



UNIVERSIDAD DE MURCIA

Departamento de Medicina Interna

Detección e Interrelación de los Síntomas No Motores
más Comunes en la Enfermedad de Parkinson.
Estudio Multicéntrico Observacional Descriptivo
de Serie de Casos en la Región de Murcia.

D. Sebastián Martín Balbuena

2015



UNIVERSIDAD DE MURCIA

FACULTAD DE MEDICINA

Detección e interrelación de los síntomas no motores más comunes en la enfermedad de Parkinson.
Estudio multicéntrico observacional descriptivo de serie de casos en la Región de Murcia.

D. Sebastián Martín Balbuena

Para aspirar al grado de Doctor en Medicina

Directores:

María Trinidad Herrero Ezquerro

Emiliano Fernández Villalba

Programa de doctorado en Medicina

Departamento de Medicina Interna

Murcia, 2015

*“Allí donde el arte a la medicina es cultivado,
también se ama a la humanidad.”*
(Hipócrates de Cos – Médico griego –, 460 a. C.- 370 a. C.)

*“Lo que sabemos es una gota de agua;
lo que ignoramos es el océano.”*
(Isaac Newton – Físico y matemático inglés –, 1642-1727)

“El genio se hace con un 1% de talento y un 99% de trabajo.”
(Albert Einstein – Físico alemán –, 1879-1955)

*“El precio del éxito es trabajo duro, dedicación al trabajo que
estamos haciendo y la determinación de que, ganemos o
perdamos, hemos aplicado lo mejor de nosotros mismos a la
tarea que tenemos entre manos”.*
(Vince Lombardi – Entrenador de fútbol americano –, 1913-1970)

AGRADECIMIENTOS

A mis directores de tesis, María Trinidad Herrero Ezquerro por haberme guiado en este apasionante trabajo iluminándome con su sabiduría y a Emiliano Fernández Villalba por haberme impulsado en este proyecto. A los dos les debo que esté escribiendo éstas líneas animándome día a día a proseguir.

Especial agradecimiento al Servicio Murciano de Salud ya que este estudio comenzó con su apoyo a través de la concesión del proyecto E.M.C.A. 2010 (Gestión de Calidad Asistencial) al grupo de investigación Neurociencia Clínica y Experimental de la Universidad de Murcia para la mejora de la calidad asistencial de los pacientes con enfermedad de Parkinson.

A todos los compañeros neurólogos de cada uno de los hospitales que me han ayudado con su tiempo y esfuerzo a localizar los pacientes necesarios para este proyecto.

A todos los pacientes que con su dolencia y su paciencia han contribuido a que conozca mejor los trastornos no motores de la enfermedad de Parkinson.

A todos ellos, muchas gracias.

A mis padres Sebastián y María por darme la oportunidad
A mi esposa Mary y a mi hija Paula por prestarme su tiempo

ÍNDICES

1.1 ÍNDICE GENERAL

1. ÍNDICES	5
1.1.- Índice general	7
1.2.- Índice de tablas	15
1.3.- Índice de acrónimos	19
2. INTRODUCCIÓN	25
2.1. Referencia histórica de la enfermedad de Parkinson	27
2.2. Manifestaciones no motoras	29
Tabla 1. TNM más frecuentes	30
2.3. Identificación de los TNM	30
Tabla 2. Comparativa entre el diagnóstico cuando se utilizan test de detección y cuando se analiza la anamnesis del neurólogo así como la precisión diagnóstica	31
2.4. Frecuencia de los TNM	33
Tabla 3. Comparación entre los TNM en pacientes con EP y controles	35
2.5. ¿Por qué se producen los TNM en la EP?	35
Tabla 4. Modificado de estadios evolutivos de la EP propuestos por Braak	37
2.6. Evaluación de los TNM (Tabla 5)	38
2.6.1. -Instrumentos unificados o generales	39
2.6.2. -Escala específica de evaluación de TNM	40
I) Deterioro cognitivo	40
II) Depresión	41
III) Ansiedad	42
IV) Apatía	42
V) Anhedonia	42
VI) Síntomas psicóticos	43
VII) Trastornos del sueño	43
VIII) Fatiga	43
IX) Síntomas autonómicos	44
X) Dolor	45
XI) Calidad de vida	45
2.7. Alteraciones del sueño	47
a) <u>Etiopatología</u>	47
Alteraciones del ciclo circadiano	48
Trastorno de conducta durante el sueño REM (TCSR)	48
Insomnio y fragmentación del sueño	49
Insomnio secundario a síntomas motores y otros síntomas no motores	49
Insomnio secundario a fármacos antiparkinsonianos	50
Somnolencia diurna excesiva (SDE)	50
Síndrome de piernas inquietas (SPI)	51
Síndrome de apnea del sueño (SAOS)	51
b) Epidemiología	51
Insomnio	52

