



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

Determinación de Puntos de Corte de Gravedad de la Enfermedad de Parkinson con la escala de Webster en Pacientes Atendidos en la Consulta de Movimientos Anormales de la Universidad Nacional.

Simón Cárdenas Robledo

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina, Departamento de Medicina Interna
Bogotá, Colombia
2015

Determinación de Puntos de Corte de Gravedad de la Enfermedad de Parkinson con la escala de Webster en Pacientes Atendidos en la Consulta de Movimientos Anormales de la Universidad Nacional.

Simón Cárdenas Robledo

Trabajo de investigación presentado como requisito parcial para optar al título de:
Especialista en Neurología Clínica

Director:

Doctor William Fernández Escobar
Profesor Asociado

Línea de Investigación:

Trastornos del Movimiento

Grupo de Investigación:

Trastornos del Movimiento

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina, Departamento de Medicina Interna
Bogotá, Colombia

2015

*A Lucía Robledo D'Costa por el apoyo
durante todos estos años.*

Agradecimientos

Doctor Rodrigo Pardo Turriago. Neurólogo, profesor asociado, departamento de Medicina Interna, Universidad Nacional, por sus aportes en la planeación y diseño del estudio.

Doctor Pablo Lorenzana Pombo. Neurólogo, profesor titular, departamento de Medicina Interna, Universidad Nacional, por sus aportes en la ejecución del estudio.

Unidad de Trastornos del Movimiento y grupo de residentes de neurología de la Universidad Nacional por su apoyo en la ejecución del estudio.

Resumen

Introducción: La enfermedad de Parkinson (EP) es la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente y el seguimiento se hace con escalas de clinimetría. La escala de Webster no tiene puntos de corte para determinar la gravedad de la enfermedad. **Objetivo:** Establecer puntos de corte en la escala Webster para definir la gravedad de la EP en tres grupos: leve, moderada y grave. **Métodos:** Se revisaron historias recolectadas entre 2008 y 2015. Se dividió la población en tres grupos de gravedad, según la escala Hoehn & Yahr y se compararon los valores de la escala de Webster con la clasificación. **Resultados:** Se evaluaron 253 pacientes. Se determinaron los puntos de corte en 14 y 18, con sensibilidad y especificidad de 0,5 y 0,93 para el grupo leve y de 0,36 y 0,97 para el grupo grave. **Conclusiones:** Los grupos de gravedad según W tienen una adecuada especificidad en la clasificación de la gravedad de la enfermedad.

Palabras clave: *Enfermedad de Parkinson, Marcadores Biológicos, Evaluación de desenlace, Escala de evaluación, Progresión de la Enfermedad.*

Abstract

Introduction: Parkinson's disease (PD) is the second most common neurodegenerative disease and the follow up is based on clinical rating scales. Webster's scale does not have defined thresholds to assess the severity of the disease. **Objective:** To establish cutoff points in Webster's scale to classify the disease in three groups according to severity. **Methods:** Clinical records gathered from 2008 to 2015 were analyzed. The study population was divided in three severity groups according to the Hoehn & Yahr progression scale and the scores obtained in the Webster scale were compared to the classification. **Results:** 253 patients were evaluated. The determined cutoff points of 14 and 18 had sensitivity and specificity of 0.5 and 0.93 for the mild disease group, and 0,36 and 0,97 for the severe disease group. **Conclusions:** Webster scale severity groups have high specificity in the classification of the disease severity.

Keywords: *Parkinson Disease, Biological Markers, Outcome Assessment, Rating Scale, Disease Progression.*

X

Determinación de puntos de corte de gravedad de la enfermedad de Parkinson con la escala de Webster en pacientes atendidos en la consulta de movimientos anormales de la Universidad Nacional

Contenido

Lista de Figuras	XIII
Lista de Tablas.....	XIII
Introducción	1
1. Marco Teórico	3
1.1 Epidemiología de la Enfermedad de Parkinson	3
1.2 Patología de la Enfermedad de Parkinson.....	4
1.2.1 Patología Macroscópica	4
1.2.2 Patología Microscópica.....	4
1.3 Fisiopatología de los Síntomas de la Enfermedad de Parkinson.....	5
1.4 Manifestaciones Clínicas de la Enfermedad de Parkinson	7
1.5 Escalas de Clinimetría para la Enfermedad de Parkinson	9
2. Objetivos	12
2.1 Objetivo General	12
2.2 Objetivos Específicos	12
3. Diseño y Metodología	13
3.1 Tipo de estudio.....	13
3.2 Muestra	13
3.3 Lugar	13
3.4 Población de estudio	13
3.4.1 Criterios de inclusión	13
3.4.2 Criterios de exclusión	14
3.5 Recolección de datos	14
3.5.1 Evaluación Clínica	14
3.5.2 Mediciones.....	14
3.6 Análisis estadístico.....	15

3.6.1 Datos demográficos y clínicos	15
3.6.2 Escalas de clinimetría	16
3.6.3 Análisis de Características Operativas	17
3.6.4 Análisis Reciever-Operator Curve (ROC).....	19
3.6.5 Determinación de puntos de corte	19
3.6.6 Correlación entre las escalas	19
3.7 Consideraciones Éticas	19
3.7.1 Aprobación del Estudio	20
3.7.2 Confidencialidad	20
4. Resultados	21
4.1 Población.....	21
4.1.1 Revisión de las Historias Clínicas.....	21
4.1.2 Características Demográficas.....	21
4.1.3 Grupos de gravedad de la enfermedad	21
4.2 Análisis de Características Operativas.....	23
4.2.1 Análisis de Clasificación de Grupos	23
4.2.2 Análisis de Puntos de Corte	27
4.2.3 Análisis de Características Operativas según los nuevos Puntos de Corte	29
4.3 Análisis de Correlación.....	31
4.3.1 Correlación entre la Escala de Webster y la Clasificación de Hoehn & Yahr...	31
4.3.2 Correlación entre Versiones de la Escala de Webster	31
5. Discusión	34
6. Conclusiones	37
Bibliografía	38

Lista de Figuras

Figura 3 - 1: Tabla de Contingencia.....	18
Figura 3 - 2: Representación esquemática del análisis de puntos de corte	18
Figura 4 - 1: Curvas ROC para categoría leve	24
Figura 4 - 2: Curvas ROC para categoría moderada.....	25
Figura 4 - 3: Curvas ROC para categoría grave	26
Figura 4 - 4: Curvas ROC para punto de corte leve	28
Figura 4 - 5: Curvas ROC para punto de corte grave	28
Figura 4 - 6: Correlación entre escala de Webster 36 y Hoehn & Yahr.....	32
Figura 4 - 7: Correlación entre escala de Webster 30 y Hoehn & Yahr.....	32
Figura 4 - 8: Correlación entre escala de Webster 36 y Webster 30.....	33

Lista de Tablas

Tabla 3 - 1: Descripción de variables utilizadas.....	17
Tabla 4 - 1: Características demográficas	22
Tabla 4 - 2: Características operativas para la categoría leve.....	23
Tabla 4 - 3: Características operativas para la categoría moderada	25
Tabla 4 - 4: Características operativas para la categoría grave	26
Tabla 4 - 5: Características operativas de la diferenciación con puntos de corte.....	27
Tabla 4 - 6: Características operativas para la categoría leve según los nuevos puntos de corte.....	29
Tabla 4 - 7: Características operativas para la categoría moderada según los nuevos puntos de corte.....	30
Tabla 4 - 8: Características operativas para la categoría grave según los nuevos puntos de corte.....	31

Introducción

La enfermedad de Parkinson es una enfermedad neurodegenerativa, crónica y progresiva, de causa no conocida, que produce una variedad de síntomas neurológicos. Es, en orden de frecuencia, la segunda enfermedad neurodegenerativa después de la enfermedad de Alzheimer y la segunda enfermedad en el grupo de los trastornos del movimiento, siguiendo al temblor esencial.

Es caracterizada clínicamente por la triada de bradiquinesia (lentitud en el movimiento), rigidez (aumento en el tono muscular que no depende de la velocidad de elongación del mismo) y temblor, así como una variedad importante de síntomas que afectan tanto el control motor, como otros aspectos de la función neurológica, que incluyen el sueño, el afecto, el pensamiento, la percepción, entre otros.

Patológicamente se caracteriza por la presencia de inclusiones citoplasmáticas de la proteína α -sinucleína que causan degeneración neuronal en diferentes regiones del cerebro, especialmente en las neuronas dopaminérgicas de la *pars compacta de la sustancia nigra* a nivel del mesencéfalo ventral. Dichas neuronas son la principal fuente de dopamina (4-(2-aminoethyl)benzene-1,2-diol), un neurotransmisor de la familia de las catecolaminas, derivado de la L-Tirosina. La importancia de la dopamina deriva de su acción sobre diferentes receptores post-sinápticos en el cuerpo estriado, que causan la activación de la vía directa y la inhibición de la vía indirecta del control motor de los ganglios basales, favoreciendo la generación de impulsos excitatorios desde el tálamo a la corteza motora, y en última instancia facilitando la generación adecuada del movimiento. La degeneración de las neuronas de la sustancia nigra interfiere en este circuito produciendo los síntomas motores de la triada básica del parkinsonismo.

Existen varios bio-marcadores que pueden tener un potencial futuro para el diagnóstico y el seguimiento de la progresión de la enfermedad de Parkinson. Sin embargo, dado que todos están siendo desarrollados hasta el momento en fases de investigación, no se dispone de uno de ellos que sea lo suficientemente asequible, económico y confiable para su utilización en la práctica clínica diaria. Por tal razón, el diagnóstico, el seguimiento de la progresión de la enfermedad, y la valoración de la respuesta al tratamiento se realizan clínicamente. Para el diagnóstico se aceptan mundialmente los criterios clínicos propuestos por Hughes y colaboradores, desarrollados en un intento de comparar el diagnóstico clínico en vida con el diagnóstico patológico en cerebros del banco de cerebros del Reino Unido; estos criterios giran alrededor de la triada básica del parkinsonismo y enumeran características clínicas del cuadro de presentación o del curso de la enfermedad que confirman o descartan la enfermedad de Parkinson idiopática como causa de las manifestaciones clínicas.

El seguimiento de la enfermedad se hace tradicionalmente con base en escalas de clinimetría. Existen múltiples escalas para evaluar diferentes aspectos de la enfermedad, incluyendo afectación, discapacidad y respuesta al tratamiento. De ellas, la más usada en escenarios de investigación clínica es la Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS) en sus múltiples versiones. Esta escala tiene muy buenas propiedades

clínicas, razón por la cual es especialmente utilizada en escenarios de investigación clínica, pero requiere de mucho tiempo y entrenamiento para su aplicación, lo que la hace difícil de utilizar en la práctica clínica diaria. La escala de Webster fue desarrollada como un análisis crítico de la discapacidad de los diferentes síntomas motores de la enfermedad de Parkinson y fue utilizada como medida de respuesta al tratamiento en algunos ensayos clínicos a finales de la década de los 80 y principios de la década de los 90. Esta escala ha caído en desuso dada la aparición de la UPDRS, sin embargo es una escala intuitiva, de aplicación sencilla, rápida y que requiere de poco entrenamiento, lo que la convierte en un instrumento ideal para la utilización rutinaria en la práctica clínica. Sus propiedades clínicas han sido poco estudiadas y no existe una comparación con un estándar de progresión de la enfermedad.

El presente estudio es un intento de establecer qué tan confiable es la escala de Webster para la medición de la gravedad de la enfermedad en general y de compararla con la medida de progresión más usada, la escala de clasificación de Hoehn & Yahr. Esta clasifica a los pacientes con base en la presencia de síntomas en uno o en ambos lados del cuerpo, en la presencia de alteración de los reflejos posturales y en el impacto de los síntomas en su desempeño funcional.

El estudio se realizó comparando los puntajes obtenidos en la escala de Webster durante una evaluación clínica con la clasificación de 253 pacientes según la escala de Hoehn & Yahr. Posteriormente se dividió la población de pacientes en grupos de gravedad de la enfermedad, tanto clasificándolos con la escala de Hoehn & Yahr, como con la escala de Webster. Por último se examinó la exactitud con la que la escala de Webster clasificó a los pacientes en comparación con la clasificación de Hoehn & Yahr y se buscaron los puntos de corte que mejor separan las tres categorías. El análisis se hizo tanto con la escala original de 30 puntos, como con la escala modificada de 36 puntos.

Se encontró que la clasificación según la escala de Webster tiene una especificidad alta para la clasificación de pacientes en los tres grupos de la enfermedad, principalmente para los pacientes que tienen enfermedad moderada y grave, en los que la especificidad fue cercana al 100%. El comportamiento fue similar utilizando la escala original de 30 puntos y la modificada de 36 puntos. Para ambas se establecieron los puntos de corte que mejor diferencian entre los tres grupos.

