

CUERPO EDITORIAL

DIRECTOR

- **Dr. Esteban Sánchez Gaitán**, Dirección de Red Integrada de Servicios de Salud Huetar Atlántica, Limón, Costa Rica.

CONSEJO EDITORIAL

- Dr. Cesar Vallejos Pasache, Hospital III Iquitos, Loreto, Perú.
- Dra. Anais López, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú.
- Dra. Ingrid Ballesteros Ordoñez, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.
- Dra. Mariela Burga, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Lima, Perú.
- Dra. Patricia Santos Carlin, Ministerio de Salud (MINSU). Lima, Perú.
- Dr. Raydel Pérez Castillo, Centro Provincial de Medicina Deportiva Las Tunas, Cuba.

COMITÉ CIENTÍFICO

- Dr. Zulema Berrios Fuentes, Ministerio de Salud (MINSU), Lima, Perú.
- Dr. Gerardo Francisco Javier Rivera Silva, Universidad de Monterrey, Nuevo León, México.
- Dr. Gilberto Malpartida Toribio, Hospital de la Solidaridad, Lima, Perú.
- Dra. Marcela Fernández Brenes, Caja costarricense del Seguro Social, Limón, Costa Rica.
- Dr. Hans Reyes Garay, Eastern Maine Medical Center, Maine, United States.
- Dr. Steven Acevedo Naranjo, Saint- Luc Hospital, Quebec, Canadá.
- Dr. Luis Osvaldo Farington Reyes, Hospital regional universitario José María Cabral y Báez, República Dominicana.
- Dra. Caridad María Tamayo Reus, Hospital Pediátrico Sur Antonio María Béguez César de Santiago de Cuba, Cuba.
- Dr. Luis Malpartida Toribio, Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión, Callao, Perú.
- Dra. Allison Viviana Segura Cotrino, Médico Jurídico en Prestadora de Salud, Colombia.
- Mg. Luis Eduardo Traviezo Valles, Universidad Centroccidental "Lisandro Alvarado" (UCLA), Barquisimeto, Venezuela.
- Dr. Pablo Paúl Ulloa Ochoa, Instituto Oncológico Nacional "Dr. Juan Tanca Marengo", Guayaquil, Ecuador.

EQUÍPO TÉCNICO

- Msc. Meylin Yamile Fernández Reyes, Universidad de Valencia, España.
- Lic. Margarita Ampudia Matos, Hospital de Emergencias Grau, Lima, Perú.
- Ing. Jorge Malpartida Toribio, Telefónica del Perú, Lima, Perú.
- Srta. Maricielo Ampudia Gutiérrez, George Mason University, Virginia, Estados Unidos.

EDITORIAL MÉDICA ESCULAPIO

50 metros norte de UCIMED,
Sabana Sur, San José-Costa Rica
Teléfono: 8668002
E-mail:
revistamedicasinergia@gmail.com



ENTIDAD EDITORA SOMEA

SOCIEDAD DE MEDICOS DE AMERICA

Frente de la parada de buses Guácimo, Limón. Costa Rica
Teléfono: 8668002
Sociedadmedicosdeamerica@hotmail.com
<https://somea.businesscatalyst.com/informacion.html>



Enfermedad de Parkinson Parkinson's disease

¹Dra. Karla Paola Chaves Morales

Investigadora independiente, San José, Costa Rica

 <https://orcid.org/0000-0002-3147-7827>

²Dra. Daniela Sofia Padilla Elizondo

Investigadora independiente, San José, Costa Rica

 <https://orcid.org/0000-0003-3950-6095>

³Dr. Ricardo Vargas Fernández

Emergencias Médicas, San José, Costa Rica

 <https://orcid.org/0000-0003-1022-4836>

Recibido
24/11/2021

Corregido
15/12/2021

Aceptado
10/01/2022

RESUMEN

La enfermedad de Parkinson corresponde al desorden del movimiento más común y a la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente del Sistema Nervioso Central (SNC). Predomina en hombres y la edad usual de presentación comprende entre los 65 y 70 años. En la neuropatología intervienen los niveles depletados de dopamina, secundario a las inclusiones citoplasmáticas de alfa-sinucleína. Los síntomas motores cardinales corresponden a la bradiquinesia, tremor en reposo y rigidez. Múltiples síntomas no motores se han descrito, los más reconocidos en el pródromo son la anosmia, la constipación y disturbios del sueño. El diagnóstico se realiza de forma clínica, la "International Parkinson and Movement Disorder Society" (MDS), proporciona criterios que pueden guiar al mismo. El principal biomarcador identificado corresponde a la alfa-Sinucleína. La terapia farmacológica está basada en preparaciones de Levodopa, agonistas dopaminérgicos e inhibidores de la monoamino oxidasa B.