TCSR	52
SDE	52
c) Escalas de valoración diagnóstica de las alteraciones del sueño	52
d) Tratamiento	53
Alteración del ciclo circadiano	53
TCSR	53
Insomnio y fragmentación del sueño	54
Insomnio secundario a síntomas motores y otros síntomas no motores	54
SDE	54
Insomnio debido a fármacos antiparkinsonianos	55
SPI en la EP	55
SAOS en la EP	55
e) Implicación en la calidad de vida	55
2.8. Depresión	56
Etiofisiopatología	56
Epidemiología	57
Escalas de valoración diagnóstica de depresión	58
Tratamiento	58
Implicación de la depresión en la calidad de vida	61
2.9. Fatiga	61
Etiofisiopatología	62
Epidemiología	63
Escalas de valoración diagnóstica de la fatiga	64
Tratamiento	65
Implicación de la fatiga en la calidad de vida	67
2.10. Estreñimiento	67
Etiofisiopatología	68
Epidemiología	69
Escalas de valoración diagnóstica del estreñimiento	69
Tratamiento	70
Implicación del estreñimiento en la calidad de vida	71
3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	73
3.1. Hipótesis	75
3.2. Objetivo principal	75
3.3. Objetivos secundarios	75
4. MATERIAL Y MÉTODOS	77
4.1. Ámbito sociosanitario	78
4.1.1. Entorno geográfico y área de Salud	78
4.1.2. Ámbito de estudio.	78
4.1.3. Población a estudio	78
4.1.4. Criterios de inclusión	79
4.1.5. Criterios de exclusión	79
4.1.6. Periodo de estudio	79
4.2. Material y métodos	79

4.3. Análisis estadístico	81
5. RESULTADOS	83
A) Cálculo de sexo, edad media, tiempo de evolución y estadios de la muestra	85
B) Análisis individual de cada síntoma	88
I) Alteraciones del sueño	88
1) Comparación entre los pacientes preguntados y no preguntados por alteraciones del sueño (tabla 6)	88
1a. Sexo	89
1b. Edad media. Varones y mujeres	89
1c. Tiempo de evolución de la EP. Varones y mujeres	89
1d. Estadios	89
2) Comparación entre los pacientes con/sin alteraciones del sueño (tabla 7)	90
2a. Sexo	90
2b. Edad media	90
2.b.1. Varones	90
2.b.2. Mujeres	90
2c. Tiempo evolución de la EP	91
2 c.1. Varones	91
2.c.2 Mujeres	91
2d. Estadios	92
Estadio leve-moderado y avanzado	93
Estadio con demencia y sin demencia	94
3)Tratamiento de las alteraciones del sueño	97
3a. Tratamiento de las alteraciones del sueño y estadios	97
II) Depresión	99
1) Comparación entre los pacientes preguntados y no preguntados por depresión (tabla 8)	99
1a. Sexo	99
1b. Edad media. Varones y mujeres	100
1c. Tiempo de evolución de la EP. Varones y mujeres	100
1d. Estadios	100
2) Comparación entre los pacientes con/sin depresión (tabla 9)	102
2a. Sexo	103
2b. Edad media	103
2.b.1. Varones	104
2.b.2. Mujeres	104
2c. Tiempo evolución de la EP	104
2 c.1. Varones	104
2.c.2 Mujeres	104
2d. Estadios	105
Estadio leve-moderado y avanzado	108
Estadio con demencia y sin demencia	109
3) Tratamiento de la depresión	109

3a. Tratamiento de la depresión y estadios	110
III) Fatiga	111
1) Comparación entre los pacientes preguntados y no preguntados por fatiga (tabla 10)	111
1a. Sexo.	111
1b. Edad media. Varones y mujeres.	112
1c. Tiempo de evolución de la EP. Varones y mujeres	112
1d. Estadios	112
2) Comparación entre los pacientes con/sin fatiga (tabla 11)	113
2a. Sexo	113
2b. Edad media	113
2b.1 Varones	113
2b.2 Mujeres	113
2c. Tiempo de evolución de la EP	114
2c.1 Varones	114
2c.2 Mujeres	114
2d. Estadios	114
3) Tratamiento de la fatiga	116
3a. Tratamiento de la fatiga y estadios	117
IV) Estreñimiento	118
1) Comparación entre los pacientes preguntados y no preguntados por estreñimiento (tabla 12)	118
1a. Sexo.	118
1b. Edad media. Varones y mujeres.	118
1c. Tiempo de evolución de la EP. Varones y mujeres	118
1d. Estadios. Estadios leve y moderado y Estadio con/sin demencia	118
2) Comparación entre los pacientes con/sin estreñimiento (tabla 13)	122
2a. Sexo	122
2b. Edad media.	123
2b.1 Varones	123
2b.2 Mujeres	123
2c. Tiempo evolución de la EP	123
2c.1 Varones	123
2c.2 Mujeres	123
2d. Estadios	124
2d.1 Estadio leve y moderado	126
2d.2 Estadio leve-moderado y avanzado	127
3) Tratamiento del estreñimiento	128
3a. Tratamiento del estreñimiento y estadios	129
C) Análisis de pacientes preguntados por ningún, 1, 2, 3 o 4 síntomas (tabla 14)	129
1) Número de síntomas preguntados	129
2) Análisis de pacientes preguntados por ningún síntoma (29 pacientes)	130