1. Marco Teórico

1.1 Epidemiología de la Enfermedad de Parkinson

La enfermedad de Parkinson es la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente en la población general(1,2) y la segunda enfermedad extrapiramidal después del temblor esencial(3). Su frecuencia es muy variable en diferentes poblaciones con diferentes factores de riesgo(4). Las tasas de prevalencia e incidencia son difíciles de establecer en estudios basados en población, ya que no existe un marcador diagnóstico objetivo y los criterios clínicos son basados en estudios patológicos que pueden estar sesgados a poblaciones seleccionadas(4).

Por razones que se desconocen la prevalencia en países orientales es la más baja de las reportadas, con frecuencias que oscilan, en estudios con metodología de puerta a puerta, entre 16,7 y 176,9 casos por 100'000 habitantes y en estudios basados en registros entre 35,8 y 68,3 casos por 100'000 habitantes(5). En Europa, por el contrario, la prevalencia tiende a ser más alta, con tasas crudas que van desde 65,6 a 12'500 casos por 100'000 habitantes(6).

La incidencia de la enfermedad tiene un comportamiento similar en las diferentes regiones. Las tasas estandarizadas reportadas están en la mayoría de los casos entre 8 y 18 casos nuevos por 100'000 habitantes/año(4).

La enfermedad de Parkinson no tiene una etiología única conocida, y está asociada a una multiplicidad de factores de riesgo que interactúan entre si para favorecer la aparición de la enfermedad en un individuo determinado (3,4). Entre dichos factores se encuentran la exposición a pesticidas(7), el sexo masculino(4) y, cobrando mayor importancia, la edad (2,4,6). La incidencia de la enfermedad es mucho mayor en las poblaciones de más edad, llegando hasta 614 casos por 100'000 habitantes/año en poblaciones entre 85 y 89 años(8). Entre los factores que disminuyen el riesgo de padecer de enfermedad de Parkinson, los que más consistentemente se han encontrado son el consumo de cafeína y de tabaco en cualquiera de sus formas(9). La probabilidad de padecer enfermedad de Parkinson en el tiempo de vida es de 1,5%(3).

Siendo la edad como se mencionó el principal determinante de la aparición de la enfermedad de Parkinson en las poblaciones, se estima que la incidencia de la misma será mayor en la medida en que las poblaciones tiendan a envejecer. Para el año 2030 se espera un crecimiento del 100% de la población de pacientes con enfermedad de Parkinson, pasando de 4,6 millones en 2005 a 9,3 millones; en países como Indonesia se espera un crecimiento de 1,25%(10).

Los pacientes que padecen la enfermedad de Parkinson tiene mas de dos veces el riesgo de muerte que las personas que están libres de la enfermedad y este riesgo aumenta a casi cuatro veces en los pacientes que tienen demencia asociada a la enfermedad de Parkinson(11). La enfermedad causa el 0,2 de todas las muertes en el mundo y el 1,55% de las muertes por enfermedades neurológicas. Aunque no es la principal causa de discapacidad de origen neurológico, la carga asociada a la enfermedad de Parkinson no es despreciable: es la séptima con 1,8% de los años perdidos ajustados por discapacidad (DALY's por sus siglas en inglés), aportando 25,1 DALY's por cada 100'000 habitantes(12)

En Colombia se ha estimado la prevalencia de la enfermedad en 4.7 por 100000 habitantes(13).

1.2 Patología de la Enfermedad de Parkinson

La enfermedad de Parkinson se concibe en la actualidad como una enfermedad neurodegenerativa, en la que, por diferentes procesos a nivel celular, determinadas poblaciones de neuronas mueren a una tasa determinada, causando en última instancia los diferentes síntomas y signos.

1.2.1 Patología Macroscópica

Los cerebros de pacientes con enfermedad de Parkinson idiopática sólo muestran signos patológicos sutiles. Sólo en etapas avanzadas de la enfermedad se puede notar una disminución del volumen global del cerebro y atrofia cortical evidente. En etapas iniciales, los hallazgos macroscópicos corresponden a disminución del pigmento en la *sustancia nigra* y en el *locus coeruleus*. Característicamente, aunque están involucrados en la fisiopatología, los otros denominados núcleos basales (núcleo caudado, putamen, globo pálido y núcleo subtalámico) no muestran ningún signo de compromiso(14).

1.2.2 Patología Microscópica

El que es considerado como el principal hallazgo patológico en la enfermedad de Parkinson es el depósito de agregados anormales de proteínas denominados *Cuerpos de Lewy*. Estos existen en dos formas principales, la forma clásica del mesencéfalo y la forma cortical(15).

Los *cuerpos de Lewy* clásicos tienen una apariencia característica a la microscopía con tinción de hematoxilina y eosina, con un núcleo hialino eosinofílico, rodeado de un halo pobremente teñido. Tienen un diámetro de entre 8 y 30 μm y se localizan en el citoplasma del soma neuronal(14). Se cree que estas características corresponden a la apariencia tardía de los cuerpos de Lewy y que las fases tempranas de su formación tienen formas elongadas o tubulares y típicamente tienen una pigmentación menos intensa; estas características son las que se encuentran en los cuerpos de Lewy corticales(16).

Aunque su presencia es un sello de la patología de la enfermedad de Parkinson, y existe evidencia concluyente sobre el rol de su presencia en la génesis de la neurodegeneración los cuerpos de Lewy se encuentran en otras enfermedades neurodegenerativas, entre las que se incluyen la atrofia de múltiples sistemas, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad motoneuronal y enfermedad de Alzheimer, así como en enfermedades no consideradas como degenerativas(14).

La apariencia ultraestructural de los cuerpos de Lewy se caracteriza por la presencia de filamentos de entre 7 y 15 nm de diámetro dispuestos de manera radial desde el núcleo, que está compuesto de los mismos filamentos estrechamente empaquetados, lo que le da una apariencia fuertemente electrodensa(16).

La composición química de los cuerpos de Lewy ha sido ampliamente estudiada, siendo el principal componente la α -sinucleína. Esta no es observable en la inmunohistoquímica de neuronas normales y se describen cuatro fases en el proceso de acumulación y formación del cuerpo de Lewy(15):

- Fase 1: La distribución de la α -sinucleína es difusa en el citoplasma, con una tinción pálida o granular.
- Fase 2: La tinción tiene una forma irregular con tinción moderada, de diferente intensidad en diferentes porciones.
- Fase 3: La acumulación se distingue claramente del resto del citoplasma y la tinción es más condensada en la periferia. Puede haber cuerpos de Lewy pequeños adyacentes al principal
- Fase 4: Corresponde al cuerpo de Lewy completamente formado con un núcleo central y un halo circundante. A diferencia de las tinciones convencionales, la inmunohistoquímica para α -sinucleína es más evidente en el halo que en el núcleo.

La progresión de la enfermedad es caracterizada patológicamente por la dispersión de los cuerpos de Lewy por el sistema nervioso central y el aumento de su concentración. Braak y colaboradores (17) han descrito cinco fases de acumulación patológica de los cuerpos de Lewy. En las fases 1 y 2, la patología está confinada a la médula oblonga, estando presentes en la fase 1 las acumulaciones de α -sinucleína únicamente en neuronas de los núcleos dorsales motores de los nervios glosofaríngeo y vago y en la fase 2 extendiéndose hasta los núcleos caudales del raphe. En las fase 3 las inclusiones se extienden hasta el mesencéfalo, en especial acumulándose en la *pars compacta* de la *sustancia nigra*. La fase 4 se caracteriza por la aparición de cuerpos de Lewy en el prosencéfalo y por primera vez en la corteza. En ella se respeta la neocorteza y la acumulación de inclusiones se limita a la corteza entorrinal y al hipocampo en su porción CA-2. En las fases 5 y 6 el compromiso cortical es difuso, afectando todas las regiones de la neocorteza.

1.3 Fisiopatología de los Síntomas de la Enfermedad de Parkinson

La gran variedad de síntomas que se observan en pacientes con enfermedad de Parkinson hace que sea muy difícil explicar cada uno de ellos basándose en un mismo modelo fisiopatológico. Para entender el principal síntoma, la bradiquinesia, es importante entender la fisiología normal del circuito de los ganglios basales. En

condiciones normales, los ganglios basales tienen una función reguladora del movimiento generado en las áreas motoras de la corteza cerebral. Por medio de sus conexiones con el tálamo, los ganglios basales son capaces de facilitar o inhibir determinados planes motores en aras de la situación particular en la que se encuentre una persona(18).

En el modelo clásico de funcionamiento de los ganglios basales (19), la corteza motora envía señales excitatorias al cuerpo estriado (que está compuesto por el núcleo caudado y el putamen). Estas señales son transmitidas por el neurotransmisor excitatorio glutamato. Las células espinosas del estriado son activadas y producen señales gabaérgicas inhibitorias. Clásicamente se describen dos vías, la directa y la indirecta. En la vía directa, las proyecciones inhibitorias del estriado actúan sobre el globo pálido interno y la *sustancia nigra pars reticularis*. Estas, que forman una unidad funcional, emiten a su vez proyecciones inhibitorias gabaérgicas sobre el tálamo, disminuyendo la actividad de este último, y así disminuyendo sus proyecciones excitatorias sobre la corteza cerebral. De ésta manera la vía directa hace que la actividad del cuerpo estriado inhiba la actividad inhibitoria del globo pálido sobre el tálamo, así facilitando el movimiento. En la vía indirecta, por el contrario, las proyecciones inhibitorias del estriado actúan sobre el globo pálido externo, que ejerce una acción inhibitoria sobre el núcleo subtalámico, que a su vez tiene una actividad excitatoria sobre el globo pálido interno y a la *sustancia nigra pars reticularis*. El resultado de la activación de la vía indirecta es el aumento de la actividad del globo pálido interno, con la subsecuente inhibición talámica y la disminución de su facilitación del movimiento. Las neuronas dopaminérgicas de la *sustancia nigra pars compacta* tienen una acción directa sobre la actividad de las neuronas espinosas del estriado, que depende del tipo de receptor que se estimule. En el caso de la vía directa, la dopamina ejerce una acción excitatoria gracias a la activación de receptores de dopamina D1, mientras que en el caso de la vía indirecta, la acción de la dopamina es inhibitoria, por su acción sobre los receptores D2. El resultado neto de la liberación de la dopamina en el cuerpo estriado es la facilitación del movimiento gracias a la acción diferencial sobre las vías directa e indirecta del control motor. En este modelo, la disminución de la concentración de dopamina post-sináptica en el estriado, debida a la degeneración de las neuronas dopaminérgicas de la *sustancia nigra pars compacta* hace que se disminuya la actividad de la vía directa y que se aumente la de la indirecta, así inhibiendo la facilitación talámica del movimiento; esto genera la dificultad en la iniciación y la disminución de la velocidad y amplitud de los movimientos, que son las características básicas del síndrome del parkinsonismo.

Sin embargo, en la actualidad se sabe que las conexiones del sistema son mucho más complejas de lo que se creía, con conexiones directas entre la corteza y cada uno de los núcleos, con una conexiones paralelas abundantes y con circuitos segregados según funciones cognitivas y motoras, que controlan comportamientos dirigidos a metas y respuestas a estímulos(18).

El modelo clásico de la fisiología de los ganglios basales explica de una manera relativamente satisfactoria los síntomas derivados de la disminución de la facilitación del movimiento. Estos se describen más detalladamente en la siguiente sección.

El temblor, que es otro de los síntomas más llamativos e incapacitantes en la enfermedad de Parkinson es más difícil de explicar con el modelo fisiológico clásico de los ganglios basales. Existen varios modelos animales para explicar el temblor, pero no todos ellos producen manifestaciones similares al temblor de reposo observado en pacientes con enfermedad de Parkinson(16). El modelo que mejor explica el temblor parkinsoniano es el producido por la *1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina* (MPTP) (20). En éste se han observado lesiones, no solo en la *sustancia nigra*, sino en sus eferencias, en porciones ventrales del pedúnculo cerebeloso superior y sistemas rubrales descendentes.

