type: none"><li>• Bradicinesia (lentitud en el inicio del movimiento voluntario con reducción progresiva de la velocidad y la amplitud del mismo tras una acción repetida).</li><li>• Además uno de los siguientes signos:<ul style="list-style-type: none"><li>- Rigidez muscular.</li><li>- Temblor de reposo a 4-6 hercios.</li></ul></li></ul>
2 <sup>o</sup> paso - Criterios de exclusión de enfermedad de Parkinson
<ul style="list-style-type: none"><li>• Antecedente de <i>ictus</i> de repetición con una progresión escalonada de los signos parkinsonianos.</li><li>• Antecedente de traumatismos craneoencefálicos repetidos.</li><li>• Antecedente de encefalitis.</li><li>• Antecedente de crisis oculógiras.</li><li>• Tratamiento con neurolépticos al inicio de la sintomatología.</li><li>• Existencia de más de un familiar afecto.</li><li>• La enfermedad remite de forma sostenida.</li><li>• Afectación estrictamente unilateral después de tres años.</li><li>• Paresia supranuclear de la mirada.</li><li>• Signos cerebelosos.</li><li>• Afectación autonómica importante de forma precoz.</li><li>• Aparición de demencia de forma precoz con alteración en memoria, lenguaje y praxias.</li><li>• Signo de Babinski.</li><li>• Presencia de un tumor cerebral o hidrocefalia comunicante en un scanner cerebral.</li><li>• Respuesta negativa a una dosis suficiente de levodopa (una vez excluida malabsorción).</li><li>• Exposición a MPTP</li></ul>
3 <sup>er</sup> paso - Datos de apoyo positivos durante el seguimiento de la enfermedad (Se requieren tres o más para el diagnóstico de enfermedad de Parkinson establecida)
<ul style="list-style-type: none"><li>• Inicio unilateral.</li><li>• Presencia de temblor de reposo.</li><li>• Curso progresivo.</li><li>• Asimetría mantenida con predominio de la afectación en un lado del cuerpo</li><li>• Respuesta excelente a levodopa (70-100%)</li><li>• Presencia de discinesias marcadas inducidas por levodopa.</li><li>• Respuesta a levodopa tras cinco o más años.</li><li>• Duración de la enfermedad diez o más años</li></ul>

MPTP: 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine.

Criterios del Banco de Cerebros de Reino Unido para el diagnóstico de enfermedad de Parkinson. Nota: Tabla Modificada de “Actualización en la enfermedad de Parkinson” por Martínez-Fernández, R., Gasca-Salas, C., Sánchez-Ferro, Á., & Obeso, J. A., 2016, Revista Médica Clínica Las Condes, 27(3), p. 370.

## **Anexo 2: Cuestionario unificado realizado a cada paciente.**

1. Edad:
2. Sexo:
3. Estadios de Hoehn y Yahr modificados:
  - ✓ 1
  - ✓ 1,5
  - ✓ 2
  - ✓ 2,5
  - ✓ 3
  - ✓ 4
  - ✓ 4,5
  - ✓ 5
4. Tratamiento:
  - ✓ Levodopa
  - ✓ Agonistas dopaminérgicos
  - ✓ Combinado
5. Fenotipo predominante
  - Tremorico
  - Rígido
  - Mixto

### **(De aquí en adelante formato de respuesta Si/No)**

6. Babeo durante el día
7. Pérdida o alteración en la percepción de sabores u olores
8. Dificultad para tragar comida o bebidas, o tendencia a atragantarse
9. Vómitos o náuseas
10. Estreñimiento (hacer de vientre menos de 3 veces a la semana) o tener que hacer esfuerzos para ir de vientre.
11. Incontinencia fecal (se escapan las heces)
12. Sensación de no haber vaciado por completo el vientre después de ir al baño

