

Artículo de Revisión

**Enfermedad de Parkinson más allá de lo motor**

Parkinson's disease beyond the motor

Vásquez-Celaya Lizbeth<sup>1</sup>, Tamariz-Rodríguez Amiel<sup>2</sup>, Gutiérrez Pérez Jaime Rafael<sup>1</sup>, Marín Márquez Gerardo<sup>1</sup>, Toledo Cárdenas Ma. Rebeca<sup>2</sup>, Carrillo Castilla Porfirio<sup>3</sup>, Manzo Denes Jorge<sup>2</sup>, Coria Avila Genaro<sup>2</sup>, García-Hernández Luis I<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Doctorado en Investigaciones Cerebrales, Universidad Veracruzana. <sup>2</sup>Centro de Investigaciones Cerebrales. Universidad Veracruzana. <sup>3</sup>Instituto de Neurootología; Universidad Veracruzana, Xalapa, Ver.

Recibido: 30 de enero de 2019

Aceptado: 15 de marzo de 2019

Puedes encontrar este artículo en: [www.uv.mx/eneurobiologia/vols/2019/23/23.html](http://www.uv.mx/eneurobiologia/vols/2019/23/23.html)

**Resumen**

La enfermedad de Parkinson es una patología neurodegenerativa que afecta la motricidad de los pacientes, la cual tiene como alteraciones principales: temblor en estado de reposo, bradicinesia, rigidez y alteración postural. Sin embargo, no son las únicas alteraciones que permiten reconocer la aparición de la enfermedad, pues existe sintomatología no motora que se ha encontrado relacionada con esta patología, como alucinaciones, manías y dolor. El tratamiento antiparkinsoniano, enfocado en mejorar la condición motora del paciente puede dejar estragos no motores que muchas veces son ignorados. Por lo cual en esta revisión hablaremos brevemente de las alteraciones no motoras que se han relacionado con la enfermedad de Parkinson.

*Palabras clave:* Enfermedad de Parkinson, Alteraciones no motoras, Alteraciones asociadas.

**Abstract**

Parkinson's disease is a neurodegenerative pathology affecting the mobility of patients, whose main alterations are: tremor at rest, bradykinesia, rigidity and postural alteration. However, they are not the only alterations that allow recognizing the appearance of the disease, as there are non-motor symptoms that have been found related to this pathology, such as hallucinations, mania and pain. The antiparkinsonian treatment, focused on improving the patient's motor condition can leave non-motor damage that is often ignored. Therefore, in this review we will talk briefly about the non-motor alterations that have been related to Parkinson's disease.

*Keywords:* Parkinson's disease, Non-motor alterations, Alterations associated.

\* Correspondencia: Dr. Luis I. García Hernández. Universidad Veracruzana. Av. Médicos y Odontólogos s/n, Unidad de Ciencias de la Salud, Xalapa, Ver., México. Tel: 52 (228) 8 418900 ext. 16310. [luisgarcia@uv.mx](mailto:luisgarcia@uv.mx)

Este es un artículo de libre acceso distribuido bajo los términos de la licencia de Creative Commons, (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>), que permite el uso no comercial, distribución y reproducción en algún medio, siempre que la obra original sea debidamente citada.



## I. Introducción

La enfermedad de Parkinson (EP) es caracterizada por temblor en reposo, rigidez, bradicinesia y pérdida de reflejos posturales, así James Parkinson en 1817 la describió con el nombre de parálisis agitante.<sup>1</sup> La EP es neurodegenerativa y aunque su etiología aún se desconoce, se sabe que los procesos fisiopatológicos desencadenados originan la pérdida de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra (SN).<sup>2,3</sup> A pesar de ser considerada un desorden motor,<sup>4</sup> ésta puede estar acompañada de diversas manifestaciones clínicas de tipo no motor, que acompañan de manera incipiente al desarrollo de la enfermedad. Por lo anterior, se considera que la EP incluye alteraciones motoras y no motoras.

Las manifestaciones iniciales pueden ser tan leves, lentas y casi imperceptibles que el paciente por lo general no recuerda el momento exacto en que comenzaron.<sup>1</sup> Los primeros síntomas motores son una ligera sensación de debilidad y temblor de alguna parte del cuerpo, no obstante se ha reportado que la sintomatología de tipo no motora aparece previamente a la motora y es la primera en mermar la calidad de vida de los pacientes que padecen la enfermedad de Parkinson. Por lo anterior, toma importancia el reconocimiento de las manifestaciones no motoras asociadas a la EP y las provocadas por los fármacos empleados en su tratamiento, esto con la finalidad de mejorar la calidad de vida tanto de los enfermos como de sus cuidadores (Fig. 1).

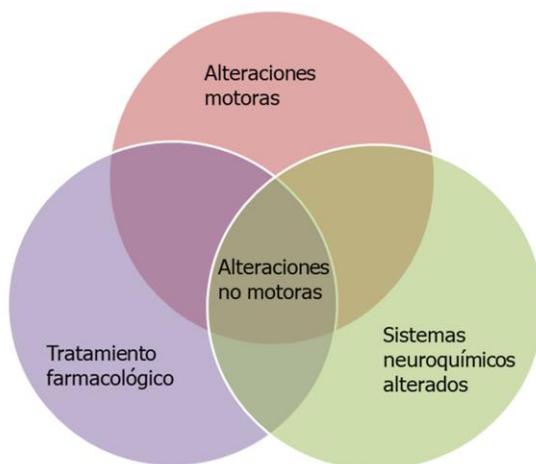


Figura 1. Interacción de factores involucrados en las alteraciones no motoras en la enfermedad de Parkinson.

Hasta ahora los tratamientos para la EP se han dividido en dos tipos: quirúrgico y farmacológico. El tratamiento quirúrgico consiste en la estimulación cerebral profunda del globo pálido interno (GPI) o del núcleo subtalámico (NST),<sup>5</sup> lo que resulta en la disminución de las alteraciones motoras. Su inconveniente es que tan solo del 5 al 10% de los pacientes con EP idiopática tienen buena respuesta a esta cirugía.<sup>6</sup> Los fármacos terapéuticos para tratar la EP se dividen en fármacos terapéuticos sintomáticos y terapéuticos dirigidos; los fármacos terapéuticos sintomáticos incluyen principalmente la Levodopa (L-dopa), los agonistas de los receptores de DA (ropinirol, pramipexol, rotigotina, apomorfin, sumanirol, piribedil y bromocriptina), los inhibidores de la monoaminooxidasa de tipo B (rasagilina, selegilina)<sup>7</sup> y los inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa (entacapona). La L-dopa es el fármaco oral más efectivo para la EP y puede reducir el temblor y mejorar la lentitud y rigidez.<sup>8</sup> Sin embargo, a pesar del gran beneficio que se ha observado con el uso de fármacos en la disminución de las alteraciones motoras de la enfermedad, también existe evidencia de complicaciones de tipo físico, mental y conductual que surgen como efectos adversos por el mismo tratamiento farmacológico, como la aparición de discinesias reportadas hasta en el 60% de pacientes en tratamiento con L-dopa,<sup>6</sup> entre otros efectos adversos asociados a los fármacos que veremos más adelante.

El objetivo de la presente revisión es describir las características y formas de presentación de las alteraciones no motoras en presentadas por los pacientes con la enfermedad de Parkinson, mismas que no suelen asociarse directamente a la enfermedad por considerarse alteraciones con menor relevancia o bien secundarias a las alteraciones motoras. Como se describe en esta revisión, las alteraciones no motoras impactan la calidad de vida del paciente con EP, de forma tan grave como la sintomatología motora. Por consiguiente, es importante mencionar en qué consisten y cómo es que puede afectar la calidad de vida del paciente. Con el fin de obtener bibliografía relevante al objetivo de esta revisión, se realizaron búsquedas en Google Scholar y Pubmed con las siguientes frases clave: *non-motor alterations-Parkinson disease, non-motor symptomatology, depression, anxiety, memory, pain, sexuality and Parkinson disease y alteraciones no motoras en la enfermedad de Parkinson.*

En la revisión se incluyeron artículos que tuvieran relación con generalidades de las alteraciones no motoras tratadas, además de aquellos que de manera inicial no se habían considerado pero que, al ser abordados por artículos consultados, se decidió buscar información existente al respecto, como la apatía de forma independiente, las alteraciones del sueño, el peso corporal y todas las integradas en el apartado de “otros”.