1.4 Manifestaciones Clínicas de la Enfermedad de Parkinson

Las manifestaciones de la enfermedad de Parkinson son muy variadas tanto en su fase inicial, como durante el curso de la enfermedad(3). Incluso se consideran ciertos síntomas como pre-motores o prodrómicos de la enfermedad; entre ellos se incluyen la hiposmia o anosmia y el estreñimiento(21). Las manifestaciones centrales de la enfermedad de Parkinson son la triada de temblor, rigidez y bradiquinesia, sumada a la alteración de reflejos posturales(16). Los síntomas aparecen típicamente de manera unilateral, predominando usualmente en el miembro superior del hemicuerpo afectado. Los pacientes suelen quejarse de torpeza y lentitud para realizar actividades que requieren destrezas finas como el uso de utensilios de cocina y de mesa, la higiene oral y la escritura. También suelen tener dificultades para la marcha, arrastrando el pie comprometido, disminuyendo la amplitud del braceo al caminar e incluso llegando a caer. La más común de las manifestaciones al inicio de la enfermedad es el temblor, que ocurre en alrededor de 70% de los pacientes(22).

A continuación se hace una descripción los principales signos y síntomas de la enfermedad de Parkinson:

- *Bradiquinesia, hipoquinesia y aquinesia*: Estos términos abarcan espectro sintomático que tiene como base común la disminución de la fluidez del movimiento. La lentitud en el movimiento (bradiquinesia), la disminución de la amplitud del movimiento (hipoquinesia) y la dificultad en la iniciación del movimiento (aquinesia) son tal vez los síntomas más incapacitantes de la enfermedad. La aquinesia en el paciente es evidente desde el momento del primer contacto. Así, se puede observar que la cara presenta una disminución de la expresión y de los gestos (hipomimia) y durante la conversación se nota una falta de espontaneidad de los elementos de la comunicación no verbal. El tono de voz suele estar disminuido y no se encuentran los cambios en el mismo que se encuentran en la conversación normal (hipomimia). La agilidad en general está disminuida y se encuentra que, al pedirle al paciente que realice movimientos alternantes la velocidad es menor, la amplitud tiende a disminuir con el tiempo

(fatigabilidad) y ocasionalmente aparecen pausas en el movimiento que el paciente no puede vencer (bloqueos). En etapas muy tempranas de la enfermedad estos hallazgos son unilaterales, pero rápidamente se tornan bilaterales. Pueden ser asimétricos durante gran parte del curso de la enfermedad. Si se le pide al paciente que demuestre su escritura, se nota que hay una disminución del tamaño de las letras (micrografía) y de la velocidad con la que se realiza la tarea. Es característico que el paciente con enfermedad de Parkinson puede hacer una tarea normalmente mientras está concentrado únicamente en esta. Sin embargo, este efecto suele ser transitorio y las dificultades aparecen en cuanto el paciente tiene que desviar su atención a otros estímulos.

- *Temblor*: El temblor en la enfermedad de Parkinson tiene características especiales. Usualmente es asimétrico y suele aparecer en las extremidades, más frecuentemente en las superiores. La frecuencia de los movimientos alternantes oscila entre 4 y 6 ciclos por segundo. Clínicamente se caracteriza por movimientos de flexión y extensión de los dedos de la mano y ocasionalmente de la muñeca, sumados a pronación y supinación alternante del antebrazo. Característicamente el temblor es predominante en el reposo y se exagera con la tensión emocional y cuando el paciente es observado. En la mayoría de los pacientes el temblor desaparece cuando se mueve voluntariamente la extremidad afectada; en algunos casos puede reaparecer al adoptar una nueva posición fija, lo que se denomina “temblor re-emergente”. Aproximadamente 40% de los pacientes pueden tener temblor postural asociado al temblor de reposo típico y en hasta 15% existe únicamente temblor postural (23).
- *Rigidez*: La rigidez es definida como un aumento del tono muscular en respuesta a la elongación pasiva del músculo, que es independiente de la velocidad de esta (24). Esto significa que el examinador de un paciente con enfermedad de Parkinson, al mover las articulaciones del paciente siente una resistencia constante en el arco completo del movimiento y esta es igual sin importar la velocidad con la que se realiza dicha maniobra. Es por eso que se la ha denominado como rigidez “plástica” o en “tubo de plomo”. En etapas iniciales de la enfermedad puede estar ausente cuando el paciente está en reposo, pero suele aparecer cuando se le pide al paciente que mueva la extremidad contralateral a la que está siendo examinada. Esta es la denominada maniobra de Froment. La rigidez puede presentarse en cualquier músculo, pero suele ser más prominente en músculos flexores de las extremidades. Cuando la extremidad evaluada tiene temblor, este contamina el examen de la rigidez y la sensación para el examinador es la de una resistencia intermitente, lo que se denomina tradicionalmente como “rigidez en rueda dentada”.
- *Alteración de la postura y de los reflejos posturales*: La postura del paciente con enfermedad de Parkinson es característica y fácilmente identificable desde el primer contacto con el paciente. Esta postura se caracteriza por la flexión del

cuello sobre el tronco y por la flexión del tronco. Los miembros superiores están en aducción y flexión y los miembros inferiores pueden adoptar una postura en flexión de cadera y rodilla. Con la progresión de la enfermedad aparece la afectación de los reflejos posturales, que es evidenciable en la evaluación halando al paciente hacia atrás con un empujón seco, lo que hace que el paciente no logre mantenerse en pie.

- *Alteración de la marcha:* La marcha es uno de los componentes del movimiento que más se afectan en la enfermedad de Parkinson. En etapas iniciales los movimientos de los miembros inferiores suelen ser normales, pero se puede notar que el rango del movimiento pendular del brazo en el hemicuerpo afectado está disminuido. La extremidad adopta una postura en flexión y aducción. Con el avance de la enfermedad se puede observar que el paciente arrastra el pie del hemicuerpo afectado y progresivamente se va disminuyendo la longitud de los pasos. También se aprecia fácilmente la dificultad para la elevación de los pies sobre el suelo. En ocasiones los pacientes presentan una dificultad súbita para la progresión de la marcha, con pasos muy pequeños y sin poder elevar los pies del suelo. Estos episodios se denominan “congelamientos” y se producen típicamente cuando el paciente necesita realizar cambios en el plan de la marcha, como girar en una esquina, atravesar un umbral o pasar cerca de obstáculos. El paciente puede vencer estos congelamientos si tiene una ayuda visual para reiniciar la marcha, tal como un obstáculo para sobrepasar o alguna línea en el suelo. Las alteraciones de la postura y de la marcha descritas aumentan el riesgo de caídas en los pacientes y se estima que el 70% de ellos tienen al menos una caída al año (25).

1.5 Escalas de Clinimetría para la Enfermedad de Parkinson

Existen múltiples herramientas para evaluar la gravedad de la enfermedad, la afectación del paciente, la discapacidad generada y la respuesta al tratamiento (26). De las escalas de afectación, la más usada en la práctica clínica por sencillez y por validez es la de Hoehn & Yahr (22) y la más usada en escenarios de investigación clínica por ser la más profunda y fiable es la Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) en sus múltiples versiones (27-29). La escala es una herramienta ideal para dicho escenario, por ser muy sensible a cambios discretos en el estado motor del paciente. Adicionalmente incluye datos sobre síntomas no motores de la enfermedad, tales como depresión, trastornos comportamentales y deterioro cognoscitivo, sobre el impacto de la enfermedad en la calidad de vida del paciente y sobre síntomas característicos de la enfermedad de Parkinson avanzada como fluctuaciones motoras y disquinesias asociadas al tratamiento con levo-dopa. Sin embargo, a pesar de estar en proceso de validación en nuestro

país(30) la aplicación de la UPDRS no es común, pues es muy dispendiosa y requiere de mucho tiempo para su aplicación, además de un entrenamiento previo extenso para el aplicador. En la experiencia del grupo de investigación, la aplicación de dicha escala toma entre 45 y 90 minutos, que es un tiempo excesivo para su aplicación en la práctica clínica diaria.

La progresión de la enfermedad ha sido clásicamente medida con la clasificación de Hoehn & Yahr, que la divide en 5 etapas, dependiendo de la gravedad del compromiso motor del paciente. Las etapas son I: enfermedad unilateral, con mínimo o ningún compromiso funcional; II: compromiso bilateral o axial, sin alteración de los reflejos posturales; III: alteración de los reflejos posturales, con compromiso leve a moderado de la funcionalidad y la independencia, aún capaz de ser empleado según el tipo de trabajo; IV: incapacidad marcada, pero sin necesidad de ayuda para la estancia o la marcha; V: confinado a la cama o a la silla de ruedas sin ayuda. El tiempo de progresión de la enfermedad se relaciona con el estadio clínico y con la probabilidad de llegar a la discapacidad, es decir a los estadios IV y V(22).

De las escalas de afectación, una de las más conocidas es la escala desarrollada por Webster en 1968(31), que evalúa 10 de los diferentes aspectos más característicos de la enfermedad (bradiquinesia, rigidez, postura, braceo, marcha, temblor, facies, seborrea, habla y autocuidado) puntuándolos de 0 a 3 según su intensidad, para ofrecer una medida de la afección de la enfermedad sobre el paciente. Comúnmente se utiliza una adaptación de la escala que incluye dos ítems más (inestabilidad postural e incorporación) que son puntuados de la misma manera, para obtener un puntaje total de 36 puntos(32). La traducción de la escala de Webster de 36 puntos se expone en el ANEXO C.

Las características clinimétricas de la escala de Webster han sido estudiadas en neurólogos expertos y no expertos en enfermedad de Parkinson y en grupos de estudiantes de pregrado(33). En general se han obtenido resultados variables en la confiabilidad inter-observador. Ésta tiende a ser mayor para valores extremos de cada ítem, es decir en los pacientes que están muy poco o muy gravemente afectados por la enfermedad. La variabilidad fue mayor para los ítems relacionados con la función motora de la mano y la menor variabilidad se encontró en el ítem de la incorporación. Los grados de concordancia no variaron en función de la experticia del aplicador de la escala. En general, las concordancias tuvieron valores superiores a 0,7. Además se encontró que los resultados obtenidos son iguales habiendo tenido o no un entrenamiento previo en la aplicación de la escala, demostrando la facilidad en su aplicación. No se ha estudiado la variabilidad intra-observador de la escala. En otro estudio se encontró que el valor de concordancia en los puntajes de la escala de Webster aplicada por residentes de varios hospitales fue de 0.42, definiendo la concordancia como moderada(33). La escala es muy fácil de aplicar y requiere de poco tiempo y entrenamiento para su aplicación.

La UPDRS intenta medir los diferentes dominios sintomáticos de la enfermedad de Parkinson; su componente motor es la medida más usada para la evaluación del estado

motor y para la respuesta al tratamiento farmacológico. La correlación entre los puntajes de la escala de Webster y el componente motor de la UPDRS es alta tanto en estado "On" ($R=0.91$), como en "Off" ($R=0.94$), y es independiente del estadio de la enfermedad según la escala de Hoehn y Yahr(34).

La escala de Webster fue traducida y validada en español por Martínez y colaboradores (35,36), pero no se dispone de validación específica en el país. En la experiencia clínica del grupo, la aplicación de la escala de Webster toma en promedio 4 minutos y ofrece una medida cuantitativa de la gravedad del estado motor del paciente con enfermedad de Parkinson, así como de la respuesta al tratamiento farmacológico.

2. Objetivos

2.1 Objetivo General

Establecer puntos de corte en la escala de Webster para definir la gravedad de la enfermedad de Parkinson en tres grupos: leve, moderada, grave, mediante la comparación con el estadio de la progresión de la enfermedad medido con la escala de Hoehn & Yahr.

2.2 Objetivos Específicos

Caracterizar la población según los datos demográficos y de la enfermedad y su tratamiento.

Caracterizar el estado de progresión de la enfermedad la población de estudio, según los criterios definidos por la escala Hoehn & Yahr.

Dividir la población en tres grupos de enfermedad (leve, moderada, grave) según el estadio de progresión.

Dividir la población en tres grupos de enfermedad (leve, moderada, grave) según el puntaje obtenido en la escala de Webster, según criterios definidos *a priori*.

Calcular la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y Likelihood ratio positivo y negativo de la clasificación de gravedad según la escala de Webster, para clasificar correctamente a los pacientes de los tres grupos de gravedad de la enfermedad definidos según el estadio de progresión.

Establecer los puntajes de la escala de Webster que mejor desempeño tienen para diferenciar entre los tres grupos de severidad de la enfermedad.

Calcular la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y Likelihood ratio positivo y negativo de la clasificación de gravedad según los puntos de corte de la escala de Webster obtenidos en el análisis anterior, para clasificar correctamente a los pacientes de los tres grupos de gravedad de la enfermedad definidos según el estadio de progresión.

Calcular la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y Likelihood ratio positivo y negativo de la clasificación de gravedad según la escala de Webster, para clasificar correctamente a los pacientes de los tres grupos de gravedad de la enfermedad definidos según el estadio de progresión en el subgrupo de pacientes que están bajo efectos de L-Dopa.

Establecer la correlación entre los puntajes de la escala de Webster y la clasificación de progresión de la enfermedad según la escala de Hoehn & Yahr.