13. Sensación de tener que orinar urgentemente que le obliga a ir rápidamente al servicio
14. 9. Necesidad de levantarse habitualmente por la noche a orinar
15. Dolores sin causa aparente (no debidos a otras enfermedades, como la artrosis)
16. Cambio de peso sin causa aparente (no debido a un régimen o dieta)
17. Problemas para recordar cosas que han pasado recientemente o dificultad para acordarse de cosas que tenía que hacer
18. Pérdida de interés en lo que pasa a su alrededor o en realizar sus actividades
19. Ver u oír cosas que sabe o que otras personas le dicen que no están ahí
20. Dificultad para concentrarse o mantener la atención
21. Sentirse triste, bajo/a de ánimo o decaído
22. Sentimientos de ansiedad, miedo o pánico
23. Pérdida o aumento del interés por el sexo
24. Dificultades en la relación sexual cuando lo intenta
25. Sensación de mareo o debilidad al ponerse de pie después de haber estado sentado o tumbado
26. Caídas
27. Dificultad para mantenerse despierto/a mientras realiza actividades como trabajar, conducir o comer
28. Dificultad para quedarse o mantenerse dormido por la noche
29. Sueños intensos, vívidos o pesadillas
30. Hablar o moverse durante el sueño como si lo estuviera viviendo
31. Sensaciones desagradables en las piernas por la noche o cuando está descansando, y sensación de que necesita moverlas.
32. Hinchazón en las piernas
33. Sudoración excesiva
34. Visión doble
35. ¿Crear que le pasan cosas que otras personas le dicen que no son Verdad?

**(De aquí en adelante formato de respuesta: Nunca/ Ocasionalmente/  
Algunas veces/ Frecuentemente/ Siempre)**

36. ¿Dificultad para hacer sus actividades habituales?
37. ¿Sentirse solo o aislado?

38. ¿Temblor en brazos o piernas?
39. ¿Dificultades para comunicarse con otras personas?
40. ¿Preocupación por su apariencia física?
41. ¿Dificultades para desplazarse fuera de su casa (por ejemplo, para ir de compras o visitar amigos)?
42. ¿Problemas para concentrarse?
43. ¿Sentirse deprimido?

¿Tuvo necesidad de realizar una consulta médica por alguno de estos síntomas antes de tener el diagnóstico de EP?

¿Tras el diagnóstico de su enfermedad tuvo que realizar consultas médicas específicas por algunos de estos síntomas?

### Anexo 3: Estadios de Hoehn y Yahr modificados.

Escala de Hoehn-Yahr modificada	
<b>Estadio 1</b>	Afectación unilateral
<b>Estadio 1,5</b>	Afectación unilateral y axial
<b>Estadio 2</b>	Afectación bilateral y axial sin alteración del equilibrio
<b>Estadio 2,5</b>	Afectación bilateral y axial leve con recuperación del pull-test
<b>Estadio 3</b>	Afectación bilateral y axial moderada con inestabilidad postural en el pull-test. Aparición de trastornos de equilibrio y afectación reflejos posturales.
<b>Estadio 4</b>	Afectación bilateral con inestabilidad postural importante. Paciente dependiente en la marcha y Actividades de la Vida Diaria (AVD).
<b>Estadio 5</b>	Paciente totalmente dependiente, en fase de encamamiento o necesidad de silla de ruedas.

Tomado de “Estadios de Hoehn y Yahr modificados”, Centro Perfetti (2020).

Centro Perfetti. (2020). *Estadios de Hoehn y Yahr modificados* [Tabla]. Recuperado de [https://www.centroperfetti.com/upload/cms/image-20200426154514-5\\_1587908716.png](https://www.centroperfetti.com/upload/cms/image-20200426154514-5_1587908716.png)

## Anexo 4:

### 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 nauseas.....  | <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"/> |

## Anexo 5:

### Cuestionario PDQ-8 – Evaluación de Calidad de Vida en Enfermedad de Parkinson

Durante el último mes, ¿con qué frecuencia ha experimentado alguno de los siguientes problemas debido a su enfermedad de Parkinson? Por favor, marque una opción del 1 al 5 en cada fila.

Escala de respuesta:

<b>1</b> <b>Nunca</b>	<b>2</b> <b>Rara vez</b>	<b>3</b> <b>Algunas veces</b>	<b>4</b> <b>A menudo</b>	<b>5</b> <b>Siempre</b>
--------------------------	-----------------------------	----------------------------------	-----------------------------	----------------------------

Pregunta	1	2	3	4	5
¿Dificultad para hacer sus actividades habituales?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿Sentirse solo o aislado?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿Temblor en brazos o piernas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿Dificultades para comunicarse con otras personas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿Preocupación por su apariencia física?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿Dificultades para desplazarse fuera de su casa (por ejemplo, para ir de compras o visitar amigos)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿Problemas para concentrarse?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿Sentirse deprimido?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## **Anexo 6: Hoja de información y consentimiento informado.**

### **Hoja de información**

Se lo invita a participar en un proyecto de investigación científica titulado "Impacto en la calidad de vida de los síntomas no motores de la enfermedad de Parkinson", que se llevará a cabo en el Hospital Provincial del Centenario y en el Hospital Español de la Ciudad de Rosario (provincia de Santa Fe) y estará a cargo del Dr. Talamonti Maximiliano, del Servicio de Neurología, bajo la dirección de la Dra. María Eugenia Ferri.