3) Análisis de pacientes preguntados solo por 1 síntoma (32 pacientes)	130
3a. Pacientes preguntados por alteraciones del sueño, depresión, fatiga y estreñimiento	131
3b. Pacientes que presentaban alteraciones del sueño, depresión fatiga y estreñimiento	131
4) Análisis de pacientes preguntados solo por 2 síntomas (57 pacientes)	132
4a. Síntomas preguntados.	132
4b. Síntomas en pacientes preguntados por solo 2 síntomas	133
5) Análisis de pacientes preguntados solo por 3 síntomas (26 pacientes)	134
5a. Síntomas preguntados	134
5b. Síntomas en pacientes preguntados por solo 3 síntomas	134
5.b.1. Pacientes preguntados solo por alteraciones del sueño, fatiga y depresión	136
5.b.2: Pacientes preguntados solo por alteraciones del sueño, depresión y estreñimiento	137
5.b.3: Pacientes preguntados solo por alteraciones del sueño, fatiga y estreñimiento	137
6) Análisis de los pacientes preguntados por los 4 síntomas (12 pacientes)	137
6a. Síntomas preguntados	138
6b. Síntomas en pacientes preguntados por solo 4 síntomas	139
D) Análisis de la asociación de síntomas no motores en los 156 pacientes (tabla 15).	141
D.1) Alteraciones del sueño y depresión	141
D.2) Alteraciones del sueño y fatiga	142
D.3) Alteraciones del sueño y estreñimiento	143
D.4) Depresión y estreñimiento	143
D.5) Fatiga y estreñimiento	144
D.6) Fatiga y depresión	145
D.7) Relación entre alteraciones del sueño, depresión y fatiga	146
D.7.1) Relación de alteraciones del sueño con la depresión más fatiga	148
D.7.2) Relación de la fatiga mas depresión con las alteraciones del sueño	148
D.7.3) Relación de la depresión con alteraciones del sueño mas fatiga	149
D.7.4) Relación de alteraciones del sueño mas fatiga con la depresión	150
D.7.5) Relación de la fatiga con las alteraciones del sueño más depresión	150
D7.6) Relación de alteraciones del sueño mas depresión con la fatiga	151
D.8) Relación entre alteraciones del sueño, depresión y estreñimiento	151

D.8.1) Relación de alteraciones del sueño con el estreñimiento más depresión	153
D.8.2) Relación del estreñimiento mas depresión con alteraciones del sueño	153
D.8.3) Relación de la depresión con alteraciones del sueño mas estreñimiento	154
D.8.4) Relación de alteraciones del sueño mas estreñimiento con la depresión	154
D.8.5) Relación del estreñimiento con alteraciones del sueño más depresión	155
D.8.6) Relación de alteraciones del sueño mas depresión con el estreñimiento	156
D.9) Relación entre alteraciones del sueño, fatiga y estreñimiento	156
D.9.1) Relación de alteraciones del sueño con la fatiga mas estreñimiento	157
D.9.2) Relación de la fatiga mas estreñimiento con las alteraciones del sueño	158
D.9.3) Relación de la fatiga con alteraciones del sueño mas estreñimiento	158
D.9.4) Relación de alteraciones del sueño mas estreñimiento con la fatiga	159
D.9.5) Relación del estreñimiento con alteraciones del sueño mas fatiga	160
D.9.6) Relación de alteraciones del sueño mas fatiga con el estreñimiento	160
D.10) Relación entre la fatiga la depresión y el estreñimiento	161
D.10.1) Relación de la fatiga con el estreñimiento mas depresión	162
D.10.2) Relación del estreñimiento mas depresión con la fatiga	163
D.10.3) Relación del estreñimiento con la depresión mas fatiga	163
D.10.4) Relación de la depresión mas fatiga con el estreñimiento	164
D.10.5) Relación de la depresión con el estreñimiento mas fatiga	165
D.10.6) Relación del estreñimiento mas fatiga con la depresión	165
D.11) Relación de los 4 síntomas (alteraciones del sueño, depresión, fatiga y estreñimiento) (tabla 16)	166
D.11.1) Relación de los pacientes con alteraciones del sueño mas depresión mas fatiga con el estreñimiento.	166
D.11.2) Relación del estreñimiento con alteraciones del sueño mas depresión mas fatiga	167
D.11.3) Relación de alteraciones del sueño, depresión mas estreñimiento con la fatiga	167
D.11.4) Relación de la fatiga con alteraciones del sueño mas depresión mas estreñimiento	168
D.11.5) Relación de alteraciones del sueño mas fatiga mas estreñimiento con la depresión	168
D.11.6) Relación de la depresión con alteraciones del sueño mas fatiga mas estreñimiento	169