## 2. Enfermedad de Parkinson

La enfermedad de Parkinson es una afección crónica y neurodegenerativa de evolución lenta que afecta el sistema nervioso central, se ha relacionado con neuroinflamación<sup>9</sup> y degeneración prematura, progresiva e irreversible de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra, lo cual lleva a la presencia de trastornos motores; esta enfermedad tiene una incidencia mayor entre los 45 y 70 años y resulta ser la segunda enfermedad neurodegenerativa más común después de la enfermedad de Alzheimer. El 90% de los casos suelen presentarse de manera esporádica y el 10% restante suele ser de origen genético.<sup>10</sup>

En cuanto a la sintomatología, ésta suele presentarse de 5 a 10 años antes de la aparición de los primeros signos clínicos evidentes. Al conjunto de alteraciones presentes se han clasificado sucintamente como alteraciones motoras y alteraciones no motoras, la totalidad de las manifestaciones de la enfermedad, son la expresión del deterioro de distintos neurocircuitos en los que residen funciones ejecutivas necesarias en el mantenimiento del estado de integridad física y mental del paciente, ocasionando la pérdida de dichas capacidades y el consiguiente deterioro a la calidad de vida de quien la padece, así como de las personas que cohabitan con ellos.<sup>11</sup>

## 3. Neurofisiología de la EP

Los ganglios basales son considerados como un centro modulador que regula el flujo de información desde la corteza cerebral hacia las neuronas motoras de la médula espinal,<sup>12</sup> pero la información que viaja a través de ellos no solo abarca el circuito motor. Existen otros

cuatro circuitos anexos como el oculomotor, el prefrontal dorsal, el orbitofrontal lateral y el límbico.<sup>13</sup> De manera general se podría decir que los circuitos restantes también tienden a funcionar de manera anormal ante la presencia de la EP. Habría que decir que el circuito oculomotor tiene la función de orientar y dirigir la vista; el prefrontal dorsolateral y el orbitofrontal lateral se encargan de procesos cognitivos y el circuito límbico de aspectos emocionales,<sup>2</sup> los que al verse alterados modifican la homeostasis funcional de los pacientes (Fig. 2).

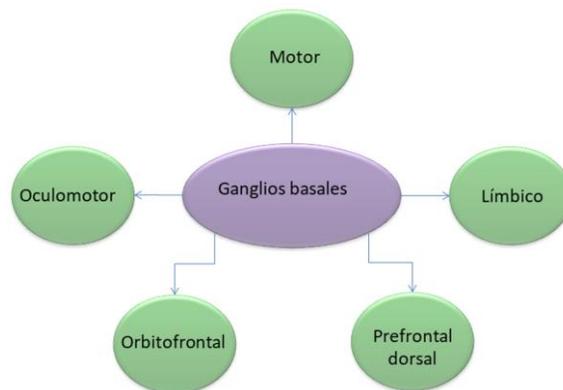


Figura 2. Ganglios basales como centro regulador de neuronas motoras, así como, otros cuatro circuitos anexos: el oculomotor, el prefrontal dorsal, el orbitofrontal lateral y el límbico.

La alteración dopaminérgica en el cuerpo estriado, así como la aparición de cuerpos de Lewy en el *locus coeruleus*, los núcleos del Rafe, el tálamo y la amígdala puede afectar la dimensión emocional y la percepción subjetiva del dolor (Fig. 3);<sup>14</sup> para el caso de las alucinaciones visuales la aparición de cuerpos de Lewy en el lóbulo occipital tiene un importante rol; mientras que la combinación de bajos niveles de DA y noradrenalina en los ganglios basales han sido relacionados con la ansiedad y la alteración en el sistema límbico y áreas corticales se han vinculado con la depresión.<sup>15</sup>

Estructuras centrales implicadas en las alteraciones de la enfermedad de Parkinson				
Alteraciones motoras		Alteraciones no motoras		
Sustancia negra <sup>47</sup>	Corteza cerebral <sup>26</sup>	Corteza cerebral <sup>26,36,49</sup> *Dependiendo de la zona específica pueden llevar a la presentación de: alucinaciones, depresión, psicosis, apatía, memoria, entre otras.	Cuerpo estriado <sup>18,37,43</sup> *Percepción emocional y ansiedad	Amígdala <sup>18,20</sup> *Percepción emocional y al dolor.
Cuerpo estriado <sup>5</sup>	Cerebelo <sup>19</sup>	Núcleos del Rafe <sup>18</sup> *Alteraciones del sueño	Tálamo <sup>18,20,26</sup> *Alteración en la articulación y fonación de palabras	Locus coeruleus <sup>18</sup> *Alteración de la percepción del medio externo.

Figura 3. Estructuras centrales implicadas en las alteraciones de la enfermedad de Parkinson.

Se han estudiado por mucho tiempo las perturbaciones dopaminérgicas causantes de las alteraciones motoras en la EP. Sin embargo, para la sintomatología no motora (SNM), la homeostasis de algunos neurotransmisores también se ha visto perturbada; como es el caso del glutamato, que se ha relacionado con la aparición de psicosis, apatía, alucinaciones y otras modificaciones cognitivas; el sistema colinérgico también se ha visto relacionado con disfunciones cognitivas como la demencia y la amnesia; mientras que a las neuronas dopaminérgicas de área tegmental se les ha asociado a las alteraciones del sueño<sup>16</sup> al igual que a la serotonina que además tiene relación con el control del estado del ánimo; otro ejemplo es el sistema GABAérgico y el de la adenosina, los cuales indirectamente están encargados de la modulación de DA y el control del dolor.<sup>17,18</sup> Por otro lado, los receptores neuronales han sido asociados con algunas alteraciones, ya que debido a los fármacos consumidos su función se ve modificada, un ejemplo son los receptores dopaminérgicos D3 de la región límbica en los

cuales se cree que los fármacos que los tienen como blanco pueden dar origen a manías presentadas por los pacientes, así como a conductas de adicción.<sup>19</sup>

No todas las causas tienen relación directa con la química cerebral; por ejemplo, algunos pacientes presentan las alteraciones neurooftalmológicas, como la irritación conjuntival ocasionada por la disminución del parpadeo reflejo y por una película lacrimal alterada.<sup>13</sup> Tomando en cuenta lo anterior se ha hablado de que la SN también es causante de estas alteraciones ya que envía conexiones al colículo superior, el cual tiene la función de controlar los movimientos oculares sacádicos, concluyendo que este circuito también se ve alterado en la EP.<sup>13</sup> En estos casos el tratamiento farmacológico no se salva de verse involucrado como causa de alteraciones ya que al generar una estimulación excesiva de los receptores D3 y D4 de dopamina del sistema mesolímbico se les atribuye la aparición de alucinaciones.<sup>20</sup> La estimulación excesiva de los receptores dopaminérgicos en centros límbicos, como el núcleo accumbens y la

corteza prefrontal medial han sido vinculados con la aparición de alucinaciones visuales, esto aunado a procesos psiquiátricos que pueden originarse por la falta de regulación dopaminérgica, déficit colinérgicos y a la formación de cuerpos de Lewy.<sup>20,21</sup>

En el caso de la disartria, la hipofonía y la sialorrea que comúnmente presentan estos pacientes suelen atribuirse a la bradicinesia y a la rigidez de los músculos orofaríngeos, así como a la afección del tálamo ventral anterior (VA) el cual no envía señales adecuadamente hacia la corteza premotora, lo cual dificulta la articulación y fonación de las palabras.<sup>22</sup> En el caso de la olfacción se ha encontrado que la pérdida de células mitrales en conjunción con una disminución de sustancia P en el bulbo olfatorio podrían ser parte de la razón de la hiposmia o anosmia presentada en los pacientes con EP.<sup>15</sup>

La asociación entre el tratamiento antiparkinsoniano con la sintomatología no motora de los pacientes no se ha dejado de lado ya que este ha sido considerado como una de las causas que dan lugar a la ansiedad, depresión, trastornos afectivos, sexuales, del sueño, delirios y alucinaciones. Regularmente aparecen después de varios años bajo tratamiento, pero también pueden aparecer de forma aguda o subaguda, principalmente si el paciente cursaba con alguna alteración psicológica o psiquiátrica previa.<sup>23</sup>

#### **4. Sintomatología no motora**

La sintomatología no motora (SNM) aun cuando tiene una alta prevalencia en la EP tan solo es reportada por un 30 a 40% de los pacientes, debido a que dichos síntomas no suelen ser reconocidos puntualmente por ellos mismos.<sup>24</sup> Durante el curso evolutivo de la EP el paciente puede presentar cualquiera de los dos estadios existentes en respuesta al tratamiento farmacológico administrado para el control de las alteraciones motoras, un periodo “on” donde las alteraciones motoras se controlan adecuadamente y un periodo “off” donde no hay respuesta inmediata al tratamiento. Sin embargo, existe otra sintomatología involucrada en la EP que no es de origen motor, para fines prácticos algunos

autores han considerado que la manifestación de las alteraciones no motoras también cursa con estadios, considerando como periodos “off” aquellos en los que el paciente presenta cuadros de ansiedad,<sup>23</sup> pánico y un bajo estado de ánimo, mientras que en el estadio “on” cursa con un mejor estado anímico e incluso llega a tener manía, una menor necesidad de sueño y conductas de riesgo, así como un incremento del interés y la potencia sexual, pedofilia, parafilias, voyerismo, sadomasoquismo y exhibicionismo.<sup>25,26</sup>