La investigación busca conocer el impacto en la calidad de vida de cada uno de los síntomas no motores detectados en una población de pacientes con diagnóstico de enfermedad de Parkinson. Consistirá en responder un cuestionario que le tomará alrededor de 20 minutos. La información registrada será confidencial, ya que los nombres de los participantes serán asociados a un número de serie, esto significa que las respuestas no podrán ser conocidas por otras personas ni tampoco ser identificadas en la fase de publicación de resultados.

Los datos obtenidos no le serán entregados y no habrá retribución por su participación en este estudio. Sin embargo, la información obtenida podrá beneficiarlo de manera indirecta, ya que podría generar un beneficio para la sociedad.

Puede negarse a participar en la investigación, sin expresión de causa ni consecuencias negativas para usted. Además, puede decidir no responder cualquier pregunta que le incomode.

Antes de dar su consentimiento, lea detenidamente esta hoja informativa y realice todas las preguntas que le surjan con relación al estudio que se le propone.

## CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ declaro que he sido informado e invitado a participar en una investigación denominada "Impacto en la calidad de vida de los síntomas no motores más frecuentes en la enfermedad de Parkinson" que se llevará a cabo en el Hospital Provincial del Centenario y en el Hospital Español a cargo del Dr. Talamonti Maximiliano del Servicio de Neurología.

Entiendo que este estudio busca conocer el impacto en la calidad de vida de cada uno de los síntomas no motores detectados en una población de pacientes con diagnóstico de enfermedad de Parkinson y sé que mi participación se llevará a cabo en el Hospital Provincial del Centenario o en el Hospital Español y consistirá en responder un cuestionario de 20 minutos de duración aproximadamente. Me han explicado que la información registrada será confidencial, y que los nombres de los participantes serán asociados a un número de serie, esto significa que las respuestas no podrán ser conocidas por otras personas ni tampoco ser identificadas en la fase de publicación de resultados.

Estoy en conocimiento que los datos no me serán entregados y que no habrá retribución por mi participación en este estudio, sí que esta información podrá beneficiar de manera indirecta y por lo tanto tiene un beneficio para la sociedad dada la investigación que se está llevando a cabo.

Asimismo, sé que puedo negar la participación o no responder alguna pregunta, sin expresión de causa ni consecuencias negativas para mí. Se me ha explicado que este proyecto ha sido revisado y aprobado por el Comité de Ética de Investigación del Hospital Provincial del Centenario y que puedo contactarme con el mismo por dudas sobre mis derechos como participante de la investigación (Contacto: Dra. Stella Pezzotto, Tel 341- 3669541).

Habiendo leído detenidamente la hoja informativa, y realizado a la investigadora todas las preguntas que me surgieran con relación al estudio, las cuales me fueron respondidas en

forma clara y que he podido comprender, no quedando dudas sobre el estudio que se me propone, CONSIENTO EXPRESAMENTE mi inclusión en el mismo.

Firmo dos copias de este Formulario de Consentimiento Informado y recibo una de las copias, quedando la otra en poder del doctor.