D.11.7) Relación de la depresión mas fatiga mas estreñimiento con alteraciones del sueño	169
D.11.8) Relación de alteraciones del sueño con la depresión mas fatiga mas estreñimiento	170
6. DISCUSION	173
6.1 Discusión del método	175
6.2 Discusión de los resultados	176
1. Porcentaje de pacientes preguntados por cada uno de los 4 TNM	176
2. Frecuencia de los 4 TNM analizados	176
Alteraciones del sueño	176
Depresión	178
Fatiga	179
Estreñimiento	180
3. Determinar la interrelación existente entre los 4 TNM	181
Sueño y depresión	182
Depresión y fatiga	183
Sueño y fatiga	184
Alteraciones del sueño, depresión y fatiga	184
4. Diseñar un protocolo de registro y evaluación para la EP	188
7. PROPUESTA DE MEJORA	189
8. CONCLUSIONES	199
9. BIBLIOGRAFIA	203
10. ANEXOS	229

ÍNDICE DE TABLAS

1.2. ÍNDICE DE TABLAS.

TABLAS

Tabla 1: TNM más frecuentes	30
Tabla 2: Comparativa entre el diagnóstico cuando se utilizan test de detección y cuando se analiza la anamnesis del neurólogo así como la precisión diagnóstica	31
Tabla 3: Comparación entre los TNM en pacientes con EP y controles	35
Tabla 4: Modificado de estadios evolutivos de la EP propuestos por Braak	37
Tabla 5. Escalas más frecuentes de valoración de los TNM en la EP	38
Tabla 6: Comparativa entre los pacientes preguntados y no preguntados por alteraciones del sueño	90
Tabla 7: Comparativa de los pacientes con/sin alteraciones del sueño	92
Tabla 8: Comparativa entre los pacientes preguntados por depresión	100
Tabla 9: Comparativa entre pacientes con/sin depresión	106
Tabla 10: Comparativa entre los pacientes preguntados y no preguntados por fatiga	112
Tabla 11: Comparativa entre los pacientes con y sin fatiga	116
Tabla 12: Comparativa entre los pacientes preguntados y no preguntados por estreñimiento	119
Tabla 13: Comparativa entre los pacientes con/sin estreñimiento	124
Tabla 14. Pacientes preguntados por ninguno, uno, dos, tres o los 4 síntomas no motores y características de cada uno de ellos	140
Tabla 15. Características clínicas de los 156 pacientes con/sin los diferentes trastornos no motores estudiados	171
Tabla 16. Pacientes preguntados por alteraciones del sueño, depresión y fatiga	172

ÍNDICE DE ACRÓNIMOS

1.3. ÍNDICE DE ACRÓNIMOS

- AAN** Del inglés American Academy of Neurology
- ACE** Del inglés Addenbrooke's Cognitive Examination
- AES** Del inglés Apathy Evaluation Scale
- AMS** Del inglés Atrofia multisistémica
- AS** Del inglés Apathy Scale
- AS+** presencia de α -sinucleína
- AS-** ausencia de α -sinucleína
- AI** Del inglés Apathy Inventory
- BAI** Del inglés Beck Anxiety Inventory
- BDI** Del inglés Beck Depression Inventory
- BELA-p-k** Del alemán Belastungsfragebogen parkinsons kurzversion
- BPI** Del inglés Brief Pain Inventory
- C.A.R.M.** Comunidad Autónoma de la Región de Murcia
- CCS** Del inglés Cleveland Constipation Score
- CINAHL** Del inglés Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature.
- C.P.A.P.** Del inglés continuous positive airway pressure, presión positiva continua en la vía aérea.
- CVRS** Calidad de vida relacionada con la salud
- DCL** Demencia por cuerpos de Lewy
- D-Dopa** Dextrodopa
- D-FIS** Del inglés Fatigue Impact Scale for Daily Use
- DE** Desviación estándar
- DRS** Del inglés Dementia Rating Scale de Mattis
- DSFS** Del inglés Drooling Severity and Frequency Scale
- DSM** Del inglés Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales.
- DSM-IV** Del inglés Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales 4ª edición.
- DSM-V** Del inglés Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales 5ª edición.
- EA** Enfermedad de Alzheimer
- EDS** Escala descriptiva simple.
- ELA** Esclerosis lateral amiotrofica
- EM** Esclerosis múltiple
- EMBASE** Del inglés Excerpta Medica dataBASE
- E.M.C.A.** Gestión de calidad Asistencial del Servicio Murciano de Salud.
- EP** Enfermedad de Parkinson.