PALABRAS CLAVE: Parkinson, dopamina; alfa-Sinucleína; síntomas prodrómicos; terapia farmacológica.

ABSTRACT

La enfermedad de Parkinson (EP), definida por James Parkinson en 1817, se caracteriza por "un tremor involuntario, con fuerza muscular disminuida, en las partes que no están en acción; con propensión de inclinar el tronco hacia adelante y a pasar de un ritmo de marcha a uno de carrera, sin que los sentidos estén dañados" (1). Años más tarde, Frederick Lewy reporta la inclusión neuronal de alfa-Sinucleína o cuerpos de Lewy, aún utilizados en el diagnóstico



neuropatológico (2). La Organización Mundial de la Salud proyecta que los habitantes mayores de 60 años en el 2050 lleguen a los 2000 millones, duplicándose con respecto al año 2015. Debido al envejecimiento de la población mundial y considerando que el inicio usual de la enfermedad corresponde a los 65 y 70 años (3), el objetivo de este artículo es proporcionar información clave en el reconocimiento temprano de la enfermedad de Parkinson. Conocer las principales aferencias y eferencias implicadas en los ganglios basales, que regulan la actividad motora así como el principal neurotransmisor implicado en la patología. Es necesario que el clínico identifique los síntomas motores y no motores; si los segundos ocurren de forma previa, concomitante o subsecuente a la fase motora o, al contrario, si sugieren diagnósticos diferenciales. Por último, las principales pautas farmacológicas y las intervenciones no farmacológicas que podrían mejorar la calidad de vida del paciente.

KEYWORDS: Parkinson; dopamine; alpha-synuclein; prodromal symptoms; medication therapy.

¹Médica general, graduado de la Universidad de Iberoamérica (UNIBE). Cód. [MED15994](#). Correo: kchavesm137@gmail.com

²Médica general, graduada de la Universidad de Iberoamérica (UNIBE). Cód. [MED16706](#). Correo: sofia.dpe@gmail.com

³Médico general, graduado de la Universidad de Iberoamérica (UNIBE). Cód. [MED16019](#). Correo: ricardo-vargfer@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Parkinson (EP), definida por James Parkinson en 1817, se caracteriza por “un tremor involuntario, con fuerza muscular disminuida, en las partes que no están en acción; con propensión de inclinar el tronco hacia adelante y a pasar de un ritmo de marcha a uno de carrera, sin que los sentidos estén dañados” (1). Años más tarde, Frederick Lewy reporta la inclusión neuronal de alfa-Sinucleína o cuerpos de Lewy, aún utilizados en el diagnóstico neuropatológico (2). La Organización Mundial de la Salud proyecta que los habitantes mayores de 60 años en el 2050 lleguen a los 2000 millones, duplicándose con respecto al año 2015. Debido al envejecimiento de la población mundial y considerando que el inicio usual de la enfermedad corresponde a los 65 y 70 años (3). El objetivo de este artículo es proporcionar información clave en el reconocimiento temprano de la EP, resaltando las principales aferencias y eferencias implicadas en los ganglios basales, que regulan la actividad motora así

como el principal neurotransmisor implicado en la patología. Es de suma importancia que el clínico identifique los síntomas motores y no motores; y que consideren los diagnósticos diferenciales todo ello con el fin de realizar un diagnóstico precoz y tener el conocimiento de las principales pautas farmacológicas e intervenciones no farmacológicas que podrían mejorar la calidad de vida del paciente.

MÉTODO

Para la elaboración de esta revisión bibliográfica se utilizó literatura obtenida en PubMed, Elsevier y BINASSS, capítulos de libros de referencia sobre el tema, así como la “International Parkinson and Movement Disorder Society” y datos estadísticos de la Organización Mundial de la Salud. La búsqueda se centró en información publicada entre el año 2016 y 2021, tanto en idioma inglés como español.