**Firma participante:**

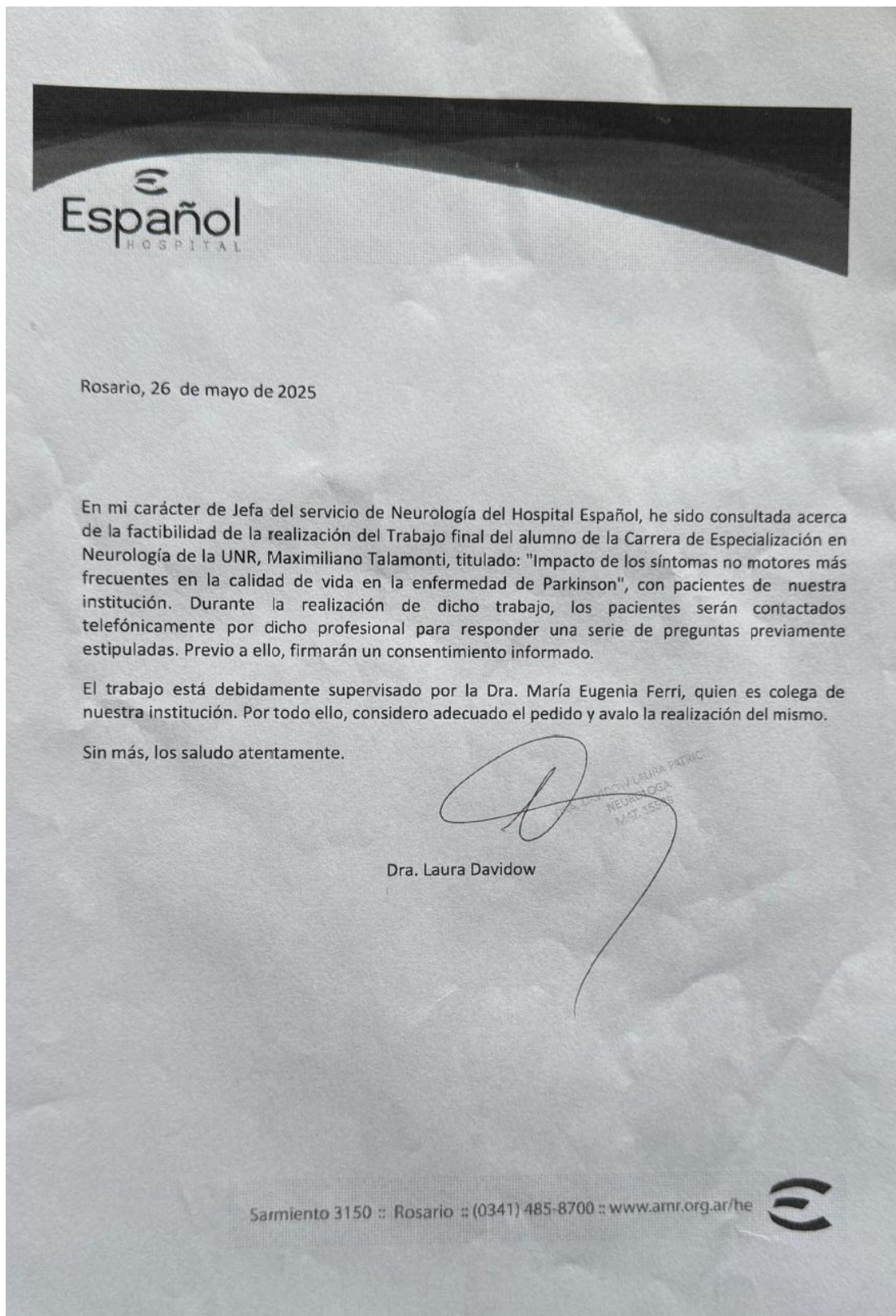
**Nombre y apellido:**

**Investigador:** Dr. Talamonti Maximiliano. Teléfono de contacto: 3469-692587

**Firma:**

**Lugar y fecha:** Rosario, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2025.

## Anexo 7: Nota Hospital Español



**Anexo 8: Nota Hospital provincial del Centenario.**

**CENTENARIO**  
HOSPITAL PROVINCIAL

**SERVICIO DE NEUROLOGÍA**

HOSPITAL PROVINCIAL DEL CENTENARIO  
**MESA DE ENTRADA**

07 MAY 2025

004110

EXPTE.: .....

- Dra. Claudia Peuruch,  
Directora del hospital del Provincial  
del Centenario.

- Comité de Ética,  
Hospital Provincial del Centenario.

De mi mayor consideración:

Tengo el agrado de dirigirme a ustedes con el fin de ingresar el proyecto de tesis titulado "Impacto en la calidad de vida de los síntomas no motores de la enfermedad de Parkinson".

Adjunto Proyecto a través de la presente Nota.

Saludo atentamente.