La SNM en la EP es capaz de impactar en el avance de la enfermedad, ya que estos se manifiestan en la gran mayoría de los pacientes durante todo el curso evolutivo de la enfermedad, y representan frecuentemente las principales quejas y molestias, de manera que estos juegan un papel principal en su calidad de vida.<sup>11,17</sup> Entre la SNM que se presenta comúnmente está el babeo, la pérdida del gusto y del olfato, la dificultad para deglutir, vómitos y/o náuseas, estreñimiento, incontinencia fecal, vaciamiento intestinal incompleto, urgencia urinaria, nicturia, dolor muscular inexplicable, cambio de peso inexplicable, alteraciones en la memoria, apatía, alucinaciones, problemas de concentración, tristeza, ansiedad, cambio de la libido, dificultades en la actividad sexual, mareos, caídas, somnolencia diurna, insomnio, sueños vívidos, trastornos del sueño MOR (movimientos oculares rápidos), síndrome de piernas inquietas, edema, sudoración excesiva y delirios, así como comportamientos adictivos, entre otros.<sup>27-31</sup>

Existen diversos artículos que buscan correlacionar la SNM expresada en pacientes con Parkinson con la progresión y severidad de la enfermedad. Un estudio realizado en junio de 2016<sup>32</sup> mostró que la apatía es una característica clínica importante que predice la progresión de la demencia en la EP. Mientras que otro estudio en el mismo año<sup>24</sup> sugirió una relación entre la depresión temprana con el empeoramiento motor y el deterioro cognitivo en pacientes con EP.

En diversos estudios, se ha buscado relacionar la aparición de la sintomatología psiquiátrica en pacientes con EP, encontrando

que el síntoma más frecuente era la depresión, seguida de alucinaciones y apatía, concluyendo que los pacientes con Parkinson que presentaban demencia eran más susceptibles a presentar síntomas psicóticos, argumentando que podría deberse a la presencia de cuerpos de Lewy corticales en distintas áreas corticales como la temporolímbica y que las perturbaciones halladas en la corteza frontal explicarían la psicosis y la apatía registrada.<sup>33</sup>

#### 4.1. Depresión

Dentro de la EP existen alteraciones neuropsiquiátricas que suelen presentarse con frecuencia, siendo las más comunes la depresión, la ansiedad y las alucinaciones.<sup>23,33,34</sup> La depresión junto con la ansiedad se han asociado ampliamente a la EP,<sup>24,33,35,36</sup> así como con alteraciones que implican una baja cognición.<sup>24,37</sup>

La depresión y la apatía, también son comunes en la EP y se asocian a disfunción cognitiva y sintomatología motora severa, pero al presentarse constantemente suelen englobarse como un mismo trastorno. Sin embargo, al manifestarse en conjunto se ha reportado que la presencia de apatía se correlaciona con mayores puntajes de depresión.<sup>38</sup>

Estudios han sugerido que la depresión es altamente relacionada con la aparición de la EP y ésta suele ser leve o moderada con una tasa de suicidio baja.<sup>23,35</sup> Algunos factores predisponentes para presentar depresión son el comienzo de la enfermedad de Parkinson en edades tempranas, así como estar en los estados más avanzados de la misma, el tener presencia de rigidez en gran parte del cuerpo e incluso el pertenecer al sexo femenino.<sup>23,39</sup>

Se considera que la depresión podría darse como respuesta ante el desarrollo de la sintomatología motora, otros refieren que se debe a la disfunción de circuitos como el orbitofrontal y dorsolateral, o bien a un hipometabolismo del núcleo caudado y del tracto dorsolateral frontal.<sup>40</sup> de lo que no queda duda es que su sintomatología es común con la propia EP.<sup>17,40</sup>

#### 4.2. Ansiedad

Los desórdenes de ansiedad son una condición difícilmente reconocida por el paciente en estadios previos al diagnóstico de la enfermedad,<sup>35</sup> y a pesar de que más del 40% experimentan clínicamente ansiedad<sup>33,40,41</sup> no siempre la presencia de una determinará la aparición obligatoria de la otra.<sup>38</sup>

La ansiedad podría ser la manifestación no motora más temprana de la enfermedad, además de ser el desorden más común desarrollado después de la aparición de la sintomatología motora.<sup>4,35</sup>

La ansiedad en conjunto con la EP se encuentra con mayor frecuencia en mujeres<sup>35</sup> y suele traer consigo otras alteraciones.<sup>42</sup> Puede presentarse con agitación o ansiedad crónica, ataques de pánico e incluso como conductas obsesivo compulsivas.<sup>23,43</sup>

#### 4.3. Alucinaciones

Las alucinaciones son complicaciones comunes del tratamiento farmacológico crónico de la EP idiopática,<sup>44</sup> lo que hace más complicada la selección de estos para controlar las alteraciones motoras.<sup>45</sup> Se cree que las alucinaciones pueden deberse a los cambios dopaminérgicos y serotoninérgicos que involucran a las sustancia negra y al núcleo dorsal del Raphe,<sup>45</sup> así como de la pérdida neuronal y la formación de cuerpos de Lewy en la región temporo-ventral del cerebro asociada con alteraciones cognitivas.<sup>46</sup> Otros estudios presumen que las alucinaciones visuales podrían deberse a una incapacidad en la forma de procesar estímulos visuales en la corteza asociativa visual.<sup>47</sup>

Se ha determinado que las alucinaciones visuales se presentan el doble de veces con respecto a las alucinaciones auditivas,<sup>4</sup> con una incidencia de 50% en los pacientes con la EP y además su presencia predice el 93% de parkinsonismo por cuerpos de Lewy.<sup>45,46</sup> De las alucinaciones visuales presentadas, se presume que para las visuales, un 22.2% de los pacientes pueden visualizar personas y situaciones complejas que incluyen un ambiente y contexto específico, mientras que el resto son catalogadas como alucinaciones

menores como luces o colores sin forma, o bien, la sensación constante de la presencia de alguna persona.<sup>47,48</sup> En cuanto a las alucinaciones auditivas, se ha encontrado que un 9.9% suelen consistir en escuchar música, ruidos o voces y comúnmente van acompañadas de alucinaciones visuales menores.<sup>47</sup>

Actualmente es muy limitado el tratamiento para las alucinaciones en pacientes con la EP<sup>44</sup> ya que los fármacos comúnmente utilizados (antipsicóticos) suelen aumentar las alteraciones motoras derivadas del parkinsonismo.<sup>45,49</sup> De ahí la importancia de buscar nuevos tratamientos que controlen estas alteraciones sin afectar al resto de los sistemas. Sin embargo, hay estudios que han descrito que no únicamente podrían deberse al uso de fármacos, sino a la progresión de la misma enfermedad, ya que se ha visto que dosis altas de L-dopa intravenosa no precipita la aparición de alucinaciones.<sup>44</sup>

Se ha encontrado que las alucinaciones visuales están relacionadas con el deterioro cognitivo y otras alteraciones como la degeneración macular.<sup>44</sup> También puede asociarse con estados de conciencia alterada, déficit de la atención, problemas de memoria, alteraciones del sueño y agitación episódica.<sup>23</sup> Al igual que en otras alteraciones no motoras, las alucinaciones son poco reportadas por los pacientes debido a que la mayoría son tolerables, o bien por que los pacientes tienen miedo a ser considerados enfermos mentales,<sup>47</sup> haciendo más complicado conocer la prevalencia real de este padecimiento en la EP.

#### 4.4. Apatía

La presencia de apatía, caracterizada por indiferencia, falta de interés y motivación,<sup>32</sup> se expresa continuamente en pacientes con Parkinson, lo que dificulta su manejo clínico y cuidado.<sup>50</sup> Se conocen tres subtipos de apatía: cognitiva, emocional y conductual; de acuerdo a la fase que se encuentra alterada en el proceso de toma de decisiones,<sup>34</sup> que dependen de la esfera que afecten. En cada uno de estos subtipos, hay vías neurológicas

afectadas y para ser abordadas de manera efectiva es importante que sean diagnosticadas adecuadamente.