Establecer la correlación entre los puntajes de la escala de Webster original de 30 puntos y la escala de Webster modificada de 36 puntos.

3. Diseño y Metodología

3.1 Tipo de estudio

Estudio observacional, analítico, de validación de escalas, de recolección prospectiva y análisis retrospectivo.

3.2 Muestra

Se estimó el tamaño de muestra en 250 pacientes con el software EPIDAT 4.0[®], de acceso libre en internet, con base en experiencias de validación de escalas psiquiátricas(37). Dicho tamaño de muestra ofrece un poder de 0,85 para un error tipo I de 0,05.

3.3 Lugar

Instituto de Genética (Clínica de Trastornos del Movimiento), Universidad Nacional de Colombia.

3.4 Población de estudio

Pacientes adultos con enfermedad de Parkinson idiopática residentes en Bogotá que asistieron para valoración en la clínica.

3.4.1 Criterios de inclusión

- Pacientes con enfermedad de Parkinson idiopática definida según los criterios del banco de cerebros del Reino Unido(38). Los criterios diagnósticos se exponen en el ANEXO A.
- Mayores de 18 años.

3.4.2 Criterios de exclusión

- Pacientes con limitaciones motoras diferentes a la enfermedad de Parkinson que dificulten la evaluación del estado motor, tales como paresia, amputaciones, trastornos sensitivos graves, enfermedad cardiaca o respiratoria grave, etc., o según lo considerara el evaluador.

3.5 Recolección de datos

3.5.1 Evaluación Clínica

Los pacientes fueron evaluados en la clínica de trastornos del movimiento de la Universidad Nacional entre los años 2008 y 2015. Las evaluaciones son realizadas por un especialista en formación y todos los pacientes son valorados en conjunto con un neurólogo especialista en trastornos del movimiento (WFE) que avala los datos consignados bajo un formato estándar de recolección (ANEXO B), que consta de:

- Datos personales básicos: datos de identificación y de contacto, lateralidad, ocupación, orientación religiosa.
- Historia clínica: Motivo de consulta, enfermedad actual, antecedentes personales y familiares
- Examen físico: Examen físico general y neurológico completo
- Escalas de clinimetría: Escala de Webster y clasificación de Hoehn & Yahr.
- Análisis del caso y sugerencias diagnósticas y terapéuticas.

3.5.2 Mediciones

Las historias clínicas de los pacientes fueron revisadas manualmente por uno de los investigadores (SCR), consignando los siguientes datos en una tabla de Microsoft Excel diseñada para tal fin:

- Datos demográficos y clínicos:
 - Edad
 - Sexo

-
- Lateralidad
 - Edad de inicio de la enfermedad
 - Duración de la enfermedad
 - Antecedentes familiares de enfermedad de Parkinson
 - Medicamentos recibidos
 - Dosis diaria de los medicamentos recibidos
 - En el caso de recibir L-Dopa, tiempo en minutos desde la última dosis
- Datos de clinimetría:
 - Puntaje de la escala de Webster:
 - Desglosado de cada uno de sus componentes
 - Puntaje total en la escala original de 30 puntos
 - Puntaje total en la escala modificada de 36 puntos
 - Clasificación de progresión con la escala de Hoehn & Yahr

3.6 Análisis estadístico

El software usado en el análisis estadístico fue Stata[®] 12.0

3.6.1 Datos demográficos y clínicos

La descripción de las características demográficas y clínicas fueron expresadas como frecuencias absolutas y relativas para las variables categóricas, y usando medias como medida de tendencia central y desviación estándar como medida de dispersión para las variables continuas, como se describe en la **Tabla 3-1**.

3.6.2 Escalas de clinimetría

Para el análisis estadístico se hizo una división de la población que fue definida *a priori* en grupos de gravedad de la enfermedad según las dos herramientas de medición utilizadas.

- Grupos de referencia de gravedad de la enfermedad: la población de pacientes fue dividida en tres grupos de gravedad de la enfermedad, dependiendo de la clasificación según Hoehn & Yahr que le fue asignada a cada paciente. Estos grupos fueron tomados como referencia para las comparaciones. Los grupos fueron conformados de la siguiente manera, según recomendaciones de la Sociedad Internacional de Enfermedad de Parkinson y Trastornos del Movimiento(39):
 - Grupo 1 (enfermedad leve): pacientes clasificados como I y II según Hoehn & Yahr.
 - Grupo 2 (enfermedad moderada): pacientes clasificados como III según Hoehn & Yahr.
 - Grupo 3 (enfermedad grave): pacientes clasificados como IV y V según Hoehn & Yahr.

- Clasificación de los grupos con la escala de Webster: la población fue dividida en tres grupos de gravedad análogos a los grupos de referencia, definidos según rangos de puntajes de la escala de Webster, basados empíricamente en la experiencia previa del grupo. Los grupos fueron conformados de la siguiente manera:
 - Grupo A (enfermedad leve): pacientes con puntajes entre 0 y 12 en la escala de Webster.
 - Grupo B (enfermedad moderada): pacientes con puntajes entre 13 y 24 en la escala de Webster.
 - Grupo C (enfermedad grave): pacientes con puntajes entre 25 y 36 en la escala de Webster.

Tabla 3 - 1: Descripción de variables utilizadas

Variable	Tipo de Variable	Unidad de medida	Análisis
Edad	Cuantitativa continua	Años	Media; desviación estándar; rango
Sexo	Cualitativa nominal	Masculino Vs. Femenino	Proporción
Lateralidad	Cualitativa nominal	Diestro, zurdo, ambidiestro	Proporción
Edad de inicio	Cuantitativa continua	Años	Media; desviación estándar; rango
Tiempo de enfermedad	Cuantitativa continua	Años	Media; desviación estándar; rango
Antecedente familiar	Cualitativa nominal	Si Vs. No	Proporción
Medicamento recibido	Cualitativa nominal	Nombre del medicamento	Proporción
Dosis diaria	Cuantitativa continua	Miligramos	Media; desviación estándar; rango
Tiempo desde la última dosis	Cuantitativa continua	Minutos	Media; desviación estándar; rango
Puntaje Webster	Cuantitativa discreta	Puntos	Media; desviación estándar; rango
Clasificación Hoehn/Yahr	Cualitativa ordinal	Estadío	Proporción

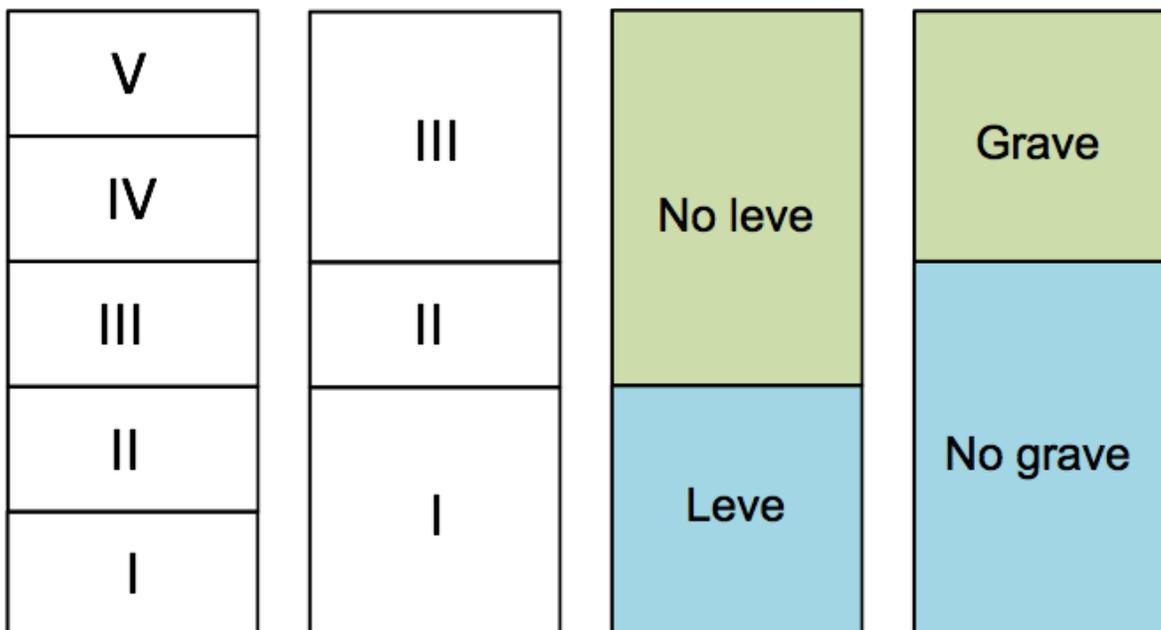
3.6.3 Análisis de Características Operativas

Por medio de tablas de contingencia (**Figura 3-1**) se calcularon la sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos y negativos y Likelihood Ratios (LR) positivos y negativos de la clasificación en grupos de gravedad según la escala de Webster en comparación con la clasificación de referencia según la escala de Hoehn & Yahr. Adicionalmente se calculó la sensibilidad y especificidad, valores predictivos positivos y negativos y LR positivos y negativos de cada uno de los puntajes obtenidos en la escala

Figura 3 - 1: Tabla de Contingencia

	Hoeh & Yahr (+)	Hoeh & Yahr (-)	
Webster (+)	A Verdaderos positivos	B Falsos positivos	Valor predictivo (+): $A / (A+B)$
Webster (-)	C Falsos negativos	D Verdaderos negativos	Valor predictivo (-): $D / (C+D)$
	Sensibilidad: $A / (A+C)$	Especificidad: $D / (B+D)$	

Figura 3 - 2: Representación esquemática del análisis de puntos de corte



de Webster para diferenciar a los pacientes con enfermedad leve de los pacientes con enfermedad moderada y grave y para diferenciar a los pacientes en enfermedad grave de los de enfermedad moderada y leve, como se representa esquemáticamente en la Figura 3-2.

3.6.4 Análisis Reciever-Operator Curve (ROC)

Se construyeron las curvas ROC(40) para los datos obtenidos del análisis de sensibilidad y especificidad de las comparaciones entre grupos de gravedad según Webster contra los grupos de referencia y también para el análisis por puntos de corte descrito en la sección anterior. En cada una de las curvas construidas se calculó el área bajo la curva.

3.6.5 Determinación de puntos de corte

Con base en las curvas ROC construidas a partir del análisis de puntaje individual de la escala de Webster, se estimó el punto de corte óptimo para la discriminación entre los tres grupos utilizando el índice de Youden con el método no paramétrico de Kernel(41).

3.6.6 Correlación entre las escalas

Se realizó un análisis de correlación de Spearman para establecer la relación entre los puntajes de la escala de Webster con los estadios de gravedad de la enfermedad según la clasificación de Hoehn & Yahr. También se estableció la correlación entre los puntajes obtenidos con la escala de Webster original de 30 puntos y con la modificada de 36 con el Spearman.

3.7 Consideraciones Éticas

Este protocolo de investigación se realiza bajo las condiciones estipuladas en la Declaración de Helsinki y en la Resolución N° 008430 de 1993, publicada por el ministerio de salud de la República de Colombia, en ejercicio de sus atribuciones legales, en especial las conferidas por el Decreto 2164 de 1992 y la Ley 10 de 1990. Este fue un estudio de no intervención y las variables que se midieron hacen parte del cuidado estándar que reciben los pacientes en la práctica clínica diaria. Los datos fueron obtenidos mediante revisión del archivo de la clínica de trastornos del movimiento de la

Universidad Nacional, por lo tanto se considera que es un estudio sin riesgo según lo establecido en la resolución mencionada.

Este estudio se realizó bajo los principios de respeto, dignidad, autonomía, justicia, no maleficencia y beneficencia.

Este protocolo es original, y en el conocimiento de los autores no existen estudios similares. No existe ningún conflicto de interés en el desarrollo de este estudio por parte de los investigadores.

3.7.1 Aprobación del Estudio

El protocolo y el formato de consentimiento informado fueron presentados en el comité de ética de la investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia. Fue aprobado en acta de evaluación número 019-208 del 2015.

3.7.2 Confidencialidad

Los nombres, datos personales e historias clínicas de los pacientes permanecen guardados de manera confidencial por parte del grupo de investigación.

4. Resultados

4.1 Población

4.1.1 Revisión de las Historias Clínicas

Se revisaron manualmente los formatos de historia clínica de los pacientes atendidos en la clínica de trastornos del movimiento de la Universidad Nacional entre enero de 2008 y agosto de 2015. De los formatos revisados se extrajeron para el análisis los formatos de pacientes con diagnóstico de enfermedad de Parkinson idiopática. En total se revisaron 260 historias clínicas, de las que se incluyeron registros completos de 253 (2,7%) pacientes.