*[Handwritten Signature]*

**Talamonti Maximiliano**  
Mat. 24594  
Servicio de Neurología- HPC

**SERVICIO DE NEUROLOGIA**  
HOSPITAL PROV. DEL CENTENARIO

**MESA DE ENTRADA**  
HOSPITAL PROVINCIAL  
DEL CENTENARIO

FECHA: 07 MAY 2025

TORA: .....

FIRMA: .....

## Anexo 9: Tabla de datos de entrecruzamiento cada SNM con relación al PDQ8

	Categoría PDQ8 V2		Total (N=30)	P-value
	Leve (N=23)	Moderado/severo (N=7)		
P1, n (%)				0.7602 <sup>1</sup>
No	15 (65.2%)	5 (71.4%)	20 (66.7%)	
Si	8 (34.8%)	2 (28.6%)	10 (33.3%)	
P2, n (%)				0.5180 <sup>1</sup>
No	6 (26.1%)	1 (14.3%)	7 (23.3%)	
Si	17 (73.9%)	6 (85.7%)	23 (76.7%)	
P3, n (%)				0.2903 <sup>1</sup>
No	15 (65.2%)	3 (42.9%)	18 (60.0%)	
Si	8 (34.8%)	4 (57.1%)	12 (40.0%)	
P4, n (%)				0.0652 <sup>1</sup>
No	23 (100.0%)	6 (85.7%)	29 (96.7%)	
Si	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (3.3%)	
P5, n (%)				0.1308 <sup>1</sup>
No	6 (26.1%)	0 (0.0%)	6 (20.0%)	
Si	17 (73.9%)	7 (100.0%)	24 (80.0%)	
P7, n (%)				0.6117 <sup>1</sup>
No	9 (39.1%)	2 (28.6%)	11 (36.7%)	
Si	14 (60.9%)	5 (71.4%)	19 (63.3%)	
P8, n (%)				0.9325 <sup>1</sup>
No	3 (13.0%)	1 (14.3%)	4 (13.3%)	
Si	20 (87.0%)	6 (85.7%)	26 (86.7%)	
P9, n (%)				0.2359 <sup>1</sup>
No	4 (17.4%)	0 (0.0%)	4 (13.3%)	
Si	19 (82.6%)	7 (100.0%)	26 (86.7%)	
P10, n (%)				0.5257 <sup>1</sup>
No	13 (56.5%)	3 (42.9%)	16 (53.3%)	
Si	10 (43.5%)	4 (57.1%)	14 (46.7%)	
P11, n (%)				0.5747 <sup>1</sup>
No	22 (95.7%)	7 (100.0%)	29 (96.7%)	
Si	1 (4.3%)	0 (0.0%)	1 (3.3%)	
P12, n (%)				0.0526 <sup>1</sup>
No	16 (69.6%)	2 (28.6%)	18 (60.0%)	
Si	7 (30.4%)	5 (71.4%)	12 (40.0%)	
P13, n (%)				0.1631 <sup>1</sup>
No	19 (82.6%)	4 (57.1%)	23 (76.7%)	
Si	4 (17.4%)	3 (42.9%)	7 (23.3%)	
P14, n (%)				
No	23 (100.0%)	7 (100.0%)	30 (100.0%)	

<sup>1</sup>Chi-Square p-value;