- ESS** Del inglés Epworth Sleepiness Scale
- EuroQoI-5D** Del inglés Euro Quality of Life, Calidad de vida europeo
- EVA** Escala Visual Analógica
- FACIT-F** Del inglés Functional, Assesment of Chronic Illness Therapy-Fatigue Scale
- FAI** Del inglés Fatigue Assessment Instrument
- FS** Del inglés Fatigue Scale
- FSI** Del inglés Fatigue Symtom Inventory
- FSS** Del inglés Fatigue Severity Scale
- H&Y** Del inglés Escala de Hoehn y Yahr
- HADS** Del Inglés Hospital Anxiety and Depression Scale
- HARS** Del ingles Hamilton Anxiety Rating Scale, Escala Hamilton de ansiedad.
- HAM-D** Del inglés Hamilton Depression Rating Scale, Escala Hamilton de depresión
- HR-QOL** Del inglés Health-related quality of life
- GDS** Del inglés Geriatric Depression Scale
- GDS-30** Del inglés, Geriatric Depression Scale 30 items, escala de depresión geriátrica de 30 preguntas.
- IC** Intervalo de confianza
- IMAO** Inhibidor de la monoaminoxidasa
- IRSN** Inhibidores recaptación serotonina y noradrenalina
- ISRS** Inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina
- LARS** Del inglés Lille Apathy Rating Scale, Escala de Apatía de Lille
- L-Dopa** Levodopa
- MADRS** Del inglés Montgomery-Asberg Depression Rating Scale
- MAO-B** Monoaminoxidasa tipo B.
- MDS-UPDRS** Del inglés Movement Disorders Society–revised Unified Parkinson’s Disease Rating Scale,
- MEC** Del inglés MiniMental Cognitive, mini examen cognocitivo.
- MEDLINE** Del inglés Medical Literature Analysis and Retrieval System MEDLARS® versión Line
- MMP** Del inglés Mini-Mental Parkinson.
- MMSE** Del inglés Minimental State Examination, MiniExamen del estado mental.
- MDS-UPDRS** Del inglés Movement Disorder Society-Sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale
- MFI** Del inglés Multidimensional Fatigue Inventory
- MoCA** Del inglés Montreal Cognitive Assessment
- MPQ** Del inglés McGill Pain Questionnaire
- M.P.T.P.** 1-metil-4-fenil-1, 2, 3, 6-tetrahidopiridina
- NBD** Del inglés Neurogenic Bowel Dysfunction Score

- NHP** Del inglés Nottingham Health Profile, perfil de salud de Nottingham
- NMSQuest** Del inglés Non-Motor Scale Questionnaire, cuestionario de síntomas no motores de la enfermedad de Parkinson
- NMSS** Del inglés Non-Motor Symptoms Scale, escala de síntomas no motores
- PAS** Del inglés Parkinson Anxiety Scale
- PET** Del inglés Positron emission tomography, Tomografía por emisión de positrones
- PFS-16** Del inglés Parkinson Fatigue Scale, Escala de fatiga de Parkinson
- REM** Del inglés Rapid Eye Movement, movimientos oculares rápidos
- SAD-PD** Del inglés Study of Anti-Depressants in Parkinson's Disease
- SAOS** Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño
- SCS-PD** Del inglés Sialorrhea Clinical Scale for Parkinson Disease
- SDE** Somnolencia Diurna Excesiva
- SF-MPQ** Del inglés Short Formulary-McGill Pain Questionnaire
- SHAPS** Del inglés Snaith-Hamilton Pleasure Scale
- SIDA** Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
- SPECT** Del inglés Single Photon Emission Computed Tomography, Tomografía por emisión de fotón único
- SRAA** Sistema Reticular Activador Ascendente
- S.P.S.S.** Del inglés Statistical Package for the Social Sciences
- OAB-q** Del inglés Overactive Bladder Questionnaire
- PDNMG** Del inglés Parkinson disease non motor Group, Grupo del Parkinson no motor
- PD-CRS** Del inglés Parkinson's Disease-Cognitive Rating Scale
- PDQ-39** Del inglés Parkinson's Disease Questionnaire de 39 items
- PDQ-8** Del inglés Parkinson's Disease Questionnaire de 8 items
- PDQL** Del inglés Parkinson's Disease Quality of Life questionnaire
- PDQUALIF** Del inglés Parkinson's disease quality of life scale
- PDSS** Del inglés Parkinson's Disease Sleep Scale
- PDSS-2** Del inglés Parkinson's Disease Sleep Scale version 2
- PF-16** Del inglés Parkinson Fatigue Scale
- PIMS** Del inglés Parkinson's Impact Scale
- PPRS** Del inglés Parkinson Psychiatric Rating Scale
- PPQ** Del inglés Parkinson Psychosis Questionnaire
- PsychLit** Del inglés Database for Literature on Minority Groups
- PSP** Parálisis Supranuclear Progresiva
- PSQI** Del inglés Pittsburgh Sleep Quality Index
- RBDSQ** Del inglés Rapid Eye Movement (REM) Behavior Disorder Screening Questionnaire
- RBDSQ-J** Del inglés Rapid Eye Movement (REM) Behavior Disorder Screening