No se ha encontrado evidencia de que el tratamiento con L-dopa promueva la sintomatología de la apatía;<sup>50</sup> su origen se ha asociado con alteraciones en las vías dopaminérgicas (nigroestriatales y mesocorticales), serotoninérgicas, noradrenérgicas y colinérgicas,<sup>34</sup> así como a daños en los ganglios basales, infartos en el cuerpo caudado y en el cíngulo anterior.<sup>34,51</sup> Debido a que diversos fármacos, como los inhibidores de colinesterasa y anfetaminas, son capaces de mejorar los síntomas de la apatía, se cree que no hay un único mecanismo causante de ésta, por lo que resulta importante identificar el tipo de apatía y su mecanismo para administrar los tratamientos más efectivos.<sup>34</sup> La apatía, la anhedonia, la ansiedad y la depresión pueden estar tan relacionados que muchas veces es difícil diferenciarlos,<sup>33,52</sup> aun cuando pueden ser completamente independientes entre ellos.<sup>38,51</sup>

#### 4.5. Manías

La falta de autocontrol e impulsividad son síntomas no motores que se han observado en los pacientes con la EP. La falta de autocontrol e impulsividad, la falta de inhibición de algunas conductas puede llegar a ser considerado un comportamiento antisocial con lo cual no solo los pacientes ven afectado su estilo de vida, sino también el del resto de su familia.<sup>49</sup>

Las alteraciones en la homeostasis hedónica que suelen presentarse en la EP abarcan disturbios en el control de los impulsos por jugar, comprar, comer y el apetito sexual.<sup>19,49,53</sup> El descontrol en los impulsos suele ser un problema mayor en un porcentaje reducido de pacientes,<sup>53</sup> además, se cree que la aparición de síntomas obsesivos se dan en fases avanzadas de la EP donde ya no solo las vías nigroestriatales están alteradas, sino también las proyecciones estriatocorticales.<sup>26</sup>

De acuerdo con algunos estudios, se sabe que los disturbios en el control de impulsos son desencadenados en gran parte por el tratamiento farmacológico que los pacientes

reciben; por ejemplo, los compradores compulsivos suelen recibir dosis mayores de L-dopa para contrarrestar la sintomatología.<sup>54</sup> Son pocos los pacientes que al recibir tratamiento de agonistas dopaminérgicos desarrollan trastornos del control de impulsos, por lo cual no debe dejarse de lado considerar factores de vulnerabilidad individual como la impulsividad del paciente, la edad, el género<sup>19,26,49</sup> y sus niveles serotoninérgicos.<sup>55</sup> Sin embargo, en tratamientos que implican intervención quirúrgica como es el caso de la estimulación del núcleo subtalámico que se ha utilizado para disminuir la sintomatología motora de la EP, se ha relacionado con la aparición de compulsiones y obsesiones.<sup>56,57</sup>

#### 4.6. Memoria

Una de las funciones cognitivas alteradas en la EP es la memoria, la cual puede verse afectada directamente con la evolución de la enfermedad, modificando profundamente la calidad de vida de quienes la padecen.<sup>58,59</sup>

Estudios realizados en pacientes con EP sometidos a pruebas de memoria, han mostrado deterioro debido a la enfermedad. Por ejemplo, la memoria verbal se ha asociado con la disminución cognitiva general de los pacientes.<sup>60</sup> En pruebas de memoria contra reloj, los pacientes obtuvieron malos resultados con respecto a los sujetos controles, sin embargo, en la eficiencia para la resolución de problemas, su memoria no se ve alterada.<sup>61</sup> Esto mismo sucede con la memoria prospectiva, la cual parece mantenerse intacta.<sup>62</sup> Estas pruebas sugieren que los pacientes con EP pueden presentar dificultades para evocar recuerdos de forma espontánea, y su flexibilidad cognitiva puede estar disminuida. A partir de estos resultados, se infiere que estas diferencias podrían deberse a la dificultad que presentan los pacientes para inhibir estímulos irrelevantes, los cuales funcionan como interferencias al momento de intentar evocar recuerdos.<sup>63</sup>

Las diferentes pruebas a las que se han sometido los pacientes con EP, también han permitido identificar a aquellos que suelen presentar déficit de memoria cuando intentan

integrar información que requiera almacenar memoria, mientras que, si se requiere evocar información, la dificultad es menor.<sup>64</sup> Se ha analizado el papel del tratamiento dopaminérgico y se ha mostrado que este es capaz de facilitar una leve mejora en la memoria de trabajo con respecto a otros procesos cognitivos, por ejemplo, el mantener y recuperar recuerdos.<sup>59,61</sup>

En cuanto a las estructuras involucradas en la alteración de la memoria de los pacientes con EP, se ha encontrado al núcleo caudado (un núcleo de los ganglios basales involucrado en funciones cognitivas), así como a la corteza prefrontal la cual ha mostrado una disminución de dopamina, resultando en disminución de la memoria para los pacientes.<sup>65</sup>

#### 4.7. Dolor

El dolor es un síntoma que ha sido reportado en aproximadamente el 50 % de los pacientes con Parkinson, éste se ha categorizado dependiendo de la fase dopaminérgica en la que se presenta (pico máximo de la dosis y la fase final de la dosis),<sup>66,67</sup> o bien, de acuerdo a su origen: músculo-esquelético, radicular o neuropático, distónico-postural y de origen central.<sup>14,67,68</sup>

El dolor músculo-esquelético puede implicar alteraciones como osteoartritis, hombro congelado, alteraciones posturales, escoliosis y traumas físicos.<sup>67,69,70</sup> Este dolor es un síntoma que suele empeorar por la rigidez característica de la EP, por lo cual se forma un bucle de dolor que incluye rigidez muscular-dolor, falta de movimiento y consecuentemente mayor rigidez muscular y también puede ir asociado a otra sintomatología como la distonía,<sup>14,66</sup> la cual se sabe que puede estar relacionada con la contracción muscular involuntaria y con las vías centrales del procesamiento del dolor.<sup>71,72</sup>

Otro tipo de dolor que presentan los pacientes con EP es la radiculopatía, la cual consiste en dolor o rigidez dirigida a alguna extremidad que proviene de alguna raíz espinal. En esta alteración el dolor suele distribuirse por piernas y brazos y se ha visto que tiene relación con la transmisión

dopaminérgica alterada de la médula espinal.<sup>66,73</sup> En cuanto al dolor de tipo central, este suele iniciar espontáneamente con sensaciones quemantes, ardor y hormigueo, que usualmente están más exacerbados en el lado afectado.<sup>69</sup> No se ha demostrado que el tratamiento con L-dopa disminuya este tipo de dolor.<sup>69</sup> Sin embargo, hay dolor de origen central, como es el caso de la neuralgia del trigémino, que suele desaparecer una vez consumida la dosis correspondiente de L-dopa.<sup>14,66</sup> Otros autores han relacionado al dolor de origen central con niveles alterados de DA, serotonina y noradrenalina,<sup>20</sup> vinculando estos neurotransmisores con propiedades sensitivas y emocionales del dolor,<sup>14</sup> ya que se ha visto que neurotransmisores involucrados en el control emocional como la serotonina y la noradrenalina también pueden funcionar como moduladores del dolor.<sup>68</sup>

Otras de las formas de aparición de dolor menos comunes son “el dolor no especificado”, en el cual los pacientes no logran ubicar con precisión qué parte del cuerpo les duele, ni si tiene origen muscular o debido a algún movimiento en concreto.<sup>66</sup> Los pacientes con EP también pueden experimentar dolor en los genitales, aunque con baja incidencia; suele manifestarse principalmente en mujeres y tiende a ir acompañado de sensaciones vibratorias y ardor vaginal.<sup>66</sup> Estos pueden aparecer en la premenopausia o en la posmenopausia y estar combinados con síntomas motores.<sup>74</sup>

Como ya se mencionó, el dolor es uno de los SNM más comunes en la EP<sup>67</sup> y se ha visto que aparece o se incrementa durante los periodos de inactividad o de escaso movimiento.<sup>49,74</sup> El manejo ideal sería un diagnóstico adecuado de cada tipo de dolor, para que por medio del uso de analgésicos, antiinflamatorios específicos e incluso fisioterapia, el paciente tenga una mejora en su calidad de vida.<sup>71,74</sup>

#### 4.8. Sueño

Investigaciones han revelado que aproximadamente el 62% de los pacientes con

Parkinson presentan alteraciones del sueño,<sup>16,45</sup> las cuales pueden clasificarse como primarias si son debidas a alteraciones anatómicas centrales, o secundarias si son resultado del propio tratamiento farmacológico.<sup>75</sup> Estas alteraciones pueden abarcar desde insomnio, sueño fragmentado,<sup>76</sup> alteraciones durante el sueño con movimientos oculares rápidos o sueño MOR (reducción en los estados III y IV y movimiento ocular con desorden muscular tónico fásico durante el sueño),<sup>20</sup> apnea del sueño y síndrome de piernas inquietas.<sup>16,77,78</sup>