	Leve (N=23)	Moderado/severo (N=7)	Total (N=30)	P-value
P16, n (%)				0.4809 <sup>1</sup>
No	10 (43.5%)	2 (28.6%)	12 (40.0%)	
Si	13 (56.5%)	5 (71.4%)	18 (60.0%)	
P17, n (%)				0.0180 <sup>1</sup>
No	15 (65.2%)	1 (14.3%)	16 (53.3%)	
Si	8 (34.8%)	6 (85.7%)	14 (46.7%)	
P18, n (%)				0.0098 <sup>1</sup>
No	16 (69.6%)	1 (14.3%)	17 (56.7%)	
Si	7 (30.4%)	6 (85.7%)	13 (43.3%)	
P19, n (%)				0.1953 <sup>1</sup>
No	13 (56.5%)	2 (28.6%)	15 (50.0%)	
Si	10 (43.5%)	5 (71.4%)	15 (50.0%)	
P20, n (%)				0.3680 <sup>1</sup>
No	12 (52.2%)	5 (71.4%)	17 (56.7%)	
Si	11 (47.8%)	2 (28.6%)	13 (43.3%)	
P21, n (%)				0.0373 <sup>1</sup>
No	19 (82.6%)	3 (42.9%)	22 (73.3%)	
Si	4 (17.4%)	4 (57.1%)	8 (26.7%)	
P22, n (%)				0.5173 <sup>1</sup>
No	19 (82.6%)	5 (71.4%)	24 (80.0%)	
Si	4 (17.4%)	2 (28.6%)	6 (20.0%)	
P23, n (%)				0.0955 <sup>1</sup>
No	7 (30.4%)	0 (0.0%)	7 (23.3%)	
Si	16 (69.6%)	7 (100.0%)	23 (76.7%)	
P24, n (%)				0.2686 <sup>1</sup>
No	5 (21.7%)	3 (42.9%)	8 (26.7%)	
Si	18 (78.3%)	4 (57.1%)	22 (73.3%)	
P25, n (%)				0.6660 <sup>1</sup>
No	5 (21.7%)	1 (14.3%)	6 (20.0%)	
Si	18 (78.3%)	6 (85.7%)	24 (80.0%)	
P26, n (%)				0.3680 <sup>1</sup>
No	11 (47.8%)	2 (28.6%)	13 (43.3%)	
Si	12 (52.2%)	5 (71.4%)	17 (56.7%)	
P27, n (%)				0.3138 <sup>1</sup>
No	20 (87.0%)	7 (100.0%)	27 (90.0%)	
Si	3 (13.0%)	0 (0.0%)	3 (10.0%)	
P28, n (%)				0.7602 <sup>1</sup>
No	15 (65.2%)	5 (71.4%)	20 (66.7%)	
Si	8 (34.8%)	2 (28.6%)	10 (33.3%)	
P29, n (%)				0.0652 <sup>1</sup>
No	23 (100.0%)	6 (85.7%)	29 (96.7%)	
Si	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (3.3%)	

<sup>1</sup>Chi-Square p-value;

## Bibliografía

Abrams, P., Cardozo, L., Fall, M., Griffiths, D., Rosier, P., Ulmsten, U., et al. (2002). The standardisation of terminology of lower urinary tract function: Report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourology and Urodynamics*, 21(2), 167–178.

Barone, P., Antonini, A., Colosimo, C., Marconi, R., Morgante, L., Avarello, T. P., ... Del Dotto, P. (2009). The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 24(11), 1641–1649. <https://doi.org/10.1002/mds.22643>

Belló, M., & Becerril-Montekio, V. M. (2011). Sistema de salud de Argentina. *Salud Pública de México*, 53(Supl. 2), s96–s109. [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0036-36342011000800006&lng=es&tlng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342011000800006&lng=es&tlng=es)

Centro Perfetti. (2020). Estadios de Hoehn y Yahr modificados. Recuperado de [https://www.centroperfetti.com/upload/cms/image-20200426154514-5\\_1587908716.png](https://www.centroperfetti.com/upload/cms/image-20200426154514-5_1587908716.png)

Chaudhuri, K. R., Healy, D. G., & Schapira, A. H. V. (2006). Non-motor symptoms of Parkinson's disease: Diagnosis and management. *The Lancet Neurology*, 5(3), 235–245. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(06\)70373-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70373-8)

Chaudhuri, K. R., Martinez-Martin, P., Schapira, A. H. V., Stocchi, F., Sethi, K., Odin, P., Brown, R. G., Koller, W., Barone, P., MacPhee, G., Kelly, L., Rabey, M., MacMahon, D., Thomas, S., Ondo, W., Rye, D., Forbes, A., Tluk, S., Dhawan, V., Bowron, A., Williams, A. J., & Olanow, C. W. (2006). International multicenter pilot study of the first comprehensive self-completed nonmotor symptoms questionnaire for Parkinson's disease: The NMSQuest study. *Movement Disorders*, 21(7), 916–923. <https://doi.org/10.1002/mds.20844>

De Jesús Castro, D. S., & Pelli Noble, R. F. (2017). Ecografía transcraneal mesencefálica en el estudio de enfermedad de Parkinson y su diagnóstico diferencial con parkinsonismos en un hospital público de Tucumán. *Neurología Argentina*, 9(4), 210–218. <https://doi.org/10.1016/j.neuarg.2017.09.001>

De Lau, L. M. L., & Breteler, M. M. B. (2006). Epidemiology of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, 5(6), 525–536. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(06\)70471-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70471-9)

Ferri, M. E. (2013). *Dolor en la Enfermedad de Parkinson: prevalencia e impacto en la calidad de vida, de un síntoma no motor sub-diagnosticado* (Trabajo final de Carrera de Especialización en Neurología). Universidad Nacional de Rosario.