4.1.2 Características Demográficas

La población de estudio tuvo una edad promedio de 65 años y una duración promedio de la enfermedad de 7 años. Únicamente 6 de los pacientes (2,38%) reportaron tener algún antecedente familiar de enfermedad de Parkinson. La gran mayoría de los pacientes que se evaluaron (75%) estaban en los grupos de enfermedad leve. La mayoría de los pacientes recibió tratamiento farmacológico en monoterapia y la mayoría de ellos lo hizo con L-Dopa. Los datos demográficos completos y los datos sobre la enfermedad y el tratamiento se encuentran en la **Tabla 4-1**.

4.1.3 Grupos de gravedad de la enfermedad

La población de pacientes fue dividida en tres grupos de gravedad de la enfermedad según lo descrito en la sección de análisis estadístico. En el grupo de enfermedad leve se encontraron 191 pacientes (75,49%), 36 pacientes (14,23%) se encontraron en el grupo de enfermedad moderada y 26 (10,28%) en el de enfermedad grave.

La escala de Webster de 36 puntos clasificó a 156 pacientes (61,66%) como leve, a 85 como moderado (33,60%) y a 12 (4,74%) como grave. La de 30 puntos lo hizo en 166 (65,61%), 78 (30,83%) y 9 (3,56%) respectivamente.

Tabla 4 - 1: Características demográficas

	<i>n</i> (%)			Media (SD)	Rango
Edad				65,74 (12,34)	22-88
Sexo	Mujeres	128	(50,59)		
	Hombres	125	(49,41)		
Lateralidad	Diestro	244	(96,44)		
	Zurdo	6	(2,37)		
	Ambidiestro	3	(1,19)		
Edad de inicio				58,53 (12,82)	17-84
Tiempo de enfermedad				7,21 (6,55)	0-33
Estadio Hoehn/Yahr	I	56	(22,13)		
	II	136	(53,75)		
	III	36	(14,23)		
	IV	17	(6,72)		
	V	8	(3,16)		
Tratamiento farmacológico	Ninguno	47	(18,58)	-	-
	L-Dopa	181	(71,54)	616,30 (301,44)	100-500
	Pramipexol	59	(23,32)	2,19 (1,20)	0,25-4,5
	Amantadina	62	(10,28)	225 (92,79)	100-400
	Biperideno	10	(3,95)	4 (1,88)	2-6
	Rotigotina	2	(0,79)	8 (0)	-
	Rasagilina	4	(1,58)	1 (0)	-
	Selegilina	1	(0,4)	5 (0)	-
Número de fármacos en el tratamiento	0	47	(18,58)		
	1	135	(53,36)		
	2	58	(22,92)		
	3	12	(4,74)		
	4	1	(0,40)		

4.2 Análisis de Características Operativas

4.2.1 Análisis de Clasificación de Grupos

El desempeño diagnóstico de la categorización predefinida según el puntaje de la escala de Webster fue calculado independientemente para los grupos de enfermedad leve, enfermedad moderada y enfermedad grave, tanto con los puntajes de la escala original de 30 puntos, como con la escala modificada de 36 puntos. En general, el desempeño diagnóstico de ambas escalas en las tres categorías fue similar y adecuado, con áreas bajo la curva ROC superiores a 0,6. Los resultados del análisis de sensibilidad y especificidad se muestran en las **Tablas 4-2 a 4-4** y las curvas ROC en las **Figuras 4-1 a 4-3**.

El grupo de enfermedad leve fue en el que mejor balance hubo entre sensibilidad y especificidad, según el área bajo la curva ROC y el grupo de enfermedad grave fue en el que más clasificaciones correctas se encontraron.

En el grupo de enfermedad leve fue en el que se encontró una menor especificidad, pero en el que se encontró una mejor sensibilidad. Por el contrario, en los grupos moderado y grave, la sensibilidad fue muy baja pero la especificidad fue muy alta, llegando al 100% en el grupo de enfermedad moderada tanto con la escala de 30 como con la de 36 puntos.

Tabla 4 - 2: Características operativas para la categoría leve

	Webster 36	Webster 30
Verdaderos positivos	49	49
Verdaderos negativos	144	143
Falsos positivos	48	48
Falsos negativos	12	11
Sensibilidad	80,33% (75,43-85,23)	81,67% (76.9-86.44)
Especificidad	75,00% (69,66-80,34)	74,87% (69.53-80.21)
VPP	50,52% (44,36-56,68)	50,52% (44.36-56.68)
VPN	92,31% (89,03-95,59)	92,86% (86.69-96.03)
LR+	3,21 (2,44-4,23)	3,25 (2,47-4,27)
LR-	0,26 (0,16-0,44)	0,24 (0,14-0,42)
Correctos	76,28%	76,49%
AUC	0,7766	0,7827

Figura 4 - 1: Curvas ROC para categoría leve

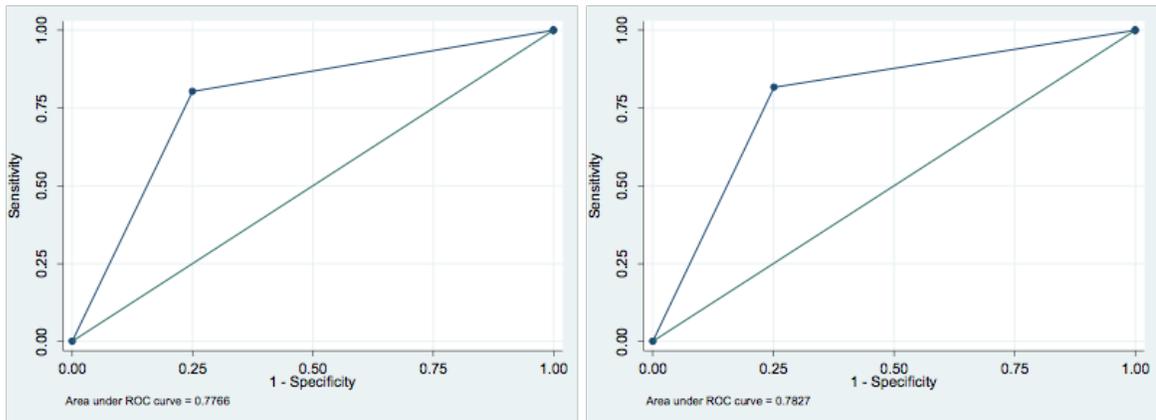


Tabla 4 - 3: Características operativas para la categoría moderada

	Webster 36	Webster 30
Verdaderos positivos	0	0
Verdaderos negativos	217	217
Falsos positivos	0	0
Falsos negativos	36	36
Sensibilidad	0%	0%
Especificidad	100%	100%
VPP	---	---
VPN	85,77% (81.47-90.07)	85,77% (81.47-90.07)
LR+	---	---
LR-	---	---
Correctos	85,77%	85,77%
AUC	0,6928	0,6441

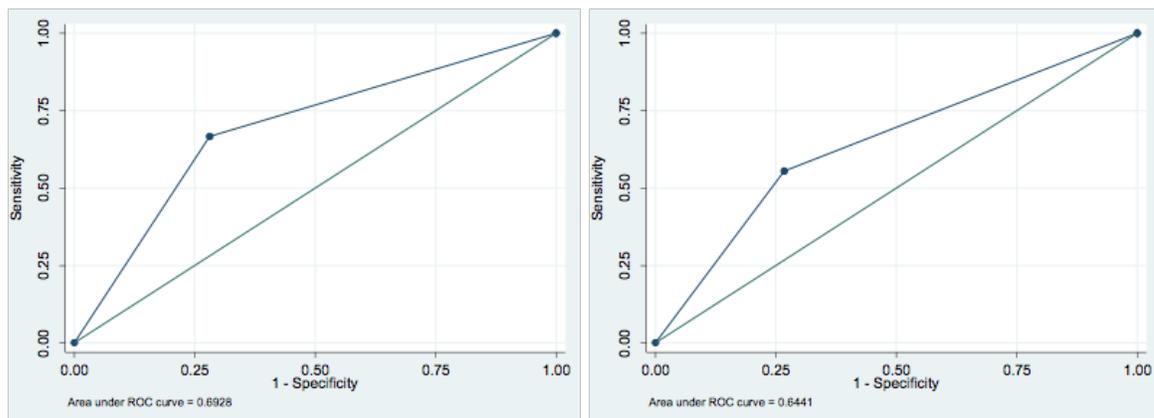
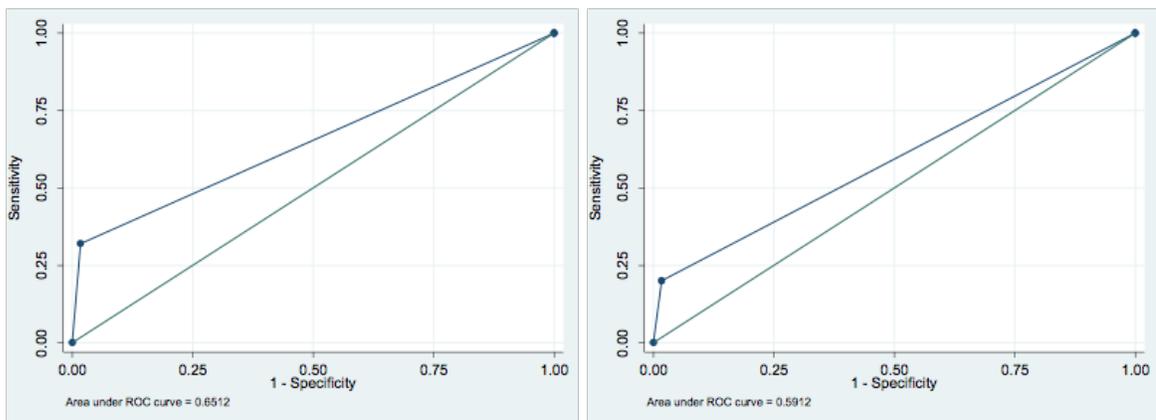
Figura 4 - 2: Curvas ROC para categoría moderada

Tabla 4 - 4: Características operativas para la categoría grave

	Webster 36	Webster 30
Verdaderos positivos	2	5
Verdaderos negativos	224	224
Falsos positivos	4	4
Falsos negativos	17	20
Sensibilidad	32,00% (26.25-37.75)	20,00% (15.07-24.93)
Especificidad	98,25% (96.63-99.87)	98,25% (96.63-99.87)
VPP	66,67% (60.86-72.48)	55,56% (49.44-61.68)
VPN	92,95% (89.8-96.1)	91,80% (88.42-95.18)
LR+	18 (5,91-56)	11 (3,27-40)
LR-	0,69 (0,53-0,91)	0,81 (0,67-0,99)
Correctos	91,70%	90,51%
AUC	0,6512	0,5912

Figura 4 - 3: Curvas ROC para categoría grave



4.2.2 Análisis de Puntos de Corte

En el análisis de desempeño diagnóstico punto por punto se construyeron las curvas ROC que se muestran en las **figuras 4-4 y 4-5**, que corresponden a la escala de 36 y 30 puntos respectivamente. El análisis con el índice de Youden arrojó los puntos de corte que mejor relación entre sensibilidad y especificidad tienen para las diferenciaciones. En la escala de 36 puntos, el punto de corte que mejor diferenció el grupo de enfermedad leve del resto fue 14 y el que mejor diferenció entre el grupo de enfermedad grave y los otros dos grupos fue 18. Los puntos de corte con la escala de 30 puntos fueron 10 y 13 respectivamente. Los resultados de sensibilidad, especificidad, valores predictivos y LR de dichos puntajes para estas comparaciones se muestran en la tabla 6. Con estos puntos de corte, se encontraron especificidades altas (todas sobre 95%) y las sensibilidades fueron más altas que las encontradas en el análisis por grupos. El área bajo la curva ROC también fue mayor con los nuevos puntos de corte.