Questionnaire Japanese version.

RFS Del inglés Rhoten Fatigue Scale

SAS Del inglés Zung Self-Rating Anxiety Scale

SAOS: Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño.

SCOPA-Aut Del inglés Scales for Outcomes in Parkinson's Disease-Autonomic

SCOPA-Cog Del inglés Scales for Outcomes in Parkinson's Disease-cognition

SCOPA-PC Del inglés Scales for Outcomes in Parkinson's Disease-Psychiatric Complications

SCOPA-Ps Del inglés Scales for Outcomes in Parkinson's Disease-psychosocial

SCOPA-S Del inglés Scales for Outcomes in Parkinson's Disease-Sleep

SDE Sueño diurno excesivo.

SDQ Del inglés Swallowing Disturbance Questionnaire

SDS Del inglés Self-Rating Depression Scale de Zung,

SHAPS Del inglés Snaith-Hamilton Pleasure Scale

SIP Del inglés Sickness Impact Profile

SPI Síndrome de piernas inquietas.

TCSR Trastornos de Conducta del sueño REM

TDAH Trastorno por déficit de atención e hiperactividad.

TM Trastornos motores

TNM Trastornos no motores.

TUHARSS Del inglés Tottori University Hallucination Rating Scale

UPDRS Del inglés Unified Parkinson's Disease Rating Scale, escala unificada de la enfermedad de Parkinson

UK PDSBB Del inglés United Kingdom Parkinson Disease Society Brain Bank, Criterios Diagnóstico del Banco de Cerebros de la Sociedad de la EP del Reino Unido.

WOQ-9 Del inglés Wearing-off Questionnaire, Cuestionario de fin de dosis.

QHOQOL Del inglés The World Health Organization Quality of Life, calidad de vida de la Organización Mundial de la Salud.

INTRODUCCIÓN

2. INTRODUCCIÓN

Referencia histórica de la enfermedad de Parkinson

El diagnóstico clínico y descriptivo de la enfermedad de Parkinson (EP) se realizó en 1817 por James Parkinson en su obra titulada “*An Essay of the shaking palsy*” publicada como una monografía (Parkinson, 1817) en Londres y cuyo artículo completo se publicó íntegramente en 2002 (Neuropsychiatry Clinical Neuroscience, 2002). James Parkinson describió por primera vez a 6 pacientes con temblor de reposo, rigidez y alteración de los reflejos posturales que él atribuyó a una lesión en la región cervical de la *medulla oblongata (bulbo raquídeo)*. Más tarde Jean-Martin Charcot identificó los síntomas cardinales motores de la enfermedad (temblor de reposo, rigidez, bradicinesia, alteración de los reflejos posturales) asignando el nombre de EP a este síndrome que hasta entonces era llamado parálisis agitante (Charcot, 1877). Charcot diferenció dos subtipos, tremórico y rígido-acinético describiendo la existencia de dolor y de disautonomía apareciendo nuevamente la descripción de síntomas no motores en la EP (Goetz, 1986; Goetz, 1987).