EPIDEMIOLOGÍA

La EP es el desorden de movimiento más

común y representa la segunda enfermedad degenerativa más frecuente del sistema nervioso central. Predomina en hombres y aparece usualmente entre los 65 y 70 años. El inicio antes de los 40 años es menor al 5% de los casos y se asocia a variantes genéticas (3). La incidencia en países de altos ingresos es de 14 por 100 000 habitantes en la población total y 160 por 100 000 en mayores de 65 años (4).

Se han asociado factores de riesgo al desarrollo de la enfermedad. El uso de pesticidas por el efecto neurotóxico del metabolito 1-metil,-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP), convertido en una molécula pro parkinsoniana, posee estructura similar al herbicida paraquat. La metanfetamina, busca al transportador dopaminérgico presináptico aumentando la concentración extracelular de dopamina; en estudios experimentales con animales, existe un daño en las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra, produciendo cambios patológicos similares a los observados en los pacientes con Parkinson.

En individuos con historia personal de melanoma se ha documentado mayor riesgo de la enfermedad, pero la causa subyacente de esta asociación no está determinada, se sugiere una predisposición genética común. Otros factores corresponden al daño cerebral traumático, índice de masa corporal, diabetes mellitus, colesterol sanguíneo, hipertensión arterial, consumo de alcohol y hormonas posmenopáusicas (4). En la fisiopatología del Parkinson se asocia el sexo biológico, el rol de los estrógenos en las mujeres otorga un factor protector. Se debe a la expresión de receptores D1 dominantes y la menor vulnerabilidad a factores que inducen degeneración en las células dopaminérgicas; también influyen por sus

propiedades antiinflamatorias en la neuro inflamación (5).

FISIOPATOLOGÍA

Los ganglios basales y el corteza motora juegan un rol crucial en la ejecución de actividades motoras. Los ganglios basales incluyen al estriado que comprende al núcleo caudado y al putamen; globo pálido (divido en segmento externo (GPe) e interno (GPi)), sustancia negra (porción compacta (SNpc) y porción reticulada (SNpr)) y núcleo subtalámico (NST). La principal región de llegada de aferencias en los ganglios basales es el estriado, que recibe estímulos de múltiples regiones de la corteza cerebral; y el principal sitio de salida de eferencias es el GPi y la SN. Los sitios de llegada y de salida se conectan por las vías directas e indirectas (6).

La vía directa proyecta del putamen al GPi/SN que contienen receptores dopaminérgicos, generando un efecto inhibitorio. La vía indirecta conecta al putamen con el GPe y NST utilizando glutamato, un neurotransmisor excitatorio, y posteriormente activan las neuronas del GPi/SN. Las eferencias de los ganglios basales están influenciadas por los efectos opuestos de inhibición de la vía directa y excitación de la vía indirecta. Esto genera un efecto en el mesencéfalo y neuronas talamocorticales, envueltas en la regulación de actividades motoras (6).

La alfa-Sinucleína es una proteína citoplasmática, actúa de forma vesicular en las terminaciones presinápticas. Su oligomerización o fosforilación conlleva a la formación de inclusiones que inducen la muerte neuronal, por disrupción en la integridad de la membrana nuclear y a factores nucleares como las histonas.

Estas inclusiones han sido llamadas cuerpos de Lewy y son encontrados en los ganglios

basales. Otras localizaciones corresponden al núcleo dorsal motor del nervio Vago, bulbo olfatorio, locus ceruleus, núcleo intermedio lateral en el cordón espinal y sistema nervioso entérico (6,7).

La neurodegeneración de las neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra, secundario a inclusiones de alfa-Sinucleína, lidera la depleción de dopamina en el estriado, lo que es considerado el principal factor responsable en la patogénesis de la enfermedad. Cuando los síntomas motores aparecen se han perdido cerca del 60% de neuronas dopaminérgicas en SNpc y los niveles dopaminérgicos en el estriado han sido depletados en el 80%, predominando el efecto excitatorio de la vía indirecta sobre la directa (8).

CLINICA

La presentación clínica está caracterizada por la presencia de bradiquinesia, tremor en reposo y rigidez. Los síntomas inician de forma unilateral y en estadios tardíos se localizan contralateralmente, pero permanecen asimétricos. La bradiquinesia es caracterizada por un movimiento generalizado lento, muchos pacientes lo describen como debilidad.