Tabla 4 - 5: Características operativas de la diferenciación con puntos de corte

	Leve Vs. No leve		Grave Vs. No grave	
	Webster 36	Webster 30	Webster 36	Webster 30
Verdaderos +	31	27	9	11
Verdaderos -	180	183	222	222
Falsos +	12	9	6	6
Falsos -	30	34	16	14
Sensibilidad	50,82% (44.66-56.98)	44,26% (38.14-50.38)	36,00% (30.09-41.91)	44,00% (37.88-50.12)
Especificidad	93,75% (90.77-96.73)	95,31% (92.7-97.92)	97,37% (95.4-99.34)	97,37% (95.4-99.34)
VPP	72,09% (66.56-77.62)	75,00% (69.66-80.34)	60,00% (54.96-66.04)	64,71% (58.82-70.6)
VPN	85,71% (81.4-90.02)	84,33% (79.85-88.81)	93,28% (90.19-96.37)	94,07% (91.16-96.98)
LR+	8,13 (4,46-15)	9,44 (4,70-19)	14 (5,31-35)	17 (6,76-41)
LR-	0,52 (0,41-0,69)	0,58 (0,47-0,73)	0,66 (0,49-0,88)	0,58 (0,41-0,81)
Correctos	83,4%	83%	91,30%	92,09%
Área bajo la Curva	0,8542	0,8456	0,9056	0,9089

Figura 4 - 4: Curvas ROC para punto de corte Leve Vs. No leve

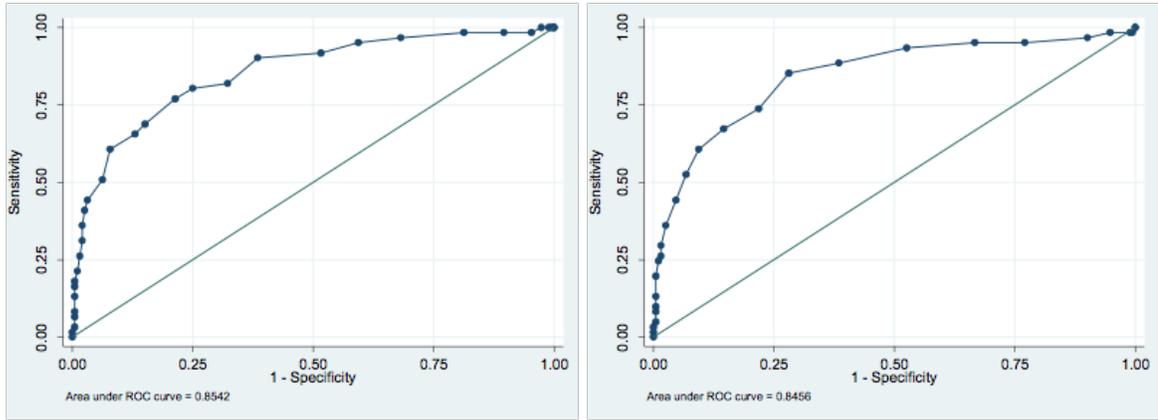
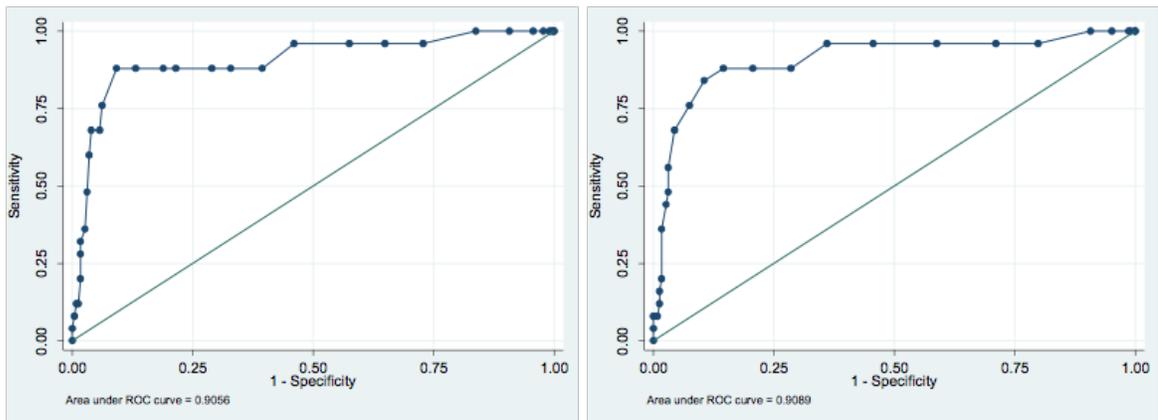


Figura 4 - 5: Curvas ROC para punto de corte Grave Vs. No grave



4.2.3 Análisis de Características Operativas según los nuevos Puntos de Corte

Para la evaluación de las características operativas de la clasificación según los grupos de gravedad establecidos con los puntos de corte obtenidos en la sección anterior, se calcularon nuevamente sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo y LR's. Los resultados se muestran en las **Tablas 4-6 a 4-8**

Tabla 4 - 6: Características operativas para la categoría leve según los nuevos puntos de corte.

	Webster 36	Webster 30
Verdaderos positivos	49	49
Verdaderos negativos	144	143
Falsos positivos	48	48
Falsos negativos	12	11
Sensibilidad	80,33% (75,43-85,23)	81,67% (76.9-86.44)
Especificidad	75,00% (69,66-80,34)	74,87% (69.53-80.21)
VPP	50,52% (44,36-56,68)	50,52% (44.36-56.68)
VPN	92,31% (89,03-95,59)	92,86% (86.69-96.03)
LR+	3,21 (2,44-4,23)	3,25 (2,47-4,27)
LR-	0,26 (0,16-0,44)	0,24 (0,14-0,42)
Correctos	76,28%	76,49%
AUC	0,7766	0,7827

Tabla 4 - 7: Características operativas para la categoría moderada según los nuevos puntos de corte.

	Webster 36	Webster 30
Verdaderos positivos	0	0
Verdaderos negativos	217	217
Falsos positivos	0	0
Falsos negativos	36	36
Sensibilidad	0%	0%
Especificidad	100%	100%
VPP	---	---
VPN	85,77% (81.47-90.07)	85,77% (81.47-90.07)
LR+	---	---
LR-	---	---
Correctos	85,77%	85,77%
AUC	0,6928	0,6441

Tabla 4 - 8: Características operativas para la categoría grave según los nuevos puntos de corte.

	Webster 36	Webster 30
Verdaderos positivos	2	5
Verdaderos negativos	224	224
Falsos positivos	4	4
Falsos negativos	17	20
Sensibilidad	32,00% (26.25-37.75)	20,00% (15.07-24.93)
Especificidad	98,25% (96.63-99.87)	98,25% (96.63-99.87)
VPP	66,67% (60.86-72.48)	55,56% (49.44-61.68)
VPN	92,95% (89.8-96.1)	91,80% (88.42-95.18)
LR+	18 (5,91-56)	11 (3,27-40)
LR-	0,69 (0,53-0,91)	0,81 (0,67-0,99)
Correctos	91,70%	90,51%
AUC	0,6512	0,5912

4.3 Análisis de Correlación

4.3.1 Correlación entre la Escala de Webster y la Clasificación de Hoehn & Yahr

La correlación entre el puntaje de la escala de Webster y el estadio de la enfermedad según la clasificación de Hoehn & Yahr mostró una relación lineal positiva para las escalas de 36 y 30 puntos, con Rho de Spearman de 0,5683 y 0,5760 respectivamente. Las relaciones se muestran gráficamente en las **figuras 4-6** y **4-7**.

4.3.2 Correlación entre Versiones de la Escala de Webster

La correlación entre el puntaje de la escala de Webster original de 30 puntos y el puntaje de la escala de Webster modificada de 36 puntos mostró una relación lineal positiva, con Rho de Spearman de 0.9528. La relación se muestra gráficamente en la **figura 4-8**.

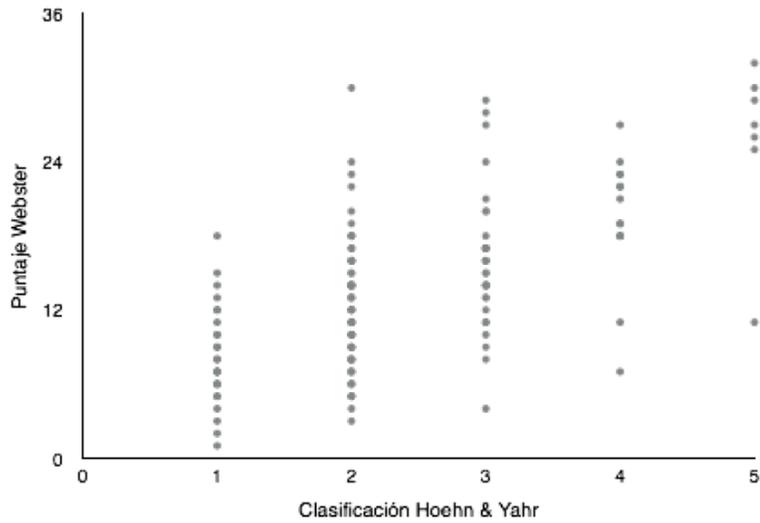
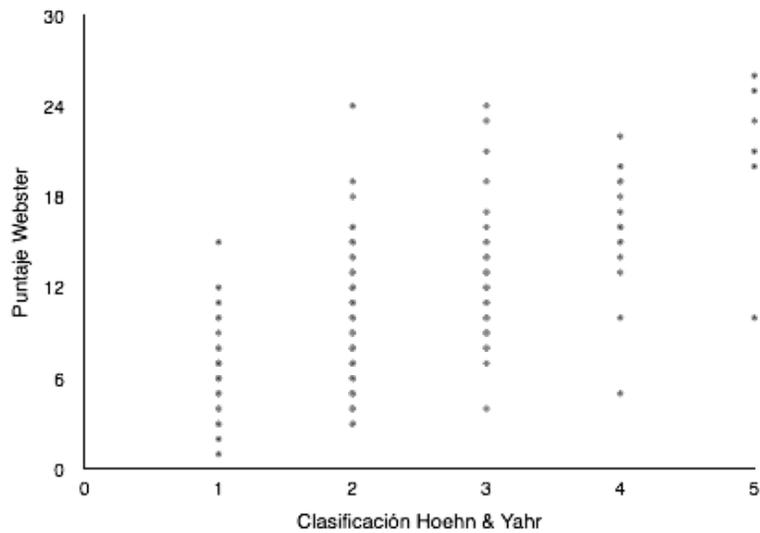
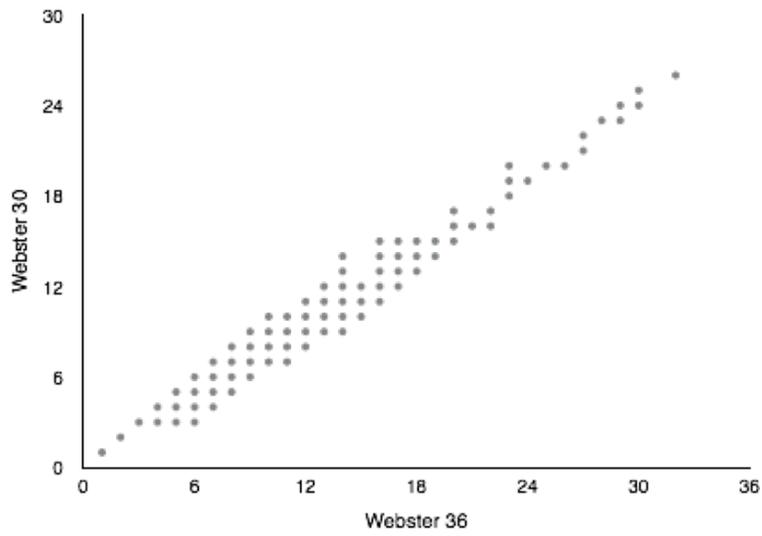
Figura 4 - 6: Correlación entre escala de Webster 36 y Hoehn & Yahr**Figura 4 - 7: Correlación entre escala de Webster 30 y Hoehn & Yahr**

Figura 4 - 8: Correlación entre escala de Webster 36 y Webster 30

5. Discusión

El seguimiento clínico de la enfermedad de Parkinson es muy importante dado el carácter progresivo de la misma. Los pacientes con enfermedad de Parkinson cambian de consulta en consulta, no solo respecto a la aparición de nuevos síntomas, sino a la gravedad de sus síntomas y signos. En el ámbito de la clinimetría, la clasificación de la gravedad de la enfermedad es muy importante porque es la que define el estadio de progresión y el impacto de la enfermedad en las funciones y calidad de vida de los pacientes. Definir la enfermedad en términos simples de gravedad es importante desde varios puntos de vista. Para el clínico, permite determinar la necesidad o pertinencia de conductas relacionadas con el tratamiento del enfermo, y permite establecer el riesgo de complicaciones asociadas a la enfermedad, como las caídas en el caso específico de la enfermedad de Parkinson. Para el paciente y su familia, permite una aproximación gruesa de la realidad de la enfermedad para poder adoptar conductas dirigidas a mitigar el impacto de la misma en la dinámica familiar. Para la relación entre clínico y enfermo, permite facilitar la comunicación con respecto a la información que se entrega sobre la enfermedad en la consulta. Y, por último, para el sistema de seguridad en salud, al que le permite establecer qué pacientes son candidatos o no para ciertas intervenciones terapéuticas y/o de cuidado crónico o especial. La medida de la gravedad de la enfermedad de Parkinson se ha hecho clásicamente con la escala de Hoehn & Yahr, que es una escala muy gruesa y tiene ciertos inconvenientes. El principal de ellos, es que, al evaluar la función motora como un único aspecto, deja de lado las variaciones que pueden tener los pacientes en el corto plazo y no tiene en cuenta los diferentes aspectos de la función motora que pueden afectar al paciente en sus funciones. Un ejemplo de esto es el temblor, que no determina la gravedad de la enfermedad del paciente si esta se mide con la clasificación de Hoehn & Yahr, pero que puede ser tremendamente incapacitante para el paciente que lo sufre.