En el siglo XIX la aportación de anatomistas como Charles Bell (Bell et al, 1868), Theodor Meynert (Meynert, 1868) y Ludwing Edinger (Edinger, 1899) permitió establecer correlatos entre distintas áreas anatomofuncionales de los ganglios basales y las conexiones entre ellos. La primera sugerencia de implicación de la sustancia negra en la EP apareció en la descripción de Blocq y Marinesco que publican un caso de temblor parkinsoniano en un paciente con tumor en la sustancia negra (Blocq y Marinesco, 1893). En 1912, Lewy (Lewy, 1912) describió el substrato anatomopatológico más importante de la EP, los cuerpos de Lewy, aunque las lesiones de la *pars compacta* no fueron descritas hasta 1919 en París por Tretiakoff (Tretiakoff, 1919) en su tesis doctoral y, más tarde, por Greenfield y Bosanquet en 1953 (Greenfield y Bosanquet, 1953) quienes además describieron diferentes lesiones troncoencefálicas.

En 1957 se describió la presencia de dopamina en el cerebro de los mamíferos (Montagu et al, 1957; Weil-Malherbe et al, 1957). Ese mismo año se demostró que la reserpina es un potente inductor de la depleción de dopamina en el estriado, y que la administración de levodopa parenteral puede revertir la acinesia de reserpina provocada en conejos (Carlsson et al, 1957). En 1967, Hoehn y Yahr estadiifican la enfermedad utilizándose desde entonces la escala que lleva sus nombres (Hoehn et al, 1967) (Anexo I) aunque posteriormente fue modificada (Fahn et al, 1987) (Anexo II). Desde el punto de vista bioquímico, fue en la década de 1960, gracias a los

descubrimientos de Ehringer y Hornykiewicz (Ehringer y Hornykiewicz, 1960) que demostraron que existía una grave pérdida de dopamina en el estriado de los pacientes con EP. Asimismo, se dió lugar a la administración de levodopa, precursor de la dopamina, revolucionando así el tratamiento de la enfermedad para siempre. En 1961, Oleh Hornykiewicz contactó con Walther Wirkmayer con el objeto de emplear L-dopa parenteral en pacientes con EP (Hornykiewicz, 1970) con resultados que duraban horas pero con importantes náuseas/vómitos. En 1967, Cotzias realizó un ensayo controlado con placebo, empleando altas dosis orales de D-L Dopa ya que la L-dopa era demasiado cara, Cotzias objetivó una respuesta positiva en 10 de los 16 pacientes tratados con D-L Dopa (Cotzias et al, 1967). Posteriormente Melvin Yahr (Yahr et al, 1969), empleó L-Dopa (sin D-Dopa) controlada con placebo en 60 pacientes con parkinsonismo y a las 2 semanas, 49 de ellos respondieron al tratamiento pero con importantes efectos secundarios como náuseas/vómitos, hipotensión ortostática y discinesias. Para suplir estos efectos adversos tanto Buckard y su equipo como Pfister y su equipo (Sneider, 1985) añadieron la benserazida y la carbidopa, dos inhibidores de la L-dopa descarboxilasa periférica que hacían desaparecer frecuentemente los efectos adversos indeseables de la L-dopa. En definitiva los pioneros en la investigación de la L-dopa para la EP han sido Arvid Carlsson, Oleh Hornykiewicz, George Cotzias y Melvin Yahr (Lees et al, 2015).

Más tarde de forma casual se descubrió el efecto parkinsonizante de la toxina M.P.T.P. (Langston et al, 1983) permitiendo iniciar la experimentación con modelos parkinsonianos en primates, con fármacos dopaminérgicos y mejorando nuestra comprensión de la fisiopatología de la enfermedad.

En 1992 y basándose en el estudio de pacientes diagnosticados clínicamente de EP y haciendo posteriormente un correlato anatomopatológico, Hughes y colaboradores mejoran la capacidad de acierto diagnóstico con enfermedades similares como la Enfermedad de Alzheimer, Parálisis Supra nuclear Progresiva (PSP), Atrofia Multisistémica (AMS) o enfermedad vascular de los ganglios basales. Se establecieron los Criterios Diagnóstico del Banco de Cerebros de la Sociedad de la EP del Reino Unido (UK PDSBB) donde el diagnóstico de la EP se basaría en bradicinesia y al menos uno de los siguientes síntomas, rigidez muscular, temblor en reposo de 4–6 Hz o inestabilidad postural no causada por disfunción visual primaria, vestibular, cerebelar o propioceptiva (Hughes et al, 1992).

En 1999 se establecen otros criterios similares (Temblor en reposo, bradicinesia, rigidez y comienzo asimétrico) estableciendo el diagnóstico como posible, probable o de certeza, este último cuando tiene confirmación histopatológica (Gelb et al, 1999).

En 1997 se descubre la α -sinucleína como determinante de la patología de enfermedad (Polymeropoulos et al, 1997) y su existencia en los cuerpos de Lewy (Spillantini et al, 1997).