Algunos autores han relacionado las alteraciones del sueño con la aparición de las alucinaciones en los pacientes con EP,<sup>77-79</sup> un estudio encontró que la mitad de los pacientes que diagnosticaron con alteración del sueño MOR con representaciones físicas de sueños vívidos, muchas veces desagradables, con sonidos vocales y movimientos de brazos y piernas repentinos y a menudo violentos durante el sueño desincronizado eventualmente fueron diagnosticados con la enfermedad de Parkinson.<sup>80</sup> Además de que se tiene registro de que el contenido de los sueños en la EP pueden presentar episodios de violencia acompañados de expresión verbal manifiesta, sobresaltos, sudoración e incluso acciones motoras,<sup>43</sup> nicturia y somnolencia diurna.<sup>13,78,81,82</sup>

Los trastornos motores ocasionados por los tratamientos farmacológicos también pueden incidir directamente sobre la cantidad y calidad del sueño de los pacientes, dando origen a somnolencia diurna, ataques de sueño, trastorno del sueño MOR, ensoñaciones vívidas y síndrome de piernas inquietas.<sup>23</sup> Por ejemplo, el uso de L-dopa está relacionado con interrupciones del sueño y mayor actividad nocturna.<sup>75,79,81,83</sup> Para combatir estas alteraciones se ha estudiado el efecto del modafinilo (estimulante que incrementa la liberación de monoaminas promoviendo el estado de vigilia) como una alternativa para disminuir las perturbaciones del sueño en los pacientes con Parkinson, aunque no se conoce con certeza el mecanismo por el cual lo consigue, debido a los múltiples sistemas con los que interactúa.<sup>84</sup>

Otra posible causa para las alteraciones del sueño, es la pérdida de las neuronas de la SN que proyectan hasta el núcleo tegmental pedunculopontino (PPTg),<sup>13</sup> el cual está relacionado estrechamente con el núcleo geniculado lateral que está íntimamente implicado en el sueño.<sup>13,85</sup>

#### 4.9. Masa corporal

Las causas más comunes para la pérdida de peso en los pacientes con Parkinson suelen ser debidas a disminución del apetito, ya sea como consecuencia de cuadros depresivos o a cambios en la percepción de sabores y olores, influyendo también el aumento de tiempo para comer y el tipo de medicamento.<sup>86-88</sup> Sin embargo, se ha reportado que algunos pacientes a pesar de tener un primer periodo de pérdida de peso después de ser diagnosticados, tienden a recuperar su peso inicial e incluso incrementarlo una vez que se estabilizan farmacológicamente.<sup>86</sup> Otro estudio señala que la pérdida de peso comienza antes del diagnóstico de la enfermedad y que a pesar de aumentar la ingesta, el gasto de energía comienza temprano, con lo cual se puede intuir un defecto metabólico en estos pacientes ya que la modificación del peso corporal se correlaciona con la evolución de la enfermedad.<sup>87</sup> Por otra parte, existen datos de que los tratamientos quirúrgicos para la EP, como la estimulación subtalámica, que tiene por finalidad disminuir la sintomatología motora, puede provocar un aumento de peso después de ser realizada.<sup>89</sup>

Una de las alteraciones que conlleva la disminución en el peso corporal, es la pérdida de la densidad mineral de los huesos y un menor índice de la masa corporal, dando como resultado el aumento en el riesgo de fracturas.<sup>88</sup> Estas características se han asociado con un mal pronóstico de la enfermedad.<sup>90</sup>

Algunas alternativas para disminuir la pérdida de peso de los pacientes incluye la modificación en la textura de los alimentos para facilitar la masticación y deglución, así como también añadir suplementos alimenticios a la dieta y redistribuir el consumo de

proteínas, mejorando la efectividad del tratamiento farmacológico y manteniendo un peso idóneo en los pacientes.<sup>86</sup>

#### 4.10. Sexualidad

Ya sea disfunción o hipersexualidad, la alteración en la conducta sexual es algo que se ha estudiado en la EP, sin embargo, sigue sin ser explicada del todo. Estudios han mostrado que la enfermedad no está relacionada con daño neurológico que afecte directamente a la respuesta sexual, sin embargo se ha encontrado una disminución del valor incentivo por la conducta sexual con el aumento de la edad<sup>42</sup> así como después de la aparición de la sintomatología motora.<sup>91</sup>

Tanto las alteraciones motoras como las no motoras propias de la EP pueden ser causales de las múltiples alteraciones en la conducta sexual presentadas por los pacientes;<sup>92</sup> por ejemplo, la propia sintomatología motora y los medicamentos antiparkinsonianos contribuyen a la disfunción sexual en los pacientes, en su mayoría hombres, alterando la libido y la respuesta sexual.<sup>39,42</sup>

El aumento excesivo de la libido o hipersexualidad se ha relacionado al tratamiento farmacológico, la sobredosis de las terapias dopaminérgicas, como la combinación de L-dopa-carbidopa o bien pramipexol, las cuales se han visto asociadas con pensamientos o conductas sexuales excesivas o atípicas, fantasías sexuales aberrantes, disfunción eréctil, eyaculación precoz, dificultad para conseguir orgasmos, pedofilia, exhibicionismo, desarrollo de mutilación genital, promiscuidad sexual y parafilias, entre otras.<sup>30,92-94</sup>

#### 4.11. Otros

Todas las evidencias presentadas ponen de manifiesto que la EP es una enfermedad compleja y a pesar del gran número de estudios que se siguen realizando aún no se han logrado determinar los mecanismos de las alteraciones funcionales. De acuerdo con esta revisión bibliográfica hemos encontrado que hay otras alteraciones no motoras presentadas

por el paciente que son menos estudiadas debido a la poca asociación que tienen con la propia enfermedad. Por ejemplo, los delirios los cuales son menos comunes que las alucinaciones aunque es común que ambos síntomas coexistan.<sup>4</sup>

Otras alteraciones no motoras menos consideradas son las de origen autonómico, como la reducción de la frecuencia cardíaca,<sup>4</sup> hipotensión ortostática, incontinencia o urgencia urinaria, nicturia o estreñimiento, cuyo tratamiento es difícil porque no suelen responder al tratamiento dopaminérgico.<sup>72,90,91,95,96</sup> El sistema nervioso entérico de los pacientes también se ve afectado provocando degeneración y trayendo consigo alteraciones gastrointestinales<sup>97</sup> que pueden incluso presentarse de 10 a 20 años previos a la sintomatología motora.<sup>95</sup> Aunque se ha encontrado una disminución de neuronas dopaminérgicas en el intestino de los pacientes con Parkinson,<sup>97</sup> se ha visto que la constipación que presentan tiene relación con la dieta de los pacientes, como un menor consumo de vitamina B2 y vitamina C y el consumo de etanol y cafeína, generando en los pacientes una menor motilidad intestinal.<sup>95</sup> Otro síntoma autonómico no muy estudiado es la sialorrea, la cual raras veces es reportada al examinador si no se le pregunta directamente al paciente.<sup>90</sup>

Los pacientes con EP también pueden cursar con gastroenteritis, lo cual los hace experimentar la sensación de saciedad temprana, reducción del apetito, distensión abdominal, náuseas y vómitos, todos los cuales pueden contribuir a la disminución del peso corporal.<sup>76</sup> Los trastornos gastrointestinales suelen presentarse con mayor frecuencia en mujeres.<sup>39</sup>

En cuanto a modificaciones sensoriales se puede presentar alteración visual, disfunción olfatoria, alteración en el sentido del gusto, hipoacusia y acúfenos.<sup>90</sup> La pérdida del olfato ha sido determinada como un marcador temprano de la EP, que si bien es cierto que estos pacientes cursan con hiposmia e incluso anosmia. Pero los pacientes también pueden cursar con otras alteraciones sensoriales, por ejemplo, el déficit visual que bien pueden

deberse a la propia edad del paciente, las alucinaciones visuales que ya mencionamos previamente y la respuesta enlentecida de los músculos intra y extra ocular que provocan un déficit de acomodación de la mirada.<sup>90</sup>

También pueden presentarse alteraciones musculares, como la distonía, que generalmente ocurra por las mañanas antes de la primera toma de L-dopa y suele aparecer principalmente en las extremidades, aunque también puede encontrarse en el cuello y la mandíbula de los pacientes.<sup>66</sup> Las parestesias en la parte distal de los miembros también suelen manifestarse durante los periodos “off” de los pacientes y suelen acompañarse con sensaciones de vibración o picoteos, y se cree que son una alteración secundaria a la L-dopa y a la amantadina.<sup>66</sup> Otro de los padecimientos que los pacientes pueden llegar a sufrir es la disnea, caracterizada por periodos en los cuales sienten que no podrán volver a inhalar y que comúnmente se presenta en los periodos “off” de los pacientes,<sup>66</sup> posiblemente por una alteración de la respuesta de los músculos involucrados en la respiración.