El presente estudio es una aproximación al problema de la medición de la gravedad en general de la enfermedad de Parkinson, con una escala de clinimetría que está diseñada para evaluar los cambios en la función motora en una consulta. Esta aproximación fue realizada utilizando la escala MDS-UPDRS en un estudio observacional multicéntrico(42). En este estudio se compararon los puntajes obtenidos con la escala MDS-UPDRS con medidas de gravedad global de la enfermedad como la escala de Hoehn & Yahr y otras evaluaciones globales. Los autores encontraron puntos de corte para determinar la enfermedad leve, moderada y grave, en las cuatro sub-escalas de la MDS-UPDRS. Los autores utilizaron una metodología basada en la distribución de los pacientes a través de los diferentes estados de la enfermedad según las escalas globales utilizadas. Encontraron que, en la sección de la evaluación motora de la enfermedad, los puntajes iguales o menores de 35 corresponden a la enfermedad leve, los puntajes entre 36 y 57 corresponden a la enfermedad moderada y los puntajes mayores o iguales a 58

corresponden a la enfermedad grave. En esta escala, la sección correspondiente al examen motor evalúa 18 ítems, algunos de ellos con evaluaciones de diferentes segmentos corporales. En total hay 33 evaluaciones con puntajes posibles entre 0 y 132 (29). Los puntos de corte establecidos en el estudio mencionado separan la sección del examen motor en tres grupos; sin embargo estos grupos están sesgados hacia los puntajes de la mitad inferior de la escala. Según estos puntos de corte, si los puntajes de los pacientes en la sección mencionada se distribuyeran uniformemente, la enfermedad se podría clasificar como grave en la mitad, y como leve en aproximadamente en 25% de ellos, lo cual no corresponde con la realidad de la práctica clínica ni con la distribución de los pacientes evaluados según la gravedad de la enfermedad en dicho estudio.

El presente estudio utilizó una aproximación diferente, utilizando puntos de corte preestablecidos en la escala de Webster, definidos según la experiencia previa del grupo y que distribuirían a los pacientes en tres grupos uniformemente. Se encontró que en todos los grupos, la proporción de pacientes clasificados correctamente fue alta, superando el 75%. Tanto en el grupo de enfermedad grave, como en el de enfermedad moderada, la especificidad para la clasificación de la enfermedad en grupos de gravedad fue muy alta; para la clasificación como enfermedad leve, la especificidad también fue alta. Los resultados de los análisis con ambas versiones de la escala de Webster son muy similares entre sí. Esto puede significar que el diseño de la escala tiene un planteamiento correcto desde el inicio y también que el hecho de haber agregado los dos ítems de la escala modificada (alteración de los reflejos posturales e incorporación). Esto a pesar de que ambos son marcadores muy importantes de la gravedad de la enfermedad; por ejemplo, la presencia de la alteración de los reflejos posturales automáticamente clasifica a un paciente como en enfermedad moderada. La alta especificidad para la clasificación por grupos se contrasta con la muy baja sensibilidad, que, en el mejor de los casos, el de la clasificación de enfermedad leve, no supera el 85%, tanto en la escala original, como en la escala modificada. El hecho de que las sensibilidades sean tan bajas no demerita las propiedades clínicas de la escala ni la clasificación por grupos de gravedad. Esto debido a que, en este estudio, la población de pacientes está contenida y todos son evaluados. La sensibilidad de una prueba permite descartar a los pacientes no afectados (en este caso, por ejemplo, descartar a los pacientes que no son leves). Así, en el estudio, el hecho de no tener una sensibilidad alta significa que si un paciente no es clasificado en alguno de los grupos puede a pesar de esto corresponder a ese grupo. Sin embargo, dado que todos los pacientes se distribuyen entre los tres grupos de gravedad, y que la especificidad de la clasificación con la escala de Webster es alta, la probabilidad de que se encuentren en un grupo de referencia determinado es alta si son clasificados en ese grupo. Es decir, que la especificidad alta de la clasificación según la escala de Webster es confirmatoria.

La población en el estudio es una población representativa de la población con enfermedad de Parkinson y es similar a las encontradas en otros estudios de validación de escalas(29,42), en términos de edad de inicio, tiempo de evolución y distribución por sexos. Sin embargo, la población no está distribuida uniformemente en términos de gravedad de la enfermedad. El 75% de los pacientes estuvieron en los estadios de

enfermedad I y II de Hoehn & Yahr, es decir, tenían una enfermedad leve. Esto puede generar un sesgo importante y contribuir a la baja sensibilidad de la clasificación en los grupos de enfermedad moderada y grave. Esta distribución era esperada, ya que el estudio fue realizado en un escenario de evaluación ambulatoria, similar al escenario en el que se utiliza más comúnmente la escala.

La población ofrece también información importante sobre las conductas terapéuticas que se utilizan en el medio. Como era de esperarse, la mayoría de los pacientes tenían tratamiento farmacológico, siendo en la mayoría de los casos con un fármaco único, principalmente L-Dopa, que se considera como el fármaco de elección en general para la enfermedad de Parkinson. El análisis de la terapéutica será realizado en un estudio posterior.

El estudio tiene limitaciones importantes, siendo la principal de ellas que es un estudio retrospectivo, sujeto a sesgos de selección, información registro de datos, entre otros. Sin embargo dichos sesgos están controlados en cierta medida por el hecho de que la recolección de los datos se realizó de una manera estándar, y sin conocimiento de los objetivos y diseño del estudio. Prueba de esto es la baja proporción (2,7%) de historias revisadas en las que los datos fueron insuficientes para ser analizados. Es de importancia notar que a pesar de las limitaciones mencionadas, el hecho de ser este un estudio retrospectivo y de tener criterios de inclusión y exclusión relativamente laxos da cuenta de lo heterogéneo de la población, de la gravedad de la enfermedad y de las conductas diagnósticas y terapéuticas encontradas en la práctica clínica real.

También hay que destacar las limitaciones de la escala de Webster para la evaluación integral de los pacientes con la enfermedad de Parkinson. La principal de estas es que la escala sólo evalúa aspectos motores de la enfermedad (a excepción de la seborrea). Es claro que los síntomas de la enfermedad de Parkinson no se limitan a la triada de bradiquinesia, rigidez y temblor y a los demás síntomas motores derivados de ella. Especialmente en etapas avanzadas de la enfermedad, son muy importantes los síntomas psiquiátricos (psicosis, depresión, trastornos del sueño, entre otros). Adicionalmente la escala de Webster no evalúa las complicaciones motoras de la enfermedad que aparecen en la enfermedad avanzada, a saber las fluctuaciones en la respuesta a la L-dopa (deterioro de fin de dosis, aumento de la latencia del efecto, distonía en OFF, fenómeno de super-OFF) y la presencia de disquinesias en respuesta a la L-Dopa. Sin embargo, los síntomas que evalúa la escala de Webster son los síntomas que, en general, se caracterizan por responder adecuadamente al tratamiento farmacológico y los que dependen directamente de la fisiopatología y de la historia natural de la enfermedad, no contaminada por el tratamiento farmacológico. Es por esto que la escala de Webster se utiliza comúnmente en la práctica para evaluar la respuesta a la L-Dopa.

El análisis de correlación muestra dos resultados importantes. El primero, que los puntajes con ambas versiones de la escala de Webster tienen una correlación casi perfecta. Esto se confirma observando los resultados de la clasificación de la gravedad

con ambas escalas, que son prácticamente iguales. El segundo, que existe correlación entre los puntajes de la escala de Webster y el de la escala Hoehn & Yahr, pero esta no es tan adecuada. Esto confirma la gran variabilidad en la gravedad de los síntomas motores de la enfermedad independientemente del estadio de progresión de la enfermedad.

6. Conclusiones

En conclusión, el presente estudio muestra que la clasificación de la gravedad de la enfermedad de Parkinson según la escala de Webster tiene una alta especificidad al compararla con la progresión de la enfermedad medida según la escala de Hoehn & Yahr. Los puntos de corte de 14/10 y 18/14 mejoran la especificidad para dicha clasificación. Los puntajes con la escala de Webster se correlacionan aceptablemente bien con la progresión de la enfermedad y los puntajes en ambas versiones de la escala tienen un grado de correlación muy alto.

Estos resultados, sumados a las propiedades clinimétricas de variabilidad inter-observador (33) y correlación con el estándar de oro (34) hacen que la escala de Webster sea una herramienta ideal para la evaluación y el seguimiento de la gravedad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento de los pacientes con enfermedad de Parkinson en la práctica clínica común, en la que las limitaciones de tiempo, espacio y recursos reinan en nuestro país.

Bibliografía

1. Kaila LV, Lang AE. Parkinson's disease. *Lancet* 2015; 386(9996): 896–912.
2. Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, Steeves TDL. The prevalence of Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Mov Disord* 2014; 29(13): 1583–90.
3. Lees AJ, Hardy J, Revesz T. Parkinson's disease. *Lancet* 2009; 373(9680): 2055–66.
4. de Lau L, Breteler M. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2006; 5(6): 525–35
5. Muangpaisan W, Hori H, Brayne C. Systematic Review of the Prevalence and Incidence of Parkinson's Disease in Asia. *Journal of Epidemiology* 2009; 19(6): 281–93.
6. Campenhausen von S, Bornschein B, Wick R, Bötzel K, Sampaio C, Poewe W, et al. Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe. *European Neuropsychopharmacology*. 2005; 15(4): 473–90.
7. Lai BCL, Marion SA, Teschke K, Tsui JKC. Occupational and environmental risk factors for Parkinson's disease. *Parkinsonism and related Disorders*. 2002; 8(5): 297–309.
8. Driver JA, Logroscino G, Gaziano JM, Kurth T. Incidence and remaining lifetime risk of Parkinson disease in advanced age. *Neurology*. 2009; 72(5): 432–8.
9. Hernán MA, Takkouche B, Caamaño-Isorna F, Gestal-Otero JJ. A meta-analysis of coffee drinking, cigarette smoking, and the risk of Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2002; 52(3): 276–84.
10. Dorsey ER, Constantinescu R, Thompson JP, Biglan KM, Holloway RG, Kieburtz K, et al. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology*. 2007; 68(5): 384–6.
11. Xu J, Gong DD, Man CF, Fan Y. Parkinson's disease and risk of mortality: meta-analysis and systematic review. *Acta Neurol Scand* 2013; 129(2): 71–9.
12. World Health Organization. *Neurological Disorders: Public Health Challenges*
13. Pradilla A, Vesga A, Boris E. Estudio Neuroepidemiológico Nacional (EPINEURO) en Colombia. *Rev Panam Salud Pública* 2003; 14(2): 104–11
14. Love S, Louis D, Ellison DW. *Greenfield's Neuropathology*, 8 ed. CRC Press; 2008.
15. Wakabayashi K, Tanji K, Odagiri S, Miki Y, Mori F, Takahashi H. The Lewy Body in Parkinson's Disease and Related Neurodegenerative Disorders. *Mol Neurobiol*. 2012;47(2):495–508.

16. Donaldson I, Marsden CD, Schneider S. *Marsden's Book of Movement Disorders*. Oxford University Press; 2012.
17. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RAI, Jansen Steur ENH, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*. 2003; 24(2): 197–211.
18. Redgrave P, Rodriguez M, Smith Y, Rodriguez-Oroz MC, Lehericy S, Bergman H, et al. Goal-directed and habitual control in the basal ganglia: implications for Parkinson's disease. *Nat Rev Neurosci*; 2010; 11(11): 760–72.
19. Groenewegen HJ. The basal ganglia and motor control. *Neural Plast*. 2003; 10(1-2): 107–20.
20. Wilms H, Sievers J, Deuschl G. Animal models of tremor. *Mov Disord*. 1999; 14(4): 557–71.
21. Tolosa E, Poewe W. Premotor Parkinson disease. *Neurology*. 2009; 72 (7 Suppl): S1.
22. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*. 1967; 17(5): 427–42.
23. Lance JW, Schwab RS, Peterson EA. Action tremor and the cogwheel phenomenon in Parkinson's disease. *Brain*. 1963; 86: 95–110.
24. Fahn S, Jankovic J, Hallett M. *Principles and Practice of Movement Disorders*. 2 ed. Elsevier; 2011.
25. Bloem BR, Munneke M, Carpenter MG, Allum JH. The impact of comorbid disease and injuries on resource use and expenditures in parkinsonism. *Neurology*. 2003; 61(7): 1023–4.
26. Ramaker C, Marinus J, Stiggelbout AM, van Hilten BJ. Systematic evaluation of rating scales for impairment and disability in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2002; 17(5): 867–76.
27. Goetz CG, Stebbins GT, Tilley BC. Calibration of unified Parkinson's disease rating scale scores to Movement Disorder Society-unified Parkinson's disease rating scale scores. *Mov Disord*. 2012; 27(10): 1239–42.
28. Goetz CG, Fahn S, Martinez-Martin P, Poewe W, Sampaio C, Stebbins GT, et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Process, format, and clinimetric testing plan. *Mov Disord*. 2007; 22(1): 41–7.
29. Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, Stebbins GT, Fahn S, Martinez-Martin P, et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord*. 2008; 23(15): 2129–70.