El tremor tiene una frecuencia de 3-7 Hertz, ocurre en reposo y es más notable en extremidades superiores. La rigidez es una resistencia al movimiento articular pasivo, es independiente de la velocidad y dirección del movimiento (9).

La marcha característica está compuesta por una base estrecha, múltiples pasos lentos, con reducida distancia entre piernas, postura inclinada hacia adelante y disminución del movimiento de brazos; avanzando hasta una marcha congelada. Otros síntomas conocidos corresponden a cambios en la expresión facial, disminución del volumen en el habla, escritura pequeña

(micrografía), dificultad para girarse en la cama o levantarse de una silla (9).

Individuos con el diagnóstico de EP típicamente desarrollan de forma gradual síntomas no motores en años previos, pero no los mencionan. Más del 90% de pacientes presentan hiposmia o anosmia, inicia de 4 a 6 años antes de los síntomas motores y se considera una de las manifestaciones tempranas más sensibles en el diagnóstico. La constipación puede ser una marca temprana y susceptible de los factores ambientales que causan la enfermedad. Los disturbios gastrointestinales pueden preceder la ocurrencia de síntomas motores, aunque pueden presentarse en cualquier estadio y van empeorando durante el curso. Una explicación para estas observaciones corresponde a la inclusión de cuerpos de Lewy en los plexos de Meissner y Auerbach (10). Disturbios en el sueño y el despertar afectan a la mayoría de pacientes de manera temprana y su prevalencia aumenta con la duración de la enfermedad. Las disfunciones autonómicas son comunes y comprometen a la vejiga, el intestino, así como complicaciones cardiovasculares por denervación noradrenérgica del tejido cardíaco (11).

Manifestaciones neuropsiquiátricas como la ansiedad y la depresión ocurren desde el pródromo de la fase premotora hasta los estadios tardíos. La ansiedad generalizada, ataques de pánico y fobias sociales son usuales y no siempre se acompañan por depresión. La depresión es común en comparación con las personas sin EP, generalmente es leve y con frecuencia comprende apatía y anhedonia. Los déficits cognitivos y la demencia son considerados componentes tardíos. El inicio tardío de demencia es caracterizado por déficit visual de construcción espacial y reconocimiento,

pérdida de memoria semántica y episódica (11).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la EP inicialmente está basado en la historia clínica y el examen físico. La historia puede proporcionar datos de antecedentes familiares de primer grado y síntomas motores o no motores (12). La “International Parkinson and Movement Disorder Society” (MDS), establece criterios designados a la investigación, pero pueden ser utilizados como guía diagnóstica, denominados “Clinical Diagnostic Criteria for Parkinson’s disease (MDS-PD Criteria)”. El prerrequisito para aplicar los criterios corresponde al parkinsonismo, definido como bradiquinesia en combinación con tremor en reposo, rigidez o ambos.

Para establecer la EP basados en la presentación clínica, los individuos requieren dos de cuatro criterios de soporte (13):

1. Tremor en reposo
2. Mejoría dramática con terapia dopaminérgica
3. Presencia de disquinesias inducidas por levodopa
4. Presencia de pérdida olfatoria o denervación simpática cardíaca

Los clínicos pueden considerar “banderas rojas” a aquellas manifestaciones no esperadas en la EP y que sugieran un diagnóstico alternativo al síndrome parkinsoniano. Algunas de estas manifestaciones incluyen, progresión rápida; caídas, demencia, alucinaciones, fallas autonómicas y disfunción bulbar tempranas, oftalmoplejía vertical supranuclear y especialmente la ausencia robusta de respuesta a levodopa (14).

La patogénesis de la EP inicia años antes de la manifestación de los síntomas motores y del diagnóstico. Los biomarcadores podrían

utilizarse de maneras diagnóstica, predictiva y progresiva; podrían describir la severidad de la enfermedad y colaborar en la elección del tratamiento (15). Idealmente, un biomarcador óptimo debe poder cuantificarse en estadios tempranos de la enfermedad, diferenciarse de forma efectiva de desordenes similares, ser costo efectivo y reproducible.

En investigaciones genómicas se asocia a la EP con variaciones en el gen SNCA, que codifica la alfa-Sinucleína, principal componente de los cuerpos de Lewy (16).