Ferri, M. E. (2020). Fisiología de los ganglios de la base. En S. Carmona (Ed.), *Temas de neurofisiología* (pp. 23–29). Akadia.

Franchignoni, F., Giordano, A., & Ferriero, G. (2008). Rasch analysis of the short form 8-item Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-8). *Quality of Life Research*, 17, 541–548. <https://doi.org/10.1007/s11136-008-9341-6>

Fullard, M. E., Morley, J. F., & Duda, J. E. (2017). Olfactory dysfunction as an early biomarker in Parkinson's disease. *Neuroscience Bulletin*, 33(5), 515–525. <https://doi.org/10.1007/s12264-017-0170-x>

Gobbo, E. (2016). *Prevalencia de síntomas no motores antes y después del diagnóstico de Enfermedad de Parkinson y calidad de vida* (Trabajo final de la Carrera de Especialización en Neurología). Universidad Nacional de Rosario – Hospital Provincial del Centenario.

Gobierno de la Provincia de Santa Fe. (s.f.). *Red de atención en salud*. <https://www.santafe.gov.ar/index.php/web/content/view/full/114560>

Goetz, C. G., Poewe, W., Rascol, O., Sampaio, C., Stebbins, G. T., Counsell, C., ... Seidl, L. (2004). The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): Status and recommendations. *Movement Disorders*, 19(7), 763–770. <https://doi.org/10.1002/mds.20251>

Halliday, G. M., McCann, H., & Shepherd, C. (2012). Evaluation of the Braak hypothesis: How far can it explain the pathogenesis of Parkinson's disease? *Expert Review of Neurotherapeutics*, 12(6), 673–686. <https://doi.org/10.1586/ERN.12.47>

Henley, C. (2022). 5.3: Ganglios Basales. En *Fundamentos de la neurociencia*. <https://openbooks.lib.msu.edu/neuroscience/chapter/basal-ganglia>

Hospital Español de Rosario. (s.f.). *Sobre el hospital*. <https://he.amr.org.ar/sobre-el-hospital>

Jankovic, J., McDermott, M., Carter, J., Gauthier, S., Goetz, C., Golbe, L., Huber, S., Koller, W., Olanow, C. W., Shoulson, I., Stern, M., Tanner, C., & Watts, R. (1990). Variable expression of Parkinson's disease: A baseline analysis of the DATATOP cohort. *Neurology*, 40(10), 1529–1534. <https://doi.org/10.1212/WNL.40.10.1529>

Jankovic, J., & Tolosa, E. (2022). Parkinson's disease and other movement disorders. En J. W. Dalakas, J. C. Mazziotta, & A. J. Bradley (Eds.), *Bradley's Neurology in Clinical Practice* (8.<sup>a</sup> ed.). Elsevier.

Jameson, J. L., Fauci, A. S., Kasper, D. L., Hauser, S. L., Longo, D. L., & Loscalzo, J. (Eds.). (2018). *Harrison. Principios de medicina interna* (20.<sup>a</sup> ed.). McGraw-Hill Education.

Jenkinson, C., Fitzpatrick, R., Peto, V., Greenhall, R., & Hyman, N. (1997). The PDQ-8: Development and validation of a short-form Parkinson's disease questionnaire. *Psychology & Health*, 12, 805–814.