30. Echeverry-Diaz, J. Validación de la nueva versión de la Escala Unificada para la Evaluación de la Enfermedad de Parkinson (MDS-UPDRS) en Español. Resultados de la Fase I: (Validación Lingüística). Bogotá, 2011. Tesis de grado. Neurología Clínica. Colegio Mayor Nuestra Señora del Rosario. Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud.
31. Webster DD. Critical analysis of the disability in Parkinson's disease. *Mod Treat.* 1968; 5(2): 257–82.
32. Kempster PA, Frankel JP, Bovingdon M, Webster R, Lees AJ, Stern GM. Levodopa peripheral pharmacokinetics and duration of motor response in Parkinson's disease. *Journal Neurol Neurosurg Psychiat.* 1989; 52(6): 718–23.
33. Geminiani G, Cesana BM, Tamma F, Contri P, Pacchetti C, Carella F, et al. Interobserver reliability between neurologists in training of Parkinson's disease rating scales. A multicenter study. *Mov Disord.* 1991; 6(4): 330–5.
34. Nouzeilles MI, Merello M. Correlation between results of motor section of UPDRS and Webster Scale. *Mov Disord.* 1997; 12(4): 613.
35. Martínez-Martín P., Carrasco de la Peña J.L., Ramo C., et al. Estudio sobre la fiabilidad interobservador de escalas cualitativas en enfermedad de Parkinson (I). *Archivos de neurobiología* 1987; 50(5): 309-314
36. Martínez-Martín P., Carrasco de la Peña J.L., Ramo C., et al. Estudio sobre la fiabilidad interobservador de escalas cualitativas en enfermedad de Parkinson (II). *Archivos de neurobiología* 1988; 51(5): 287-291
37. Rouquette A, Falissard B. Sample size requirements for the internal validation of psychiatric scales. *Int. J. Methods Psychiatr. Res.* 2011; 20(4): 235–49.
38. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease. A clinico-pathological study of 100 cases. *Journal Neurol Neurosurg Psychiat* 1992; 55: 181-184.
39. Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins GT, Counsell C, et al. Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations. *Mov. Disord.* 2004; 19(9): 1020–8.
40. Hajian-Tilaki K. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve Analysis for Medical Diagnostic Test Evaluation. *Caspian J Intern Med.* 2013; 4(2): 627–35.
41. Fluss R, Faraggi D, Reiser B. Estimation of the Youden Index and its Associated Cutoff Point. *Biom. J.* 2005; 47(4): 458–72.
42. Martinez-Martin P, Rodríguez-Blázquez C, Alvarez M, Arakaki T, Arillo VC, Chaná P, et al. Parkinson's disease severity levels and MDS-Unified Parkinson's Disease Rating Scale. *Parkinsonism and related Disorders* 2015; 21(1): 50–4.

Anexo A: Criterios diagnósticos de enfermedad de Parkinson idiopática del banco de cerebros del Reino Unido

Paso 1: Diagnóstico del síndrome Parkinsoniano

- Bradiquinesia
- Al menos uno de los siguientes:
 - Rigidez muscular
 - Temblor de reposo, 4-6 Hz
 - Inestabilidad postural no causada por disfunción visual, vestibular, cerebelosa o propioceptiva

Paso 2: Criterios de exclusión para enfermedad de Parkinson:

- Historia de infartos repetidos con progresión escalonada de características parkinsonianas
- Historia de trauma craneano a repetición
- Historia definitiva de encefalitis
- Crisis oculogíricas
- Tratamiento neuroléptico al inicio de los síntomas
- Más de un pariente afectado
- Remisión sostenida
- Síntomas estrictamente unilaterales después de 3 años
- Parálisis supranuclear de la mirada
- Signos cerebelosos
- Compromiso autonómico severo y temprano
- Demencia severa y temprana con alteraciones de memoria, lenguaje y praxias
- Signo de Babinski
- Presencia de tumor cerebral o hidrocefalia comunicante en imagen
- Respuesta negativa a dosis grandes de levodopa (excluyendo malabsorción)
- Exposición a MPTP

Paso 3: Criterios prospectivos positivos para enfermedad de Parkinson (tres o más requeridos para el diagnóstico definitivo de enfermedad de Parkinson)

- Inicio unilateral
- Temblor de reposo presente
- Trastorno progresivo
- Asimetría persistente afectando el lado de inicio
- Respuesta excelente (70%-100%) a levodopa
- Corea severa inducida por levodopa
- Respuesta a levodopa por 5 años o más
- Curso clínico de 10 años o más

Anexo B: Formato de recolección de datos

PACIENTE: _____ FECHA: _____

Antecedentes personales: _____

Antecedentes familiares : _____

Examen físico: FC: ____ FR: ____ T: ____ TA1 ____ TA2 ____ Glasgow: ____/15

MINIMENTAL

Lugar	/5	Evocación	/3	Escribir	/1
Tiempo	/5	Nominación	/2	Copiar	/1
Registro	/3	Repetir	/1	Orden	/3
Calculo	/5	Leer	/1		

TOTAL: ____/30

WEBSTER (Última dosis hace _____)

ABC		Temblor		Postura	
Facies		Rigidez		Equilibrio	
Habla		Bradiclesia		Marcha	
Seborrea		Incorporación		Braceo	

TOTAL: ____/36

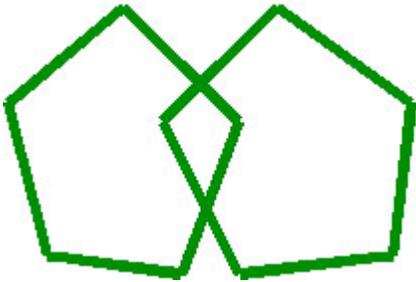
SEVERIDAD: HOEHN – YAHR: ____

ACTIVIDADES DE LA VIDA DIARIA: SCHWAB & ENGLAND: ____%

YESAVAGE: __

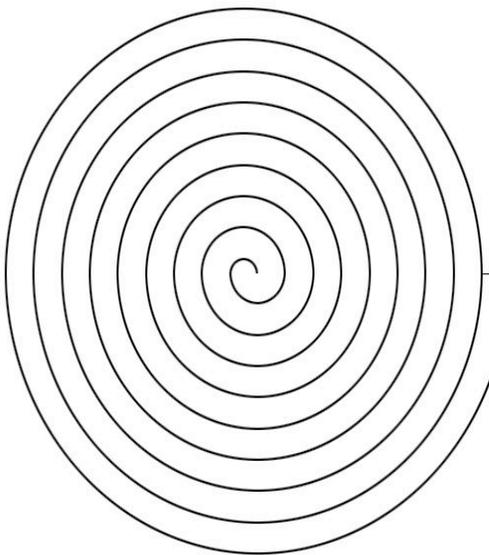
CIERRE LOS OJOS

PACIENTE



ESPIRAL DE ARQUÍMEDES

PACIENTE



PACIENTE: _____ FECHA: _____

Anexo C: Escala de Webster de 36 puntos

Bradicinesia	
0	Sin síntomas
1	Ligera disminución de la velocidad de supinación-pronación, dificultades para emplear útiles de trabajo, abrochar botones y escribir
2	Moderada disminución de la velocidad de supinación-pronación en uno o en ambos lados, evidenciada por cierta manera de la función manual, gran dificultad para escribir, aparición de micrografía
3	Notable disminución de la velocidad de supinación-pronación, incapacidad de escribir o de abotonarse la ropa y claras dificultades para manejar utensilios

Rigidez	
0	Sin síntomas
1	Ligera rigidez en cuello y hombros. Se observa ligera aunque constante rigidez en uno o en los dos brazos
2	Rigidez moderada en cuello y hombros. La rigidez es constante si el paciente no recibe medicación
3	Intensa rigidez en cuello y hombros. La rigidez se mantiene a pesar del tratamiento farmacológico

Postura	
0	Postura normal. La cabeza se inclina hacia delante menos de 10 cm
1	Principio de la espondilitis deformante. La cabeza se inclina hacia delante hasta 12,5 cm
2	Principio de flexión de los brazos. La cabeza se inclina hasta 15 cm hacia delante. Uno o los dos brazos están doblados, pero todavía por debajo de la cadera
3	Principio de postura simiesca, la cabeza se inclina hacia delante más de 15 cm. Una o las dos manos con extensión inicial interfalángica. Principio de flexión de rodillas

Balaneo de las extremidades superiores.	
0	Correcto balanceo de ambos brazos
1	Se reduce el balanceo de un brazo
2	Cesa el balanceo de un brazo
3	Cesa el balanceo de ambos brazos

Anexo C: Escala de Webster de 36 puntos

Marcha	
0	Marcha satisfactoria con pasos de 46-76 cm. Giros sin dificultad.
1	Los pasos al andar se reducen a 30-46 cm. El paciente empieza a apoyar sonoramente uno de los talones. Giros lentos, requieren varios pasos
2	Los pasos se reducen a 15-30 cm. Los dos talones empiezan a golpear con fuerza en el suelo
3	Se inicia marcha a pasitos. La longitud de éstos es inferior a 7,5 cm. A veces pasos vacilantes o marcha bloqueada, el paciente camina sobre la punta de los dedos de los pies. Los pasos son muy lentos

Rostro	
0	Mínima con una vivacidad normal; no hay fijeza
1	Cierta inmovilidad; la boca permanece cerrada. Primeros días de angustia o depresión.
2	Relativa inmovilidad. Las emociones se manifiestan a un grado bastante mayor. La boca está abierta a ratos. Signos moderados de angustia y depresión. Puede haber sialorrea.
3	Rostro "congelado". La boca está abierta a ratos o más. Eventualmente, intensa sialorrea

Temblor	
0	Inexistente
1	Temblor con oscilaciones de menos de 2,5 cm en las extremidades, en la cabeza o bien en la mano al intentar llegar con el dedo a la nariz
2	La amplitud máxima del temblor no sobrepasa los 10 cm, el temblor es intenso, pero no constante. El paciente conserva el control de sus manos
3	El temblor sobrepasa los 10 cm, es constante e intenso, afecta al paciente en todo momento mientras está despierto. Es imposible que el paciente escriba y coma sólo

Seborrea	
0	No hay
1	Aumento de la transpiración: la secreción sigue siendo clara
2	Piel visiblemente aceitosa. La secreción es mucho más espesa
3	Evidente seborrea. Todo el rostro y la cabeza aparecen cubiertos de secreción espesa

Anexo C: Escala de Webster de 36 puntos

Habla	
0	Clara, alta con resonancia y perfectamente inteligible
1	Principio de atonía con disminución de la modulación y la resonancia. Volumen de voz satisfactorio, todavía claramente inteligible
2	Afonía y disfonía moderadas. Tono permanentemente monótono, sin variaciones. Principio de disartria. Locución vacilante y balbuceo, difícilmente inteligible
3	Marcada afonía y disfonía. Gran dificultad para escucharle y entenderle

Autonomía	
0	Normal
1	Prácticamente total todavía, pero con ciertas dificultades para vestirse
2	Precisa ayuda en algunas situaciones críticas, por ejemplo, girarse en la cama, levantarse de la silla. Muy lento en realizar la mayor parte de las actividades, pero las realiza tomándose mucho tiempo
3	Invalidez permanente. El paciente es incapaz de vestirse, comer o caminar solo

Reflejos posturales	
0	No hay alteración de los reflejos posturales
1	Recuperación con menos de 3 pasos
2	Recuperación con más de 3 pasos
3	No hay recuperación de la estancia

Incorporación	
0	Incorporación sin ayuda
1	Incorporación con menos de 3 intentos
2	Incorporación con más de 3 intentos o con ayuda
3	No logra incorporación