Las múltiples alteraciones provocadas por la EP no solo deben ser atribuidas a las alteraciones físicas sino también a una deficiente comunicación de los pacientes para reportar sus síntomas a los médicos tratantes. Investigadores han descrito una personalidad parkinsoniana, caracterizada por inflexibilidad, rigidez moral e introversión,<sup>50</sup> lo cual vuelve más importante la participación de los cuidadores, familiares y personas cercanas de quienes padecen la EP para poder informar a los médicos de la sintomatología de los pacientes.

## 5. Conclusión

Cerca del 70% de los pacientes con EP presentan algún síntoma no motor, algunos de los cuales pueden aparecer años antes de que la propia EP sea diagnosticada,<sup>20</sup> siendo los más comunes los más incapacitantes, como la depresión, los trastornos del sueño, de esfínteres y el dolor.<sup>70</sup>

La neurotransmisión dopaminérgica es imprescindible para la comprensión de la EP.

Sin embargo, a pesar de haber investigaciones que han estudiado las alteraciones de los circuitos neuronales en esta patología, todavía hay grandes interrogantes sobre la fisiopatología de las alteraciones no motoras presentadas por los pacientes. Una observación interesante es que la inmensa cantidad de investigaciones realizadas para identificar a la SNM de la EP ha permitido de manera satisfactoria adquirir conocimiento sobre la compleja interconexión de áreas cerebrales involucradas. Con lo cual es claro que existe una inmensa complejidad de las conexiones y circuitos alterados en este padecimiento.

El esfuerzo requerido implica tanto a investigadores, médicos y pacientes, ya que como se mencionó mucha de la sintomatología no motora frecuente no suele ser asociada directamente con la EP o muchas veces es

incómodo para los pacientes hablar al respecto (Fig. 4).<sup>17</sup>

Por todo lo anterior se debe tener presente que el nivel de alteración funcional de los pacientes es la sumatoria de la sintomatología motora y no motora, y que la naturaleza de las alteraciones presentadas no se puede entender sin la investigación del sistema nervioso, pues en la medida que se comprenda un poco más sobre los circuitos involucrados en la EP podremos promover la calidad de vida del paciente. El esfuerzo requerido implica la participación tanto de los investigadores, los médicos y los pacientes, ya que como se mencionó mucha de la sintomatología no motora no suele ser asociada directamente con la EP o a los pacientes muchas veces les resulta incómodo hablar al respecto (Fig. 4).<sup>18</sup>

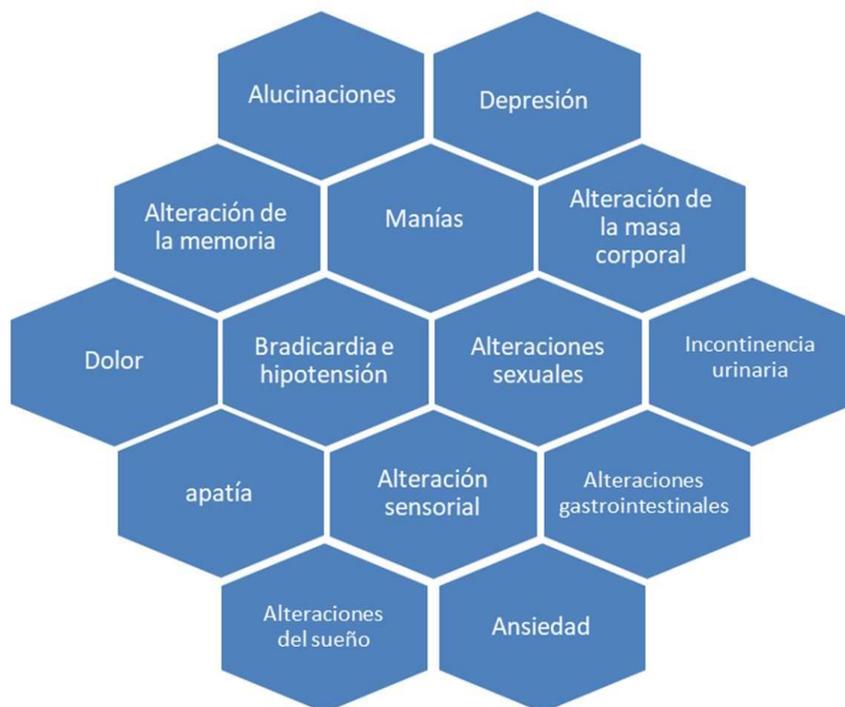


Figura 4. Manifestaciones no motoras de la enfermedad de Parkinson.

## 6. Conflicto de intereses

Los autores declaramos no tener conflicto de interés alguno.

## 7. Financiamiento

Beca otorgada por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) a LVC número 575913.

## 8. Referencias

1. González MR., Morata PJM. & Luque DJD. An essay on the shaking palsy. James Parkinson, 1817. 2013. Vol. I. 1 – 152.
2. DeLong, MR. The basal ganglia. *Princ. neural Sci.* 2000. p. 852 – 862. doi:10.1007/SpringerReference\_183113.
3. Zieher, LM., Brió, MC. & Zorrilla Z.M. Enfermedades degenerativas del sistema nervioso central. Tratado de Psicofarmacología y Neurociencia.. Demencias. 2011. Vol. 4. P. 55 – 99.
4. Emre, M., Aarsland, D., Brown, R., Burn, D J., Duyckaerts, C., Mizuno, Y., Broe, G A., Cummings, J., Dickson, D W., Gauthier, S., Goldman, J., Goetz, C., Korczyn, A., Lees, A., Levy, R., Litvan, I., McKeith, I., Olanow, W., Poewe, W., Quinn, N., Sampaio, C., Tolosa, E., Dubois, B. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2007 22, 1689–1707.
5. Obeso JA, Olanow CW, Rodriguez-Oroz MC, Krack P, Kumar R, Lang AE. Deep-Brain Stimulation of the Subthalamic Nucleus or the Pars Interna of the Globus Pallidus in Parkinson's Disease. *N. Engl. J. Med.* 2001 345, 956–963.
6. Consejo de Salubridad. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Parkinson inicial en el primer nivel de atención. Catálogo Maest. Guías Práctica Clínica 2008 SSA-153-08, 1–6.
7. Perez-Lloret, S. & Rascol, O. Piribedil for the Treatment of Motor and Non-motor Symptoms of Parkinson Disease. *CNS Drugs* 2016 30, 703–717.
8. Lithgow, B. J. & Shoushtarian, M. Parkinson's disease: Disturbed vestibular function and levodopa. *J. Neurol. Sci.* 2015 353, 49–58.
9. Hunot, S. & Hirsch, E. C. Neuroinflammatory Processes in Parkinson's Disease. *Ann. Neurol.* 2003 53, 49–60.
10. SEDENA & SEMAR. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Parkinson inicial en el primer nivel de atención. *Cons. Salubr. Gen.* 2008 1–6.
11. Martínez-Jurado, E., Cervantes-Arriaga, A. & Rodriguez-Violante, M. Calidad de vida en pacientes con enfermedad de Parkinson. *Rev Mex Neurocienc.* 2010 11, 480–6.
12. Vargas- Barahona, L. M. Enfermedad de Parkinson y la Dopamina. *BUN Synapsis* 2007 2, 12–16.
13. Calderón ATJL., Bolaños JR., Carrillo RJD. Rivera SG. Interpretación neuroanatómica de los principales síntomas motores y no-motores de la enfermedad de Parkinson Calderón. *Rev. Mex. Neurocienc.* 2010 11, 218–225.
14. Fil, A. Cano-de-la-Cuerda, R., Munoz-Hellin, E., Vela, L., Ramiro-Gonzalez, M., Fernandez-de-las-Penas, C. Pain in Parkinson disease: A review of the literature. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2013 19, 285–294.
15. Schapira, A. H. V, Chaudhuri, K. R. & Jenner, P. Non-motor features of Parkinson disease. *Nat. Publ. Gr.* 2017 18, 435–450.
16. Mondragón RE., Arratibel EI., Ruiz MJ. Martí MJF. Trastornos del sueño en la