Kim, S., Kwon, S. H., Kam, T. I., Panicker, N., Karuppagounder, S. S., Lee, S., & Ko, H. S. (2019). Transneuronal propagation of pathologic  $\alpha$ -synuclein from the gut to the brain models Parkinson's disease. *Neuron*, 103(4), 627–641.e7. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.05.035>

Leonardi, M., Raggi, A., Pagani, M., Carella, F., Soliveri, P., Albanese, A., & Romito, L. (2012). Relationships between disability, quality of life and prevalence of nonmotor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 18(1), 35–39. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2011.08.011>

Li, F.-F., Cui, Y.-S., Yan, R., Cao, S.-S., & Feng, T. (2022). Prevalence of lower urinary tract symptoms, urinary incontinence and retention in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *14*, 977572. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.977572>

Marín, M., Daniel, S., Carmona, V., Hans, I., Ibarra, Q., Melissa, & Gámez, C. M. (2018). Enfermedad de Parkinson: fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. *Revista de la Universidad Industrial de Santander. Salud*, *50*(1), 79–92. <https://doi.org/10.18273/revsal.v50n1-2018008>

Martínez-Fernández, R., Gasca-Salas, C., Sánchez-Ferro, Á., & Obeso, J. A. (2016). Actualización en la enfermedad de Parkinson. *Revista Médica Clínica Las Condes*, *27*(3), 363–379. <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2016.05.004>

Martínez-Martín, P., Jeukens-Visser, M., Lyons, K. E., Rodriguez-Blazquez, C., Selai, C., Siderowf, A., Welsh, M., Poewe, W., Rascol, O., Sampaio, C., Stebbins, G. T., Goetz, C. G., & Schrag, A. (2011). Health-related quality-of-life scales in Parkinson's disease: Critique and recommendations. *Movement Disorders*, *26*(13), 2371–2380. <https://doi.org/10.1002/mds.23834>

McCann, H., Cartwright, H., & Halliday, G. M. (2016). Neuropathology of  $\alpha$ -synuclein propagation and Braak hypothesis. *Movement Disorders*, *31*(2), 152–160. <https://doi.org/10.1002/mds.26421>

Olanow, C. W., Stern, M. B., & Sethi, K. (2009). The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson disease (2009). *Neurology*, *72*(21 Suppl 4), S1–S136. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181a1d44c>

Parkinson, J. (2002). *An essay on the shaking palsy* (Original work published 1817). *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, *14*(2), 223–236.

Peto, V., Jenkinson, C., & Fitzpatrick, R. (1998). PDQ-39: A review of the development, validation and application of a Parkinson's disease quality of life questionnaire and its associated measures. *Journal of Neurology*, *245*(Suppl 1), S10–S14.

Ramadhan, M., & Schrag, A. (2022). The validity of health-related quality of life instruments in patients with late-stage Parkinson's disease. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 36(3), 225–232. <https://doi.org/10.1177/08919887221119963>

R Core Team. (2025). *R: A language and environment for statistical computing*. R Foundation for Statistical Computing. <https://www.R-project.org/>

Rietdijk, C. D., Perez-Pardo, P., Garssen, J., van Wezel, R. J. A., & Kraneveld, A. D. (2017). Exploring Braak's hypothesis of Parkinson's disease. *Frontiers in Neurology*, 8, 37. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00037>

Seppi, K., Ray Chaudhuri, K., Coelho, M., Fox, S. H., Katzenschlager, R., Perez Lloret, S., ... Djamshidian-Tehrani, A. (2019). Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease—An evidence-based medicine review. *Movement Disorders*, 34(2), 180–198. <https://doi.org/10.1002/mds.27602>

Valentino, F., Bartolotta, T. V., Cosentino, G., Daniele, O., Fierro, B., & Brighina, F. (2018). Urological dysfunctions in patients with Parkinson's disease: Clues from clinical and non-invasive urological assessment. *BMC Neurology*, 18, 148. <https://doi.org/10.1186/s12883-018-1151-z>

Villarreal-Quiroz, V. (2024). El origen en la teoría de Braak. *Revista Digital de Investigación en Docencia Universitaria*, 18(4), 1–17. [https://www.redalyc.org/journal/1590/159076510013/html/#redalyc\\_159076510013\\_ref9](https://www.redalyc.org/journal/1590/159076510013/html/#redalyc_159076510013_ref9)

Villarreal-Quiroz, V. (2024). El origen en la teoría de Braak. *Revista Digital Universitaria*. <https://www.redalyc.org/journal/1590/159076510013/html/>

Weise, D., Claus, I., Dresel, C., Kalbe, E., Liepelt-Scarfone, I., Lorenzl, S., Redecker, C., & Urban, P. P. (2024). Multidisciplinary care in Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission*, 131, 1217–1227. <https://doi.org/10.1007/s00702-024-02807-w>