Al tener acceso al espacio extracelular, la alfa-sinucleína puede ser detectada en el líquido cefalorraquídeo (LCR), su nivel total está descendido en sinucleinopatías pero no es un hallazgo específico del Parkinson. La forma fosforilada, combinada con la concentración total en el LCR puede ayudar a distinguir a la EP de parkinsonismos atípicos (15). Al atravesar la barrera hematoencefálica, se ha intentado cuantificar en otros líquidos corporales, se ha estudiado la sangre y en menor extensión la saliva, su ventaja es la obtención en la mayoría de escenarios clínicos y en procedimientos menos invasivos, sin embargo, son menos concluyentes los resultados (16).

TRATAMIENTO

Los tratamientos farmacológicos para la EP están basados en preparaciones de Levodopa (L-Dopa), agonistas dopaminérgicos e inhibidores de la monoamino oxidasa B (MAO-B) (12).

La L-Dopa es la droga precursora de dopamina, atraviesa la barrera hematoencefálica y es convertida por la enzima dopa decarboxilasa en dopamina (17). Esta enzima está presente en la SNpc y en tejidos externos al SNC, su conversión a nivel periférico provoca efectos adversos

como vómito, náuseas, arritmias e hipotensión postural. Por lo tanto, la L-Dopa es coadministrada con un inhibidor periférico de dopa descarboxilasa, la carbidopa; reduciendo los efectos periféricos (8).

Los agonistas dopaminérgicos estimulan los receptores postsinápticos dopaminérgicos en el estriado, aumentando la actividad del sistema. Son administrados como monoterapia en el curso temprano de la enfermedad, o combinado con L-Dopa para reducir las complicaciones motoras del uso crónico (8). Estas drogas difieren de la levodopa en sus características farmacocinéticas, la diferencia más significativa es la vida media prolongada que resulta en un bajo potencial de fluctuaciones motoras (17).

Las monoaminooxidasas son enzimas mitocondriales que catalizan dopamina, existen dos isoformas, la A se expresa en sistema nervioso simpático periférico y la B en SNC.

Los inhibidores selectivos e irreversibles de la MAO-B previenen dicho catabolismo. Se pueden administrar en monoterapia en estadios tempranos o en combinación con L-Dopa para reducir las fluctuaciones motoras. Otra enzima involucrada en la degradación de dopamina corresponde a la catecol-O-metiltransferasa (COMT), responsable del catabolismo de dopamina en las neuronas y glías no dopaminérgicas, sus inhibidores incrementan los niveles de dopamina en el SNC y se administran usualmente con L-Dopa (17).

En pacientes con fluctuaciones motoras refractarias y con pobre control del tremor, la estimulación de estructuras profundas del cerebro ofrece mejoría significativa. Esta terapia consiste en colocar electrodos distales en el cerebro conectados de forma subcutánea a un generador de impulsos. La selección cuidadosa del paciente candidato

debe contemplar el perfil psiquiátrico y cognitivo, así como la experiencia del cirujano (18).

En años recientes se han llevado a cabo modelos con animales sobre el efecto terapéutico del ejercicio en la EP. En modelos con roedores, el ejercicio indujo cambios en la neuro protección y neuro restauración después de lesiones provocadas por neurogénesis, factores neurotróficos, neuroinflamación y estrés oxidativo. Se restauraron déficits motores, se promovió la neurogénesis hipocampal y se atenuó la pérdida de neuronas dopaminérgicas. Para los síntomas no motores, la natación restauró tareas de memoria y alivió la ansiedad (19).

La rehabilitación es conocida como la principal intervención ambiental que adoptan los profesionales de salud en EP. La primera evidencia en pacientes fue informada por la “European Physiotherapy Guidelines for Parkinson Disease” que desarrolló y publicó recomendaciones e intervenciones en terapia física para mejorar el balance, marcha, fuerza muscular, capacidad aeróbica y movilidad funcional (19).

CONCLUSIONES

La EP afecta principalmente a los adultos mayores y es reconocida tradicionalmente como una enfermedad motora. El principal hallazgo neuropatológico corresponde a los cuerpos de Lewy, que provocan la depleción dopaminérgica principalmente en la vía nigroestriada. Con el envejecimiento de la población mundial se convierte en un reto su reconocimiento temprano, sin embargo, los síntomas no motores no deben considerarse de carácter secundario, al contrario, es importante relacionarlos con el estadio de la enfermedad.

Los síntomas pre motores más reconocidos

son la anosmia, la constipación y los desórdenes del sueño; la ansiedad y la depresión aparecen en cualquier fase y la demencia se asocia a etapas tardías.