- enfermedad de Parkinson: insomnio y fragmentación del sueño, hipersomnia diurna, alteraciones del ritmo circadiano y síndrome de apnea del sueño. *Rev Neurol* 2010 50, 21–26.
17. Rodríguez VM, Cervantes AA. Detección y manejo de síntomas no motores en la enfermedad de Parkinson: impacto en su prevalencia. *Rev Med Chile* 2011 139, 1032–1038.
  18. Barone, P. Neurotransmission in Parkinson's disease: Beyond dopamine. *Eur. J. Neurol.* 2010 17, 364–376.
  19. Sáez FN., Martí AG. RN., De Fàbregues, O., Álvarez SJ., Casas, M., Hernández VJ. Factores clínicos y psicopatológicos asociados a los trastornos del control de impulsos en la enfermedad de Parkinson. *Neurología* 2016 31, 231–238.
  20. Ceravolo, R., Rossi, C., Kiferle, L. & Bonuccelli, U. Nonmotor symptoms in Parkinson's disease: the dark side of the moon. *Futur. Neurol.* 2010 5, 851–871.
  21. Martinez, MP., Schapira, AHV., Stocchi, F., Sethi, K., Odin, P., MacPhee, G., Brown, R G., Naidu, Y., Clayton, L., Abe, K., Tsuboi, Y., MacMahon, D., Barone, P., Rabey, M., Bonuccelli, U., Forbes, A., Breen, K., Tluk, S., Olanow, CW., Thomas, S., Rye, D., Hand, A., Williams, AJ., Ondo, W., Chaudhuri, K. R. Prevalence of nonmotor symptoms in Parkinson's disease in an international setting; study using nonmotor symptoms questionnaire in 545 patients. *Mov. Disord.* 2007 22, 1623–1629.
  22. Ondo, WG., Dat VK., Khan, H., Atassi, F., Kwak, C., Jankovic, J. Daytime sleepiness and other sleep disorders in Parkinson's disease. *Neurology* 2001 57, 1392–1396.
  23. Castro GA, Sesar IA, Ares PB. Complicaciones psiquiátricas de la enfermedad de Parkinson: clínica y tratamiento. *Rev. Neurol.* 2004 39, 646–650.
  24. Ng, A., Chander, RJ., Tan, LCS., Kandiah, N. Influence of depression in mild Parkinson's disease on longitudinal motor and cognitive function. *Park. Relat. Disord.* 2015 21, 1056–1060.
  25. Martín LM., Peña, EL. Gutiérrez CJ. R. Fenómenos on-off de conducta en la enfermedad de Parkinson. *Psiquiatr. Biológica* 2017 24, 36–41.
  26. López-Moríñigo, J. D., Ramos-Ríos, R., Martínez-Formoso, S., Arrojo-Romero, M. & Ecénarro-Tomé, P. Enfermedad de Parkinson y espectro obsesivo-compulsivo. *Rev. Neurol.* 2009 49, 202–209.
  27. Hou, J.-G. G. & Lai, E. C. Non-motor Symptoms of Parkinson's Disease. *Int. J. Gerontol.* 2007 1, 53–64.
  28. Chaudhuri, K. R. & Schapira, A. H. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurol.* 2009 8, 464–474.
  29. Chaudhuri, K. R., Healy, D. G. & Schapira, A. H. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol.* 2006 5, 235–245.
  30. Fernández, F. M. & González, T. M. Clinical notes Pathological gambling and hypersexuality due to dopaminergic treatment in Parkinson's disease. *Actas Esp Psiquiatr* 2009 37, 118–122.
  31. Chaudhuri, KR., Prieto JC., Naidu, Y., Mitra, T., Frades PB., Tluk, S., Ruessmann, A., Odin, P., Macphee, G., Stocchi, F., Ondo, W., Sethi, K., Schapira, AHV., Castrillo Martinez, JC., Martinez MP. The nondeclaration of nonmotor symptoms of Parkinson's disease to health care professionals: An international study using

- the nonmotor symptoms questionnaire. *Mov. Disord.* 2010 25, 704–709.
32. Fitts, W., Weintraub, D., Massimo, L., Chahine, L., Duda, J E., Hurtig, H I., Rick, J. Caregiver report of apathy predicts dementia in Parkinson's disease. *Park. Relat Disord* 2016 21, 992–995.
  33. Aarsland, D., Larsen, J P., Lim, N G., Janvin, C., Karlsen, K., Tandberg, E., Cummings, J L. Range of neuropsychiatric disturbances in patients with Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1999 67, 492–6.
  34. García-Ramos, R., Villanueva, C., del Val, J. & Matías-Guío, J. Apatía en la enfermedad de Parkinson. *Neurología* 2010 25, 40–50.
  35. Shiba, M., Bower, JH., Maraganore, DM., McDonnell, SK., Peterson, BJ., Ahlskog, E., Schaid, DJ., Rocca WA. Anxiety disorders and depressive disorders preceding Parkinson's disease: a case-control study. *Mov Disord* 2000 15, 669–677.
  36. Rektorova, I., Aarsland, D., Chaudhuri, K. R. & Strafella, A. P. Nonmotor Symptoms of Parkinson's Disease. *Lancet Neurol* 2012 2011, 2–4.
  37. Huber, S. J., Paulson, G. W. & Shuttlesworth, E. C. Relationship of motor symptoms, intellectual impairment, and depression in Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1988 51, 855–858.
  38. Oguru, M., Tachibana, H., Toda, K., Okuda, B., Oka, N. Apathy and depression in Parkinson's disease. *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* 2010 23, 35–41.
  39. Martínez-Ramírez, D., Rodríguez-Violante, M., Cervantes-Arriaga, A. & Morales-Briceño, H. Relación entre el género y los síntomas no motores en pacientes con enfermedad de Parkinson. *Arch Neurocienc* 2013 138, 138–141.
  40. Serrano-Dueñas, M. Dosis bajas de amitriptilina frente a dosis bajas de fluoxetina en el tratamiento de la depresión de enfermos de Parkinson. *Rev Neurol* 2002 35, 1010–1014.
  41. Walsh, K. & Bennett, G. Parkinson's disease and anxiety. *Postgrad. Med. J.* 2001 77, 89–93.
  42. Brown, R. G., Jahanshahi, M., Quinn, N. & Marsden, C. D. Sexual function in patients with Parkinson's disease and their partners. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1990 53, 480–486.
  43. Jankovic, J. Parkinson's disease: Clinical features and diagnosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2008 79, 368–376.
  44. Holroyd, S., Currie, L. & Wooten, G. F. Prospective study of hallucinations and delusions in Parkinson's disease Prospective study of hallucinations and delusions in Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2001 734–738. doi:10.1136/jnnp.70.6.734
  45. Pappert, E. J., Goetz, C. G., Niederman, F. G., Raman, R. & Leurgans, S. Hallucinations, sleep fragmentation, and altered dream phenomena in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 1999 14, 117–121.
  46. Williams, D. R. & Lees, A. J. Visual hallucinations in the diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: A retrospective autopsy study. *Lancet Neurol.* 2005 4, 605–610.
  47. Fenelon, G. Hallucinations in Parkinson's disease: Prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain* 2000 123, 733–745.
  48. Barnes, J., David, A. S. & Lane, G. Visual hallucinations in Parkinson's disease: a review and phenomenological survey. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001 70, 727–733.

49. Giladi, N., Weitzman, N., Schreiber, S., Shabtai, H., Peretz, C. New-Onset Heightened Interest or Drive for Gambling, Eating, Shopping or Sexual Activity in Patients with Parkinson's disease: The Role of Dopamine Agonist Treatment and Age at Motor Symptoms Onset. *J. Psychopharmacol.* 2007 21, 501–506.
50. Pluck, G. C. & Brown, R. G. Apathy in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002 73, 636–642.
51. Dujardin, K., Sockeel, P., Devos, D., Delliaux, M., Krystkowiak, P., Destée, A., Defebvre, L. Characteristics of apathy in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2007 22, 778–784.
52. Leentjens, AFG., Dujardin, K., Marsh, L., Martinez M, P., Richard, IH., Starkstein, SE., Weintraub, D., Sampaio, C., Poewe, W., Rascol, O., Stebbins, GT., Goetz, CG. Apathy and anhedonia rating scales in Parkinson's disease: Critique and recommendations. *Mov. Disord.* 2008 23, 2004–2014.
53. Thomas, A., Bonanni, L., Gambi, F., Iorio, A. Di & Onofrj, M. Pathological Gambling in Parkinson's Disease Is Reduced by Amantadine. *Ann. Neurol.* 2010 68, 401–405.
54. Voon, V., Sohr, M., Lang, A E., Potenza, M N., Siderowf, AD., Whetteckey, J., Weintraub, D., Wunderlich, GR., Stacy, M. Impulse Control Disorders in Parkinson's Disease: A Multicenter Case – Control Study. *Ann Neurol* 2011 69, 986–996.
55. Monreal, J. & Staner, L. Eficacia de risperidona en un caso de manía y enfermedad de Parkinson. *Actas Esp Psiquiatr* 2014 5, 2–4.
56. Piallat, B., Polosan, M., Fraix, V., Goetz, L., David, O., Fenoy, A., Torres, N., Quesada, J L., Seigneuret, E., Pollak, P., Krack, P., Bougerol, T., Benabid, AL., Chabardès, S. Subthalamic neuronal firing in obsessive-compulsive disorder and Parkinson disease. *Ann. Neurol.* 2011 69, 793–802.
57. Alegret, M., Unique, C., Valldoriolf, F., Vendrell, P., Pilleri, M., Rumia, J., Tolosa, E. Effects of bilateral subthalamic stimulation on cognitive function in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2001 58, 1223–7.
58. Owen, AM., Iddon, JL., Hodges, JR., Summers, BA. Robbins, TW. Spatial and non-spatial working memory at different stages of Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 1997 35, 519–532.
59. Lewis, SJG., Slabosz, A., Robbins, T. W., Barker, R. A. & Owen, A. M. Dopaminergic basis for deficits in working memory but not attentional set-shifting in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 2005 43, 823–832.
60. Levy, G., Jacobs, Diane M., Tang, MX., Côté, LJ., Louis, E D., Alfaró, B., Mejia, H., Stern, Y., Marder, K. Memory and executive function impairment predict dementia in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2002 17, 1221–1226.
61. Morris, RG., Downes, JJ., Evenden, J L., Sahakian, B J., Heald, A., Robbins, T W. Planning and spatial working memory in Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1988 51, 757–766.
62. Katai, S., Maruyama, T., Hashimoto, T. & Ikeda, S. Event based and time based prospective memory in Parkinson's disease. *J Neurol Neurocirugía Psiquiatría.* Junio de 2003; 74 (6): 704-9.
63. Muñiz CJA. Rodríguez FR. Déficit de memoria en pacientes con enfermedad de Parkinson inicial. *Mapfre Med.* 2007 18, 39–45.

64. Ostrosky-Solis, F. Características neuropsicológicas de la enfermedad de Parkinson. *Rev. Neurol.* 2000 30, 788–796.
65. Higginson, Cl., King, D S., Levine, D., Wheelock, V L., Khamphay, NO., Sigvardt, KA. The relationship between executive function and verbal memory in Parkinson's disease. *Brain Cogn.* 2003 52, 343–352.
66. Sage, J. I. Pain in Parkinson's Disease. *Curr. Treat. Options Neurol.* 6, 191–200 (2004).
67. Hanagasi, H. A., Akat, S., Gurvit, H., Yazici, J. & Emre, M. Pain is common in Parkinson's disease. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2011 113, 11–13.
68. Ha, A. D. & Jankovic, J. Pain in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2012 27, 485–491.
69. Moreno, C. B., Hernández-Beltrán, N., Munévar, D. & Gutiérrez-Álvarez, A. M. Dolor neuropático central en enfermedad de Parkinson. *Neurología* 2012 27, 500–503.
70. Parada BY., Soto LA., Lara FGE., Santos SA., Hernandez RT E., Mesa BY. Síntomas no motores en pacientes con enfermedad de Parkinson. *Medisan* 2012 21, 1–13.
71. Qayyum, A., Kabir, A., Jesudasan, M. & Siddiqui, I. Pain in Parkinson's disease: Analysis and literature review. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2013 115, 2313–2317.
72. Poewe, W. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Eur. J. Neurol.* 2008 15, 14–20.
73. Waseem, S. & Gwinn-hardy, K. Pain in Parkinson's disease: Common yet seldom recognized symptom is treatable. 2001 110-6, 33-46.
74. Letro, G. H., Quagliato, E. M. A. B. & Viana, M. A. Pain in Parkinson's disease. *Arq Neuropsiquiatr* 2009 67, 591–594.
75. Olanow, C. W., Schapira, A. H. V & Roth, T. Waking up to sleep episodes in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2000 15, 212–215.
76. Pfeiffer, R. F. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Park. Relat. Disord.* 2016 22, S119–S122.
77. Whitehead, D. L., Davies, A. D. M., Playfer, J. R. & Turnbull, C. J. Circadian rest-activity rhythm is altered in Parkinson's disease patients with hallucinations. *Mov. Disord.* 2008 23, 1137–1145.
78. Tandberg, E., Larsen, J. P. & Karlsen, K. Excessive daytime sleepiness and sleep benefit in Parkinson's disease: A community-based study. *Mov. Disord.* 1999 14, 922–927.
79. Razmy, A., Lang, A. E. & Shapiro, C. M. Predictors of Impaired Daytime Sleep and Wakefulness in Patients with Parkinson Disease Treated with Older (Ergot) vs Newer (Nonergot) Dopamine Agonists. *Arch. Neurol.* 2004 61, 97–102.
80. Postuma, R. B., Lang, A. E., Massicotte-Marquez, J. & Montplaisir, J. Potential early markers of Parkinson disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology* 2006 66, 845–851.
81. Hobson, D. E., Lang, A E., Martin, W R W., Razmy, A., Rivest, J., Fleming, J. Excessive daytime sleepiness and sudden-onset sleep in Parkinson disease: a survey by the Canadian Movement Disorders Group. *JAMA* 2002 287, 455–463.
82. Marinus, J., Visser, M., Van Hilten, J. J., Lammers, G. J. & Stiggelbout, A. M. Assessment of Sleep and Sleepiness in Parkinson's disease. *Sleep* 2003 26, 1049–54.
83. Sixel-Doring, F., Trautmann, E. & Mollenhauer, B. Associated factors for REM

- sleep behavior disorder in Parkinson disease. *Neurology* 2011 77, 1048–1054.
84. Högl, B., Saletu, M., Brandauer, E., Glatzl, S., Frauscher, B., Seppi, K., Ulmer, H., Wenning, G., Poewe, W. Modafinil for the treatment of daytime sleepiness in Parkinson's Disease: a double-blind, randomized, crossover, placebo-controlled polygraphic trial. *Sleep* 2002 25, 905–909.
  85. Sixel-Doring, F., Trautmann, E. & Mollenhauer, B. Associated factors for REM sleep behavior disorder in Parkinson disease. *Neurology* 2011 77, 1048–1054.
  86. Beyer, P. L., Palarino, M. Y., Michalek, D., Busenbark, K., & Koller, W. C. Weight change and body composition in patients with Parkinson's disease. *J. Am. Diet. Assoc.* 1995 95, 979–983.
  87. Chen, H., Zhang, S. M., Hernán, M. A., Willett, W. C. & Ascherio, A. Weight loss in Parkinson's disease. *Ann. Neurol.* 2003 53, 676–679.
  88. Bachmann, C. G. & Trenkwalder, C. Body weight in patients with Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2006 21, 1824–1830.
  89. Macia, F., Perlemoine, C., Coman, I., Guehl, D., Burbaud, P., Cuny, E., Gin, H., Rigalleau, V., Tison, F. Parkinson's disease patients with bilateral subthalamic deep brain stimulation gain weight. *Mov. Disord.* 2004 19, 206–212.
  90. Sanidad, M. D. E. Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Enfermedad de Parkinson. 2014 190.
  91. Sakakibara, R., Kishi, M., Ogawa, E., Tateno, F., Uchiyama, T., Yamamoto, T., Yamanishi, T. Bladder, bowel, and sexual dysfunction in Parkinson's disease. *Parkinsons Dis.* 2011: 92460. P. 1 – 21.
  92. Bronner, G. Sexual problems in Parkinson's disease: The multidimensional nature of the problem and of the intervention. *J. Neurol. Sci.* 2011 310, 139–143.
  93. Miller, B. L., Cummings, J. L., McIntyre, H., Ebers, G. & Grode, M. Hypersexuality or altered sexual preference following brain injury. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1986 49, 867–87.
  94. Custodio, N., Montesinos, R., Lira, D. & Torres, H. Hipersexualidad asociada a pramipexol, en el tratamiento de síntomas parkinsonianos: revisión de la literatura, a propósito de 3 casos. *An Fac med.* 2010 71, 47–50.
  95. Ueki, A. & Otsuka, M. Life style risks of Parkinson's disease: Association between decreased water intake and constipation. *J. Neurol.* 2004 251, 18–23.
  96. Gallagher, D. A., Lees, A. J. & Schrag, A. What are the most important nonmotor symptoms in patients with Parkinson's disease and are we missing them? *Mov. Disord.* 2010 25, 2493–2500.
  97. Singaram, C., Gaumnitz, E.A., Torbey, C., Ashraf, W., Quigley, E.M.M., Sengupta, A., Pfeiffer, R. Dopaminergic defect of enteric nervous system in Parkinson's disease patients with chronic constipation. *Lancet* 1995 346, 861–864.