El diagnóstico se realiza de forma clínica y debe considerarse en todo paciente con parkinsonismo. La “International Parkinson and Movement Disorder Society” (MDS), incluye por primera vez un síntoma no motor, correspondiente a la presencia de pérdida olfatoria o denervación simpática cardíaca.

Existe la necesidad de identificar biomarcadores que colaboren de forma diagnóstica, predictiva y progresiva. La alfa-Sinucleína, involucrada en la neuropatología, es en la actualidad la proteína más estudiada como biomarcador, sin embargo, se asocia a otras enfermedades y carece de especificidad en SNC y en tejidos periféricos.

La terapia farmacológica se basa en tres pilares: preparaciones de levodopa, agonistas dopaminérgicos e inhibidores de la MAO-B.

Debido al futuro aumento en la incidencia de la enfermedad es importante aprender sobre terapias no farmacológicas que brinden una mejor calidad de vida al paciente y a su familia.

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

REFERENCIAS

1. Ropper AH, Samuels MA, Klein J. Adams and Victor's principles of neurology. Eleventh edition. New York: McGraw-Hill Education; 2019. 1 p.
2. Chen-Plotkin AS, Zetterberg H. Updating Our Definitions of Parkinson's Disease for a Molecular Age. Brundin P, Langston JW, Bloem BR, editores. J Park Dis. 18 de diciembre de 2018;8(s1):S53-7.
3. Tysnes O-B, Storstein A. Epidemiology of Parkinson's disease. J Neural Transm. agosto de 2017;124(8):901-5.
4. Ascherio A, Schwarzschild MA. The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. Lancet Neurol. noviembre de 2016;15(12):1257-72.
5. Cerri S, Mus L, Blandini F. Parkinson's Disease in Women and Men: What's the Difference? J Park Dis. 30 de julio de 2019;9(3):501-15.
6. Raza C, Anjum R, Shakeel N ul A. Parkinson's disease: Mechanisms, translational models and management strategies. Life Sci. junio de 2019;226:77-90.
7. Dickson DW. Neuropathology of Parkinson disease. Parkinsonism Relat Disord. enero de 2018;46:S30-3.
8. Cheong SL, Federico S, Spalluto G, Klotz K-N, Pastorin G. The current status of pharmacotherapy for the treatment of Parkinson's disease: transition from single-target to multitarget therapy. Drug Discov Today. septiembre de 2019;24(9):1769-83.
9. Homayoun H. Parkinson Disease. Ann Intern Med. 4 de septiembre de 2018;169(5):ITC33-48.
10. Reichmann H. Premotor Diagnosis of Parkinson's Disease. Neurosci Bull. octubre de 2017;33(5):526-34.
11. Schapira AHV, Chaudhuri KR, Jenner P. Non-motor features of Parkinson disease. Nat Rev Neurosci. julio de 2017;18(7):435-50.
12. Armstrong MJ, Okun MS. Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review. JAMA. 11 de febrero de 2020;323(6):548.
13. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease: MDS-PD Clinical Diagnostic Criteria. Mov Disord. octubre de 2016;30(12):1591-601.
14. Caproni S, Colosimo C. Diagnosis and Differential Diagnosis of Parkinson Disease. Clin Geriatr Med. febrero de 2020;36(1):13-24.
15. Cova I, Priori A. Diagnostic biomarkers for Parkinson's disease at a glance: where are we? J Neural Transm. octubre de 2018;125(10):1417-32.
16. Fayyad M, Salim S, Majbour N, Erskine D, Stoops E, Mollenhauer B, et al. Parkinson's disease biomarkers based on α -synuclein. J Neurochem. septiembre de 2019;150(5):626-36.
17. Klietz M, Greten S, Wegner F, Höglinger GU. Safety and Tolerability of Pharmacotherapies for Parkinson's Disease in Geriatric Patients. Drugs Aging. junio de 2019;36(6):511-30.
18. Reich SG, Savitt JM. Parkinson's Disease. Med Clin North Am. marzo de 2019;103(2):337-50.
19. Mak MKY, Wong-Yu ISK. Exercise for Parkinson's disease. En: International Review of Neurobiology [Internet]. Elsevier; 2019 [citado 26 de octubre de

2021]. p. 1-44. Disponible en:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0074774219300212>