El matrimonio Braak (Braak et al, 2003) establecieron la localización de los depósitos de α -sinucleína tanto en el sistema nervioso central como periférico y vegetativo presentando la teoría de neurodegeneración ascendente caudorostral. En 2011 se ha revisado exhaustivamente la relación entre los depósitos de α -sinucleína y los trastornos no motores (TNM) (Jellinger et al, 2011) encontrándose depósitos de la misma en el núcleo motor dorsal del vago, bulbo olfatorio, locus coeruleus, núcleo dorsal del rafe, sistemas dopaminérgicos mesocorticolímbico, sistemas colinérgicos (núcleo basal de Meynert, núcleo pedúnculo pontino, núcleo subcoeruleus), núcleo de Edinger-Wepthal, sistema límbico (amígdala e hipocampo), áreas neocorticales asociativas (frontales y parietales) o áreas corticales premotoras.

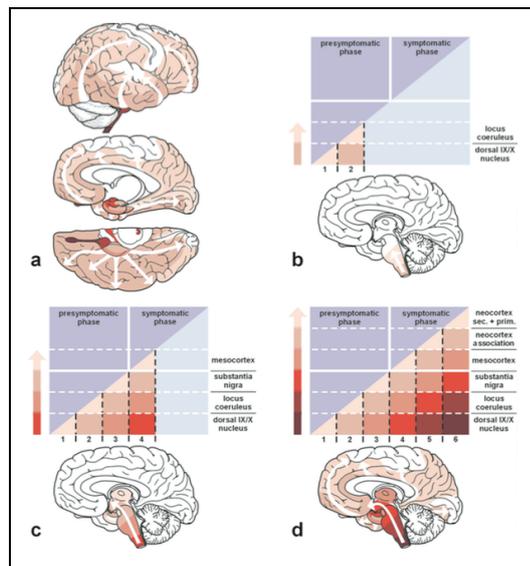


Figura 1: Estadios evolutivos propuestos por Braak (extraído de Braak et al, 2002)

Manifestaciones no motoras

Hoy día se considera que la EP presenta trastornos motores (TM) (temblor, rigidez, bradicinesia, inestabilidad postural y *freezing*/congelación de la marcha) (Gelb et al, 1999) y TNM. Los TNM pueden ser alteraciones neuropsiquiátricas, trastornos del sueño, trastornos autonómicos (urinarios, sexuales y gastrointestinales entre otros), sensoriales, visuales, cutáneos, fatiga y otros (Merello, 2008) o alucinaciones olfativas (fantasmias) según se observan en la tabla 1 (Merello, 2009; Herrero, 2009).

Trastornos autonómicos	Síntomas neuropsiquiátricos
Urinarios Urgencia Nicturia Incremento de frecuencia Disfunción sexual Impotencia Hipersexualidad Hipotensión ortostática Transpiración inadecuada	Depresión Apatía Ansiedad/Ataques de pánico Anhedonia Trastorno atencional Alucinaciones (Fantasmias...) Delirios Demencia Trastorno obsesivo
Gastrointestinales	Trastorno del sueño
Sialorrea Disfagia Náuseas/vómitos Reflujo gastroesofágico Estreñimiento Tenesmo rectal Incontinencia fecal Pérdida de peso	Piernas inquietas Movimientos periódicos Trastorno de conducta del sueño REM Exceso de somnolencia diurna Insomnio Alteraciones del ciclo circadiano Síndrome de apnea del sueño
Trastornos sensoriales	Trastornos visuales
Dolor Parestesias Acatisia Hiposmia Ageusia Dolor en distribución en percha	Diplopía Visión borrosa
	Trastornos cutáneos
	Seborrea Dermatitis seborreica
	Otros
	Fatiga

Tabla 1: TNM más frecuentes. Modificado de Merello, 2009 y Herrero, 2009

Identificación de los TNM

Las implicaciones de no detectar los TNM se traduce en empeoramiento de la calidad de vida de los pacientes (Müller et al, 1997). Así no solo deben tratarse las manifestaciones motoras sino también, diagnosticarse y tratarse precozmente, las manifestaciones autonómicas (sialorrea, seborrea, cardiovasculares, digestivos y de la

motilidad intestinal), las alteraciones del sueño y las alteraciones psíquicas fundamentalmente la depresión, la demencia y la psicosis.

En un estudio realizado en Estados Unidos con 101 pacientes con EP a quienes se les aplicaron diferentes escalas de valoración por un lado mientras los pacientes esperaban en la sala de espera y se compararon los resultados con el diagnóstico posterior del neurólogo que desconocía los resultados previos del test realizado. Mientras que los test encontraban que un 44% padecían depresión, 39% ansiedad, 42% fatiga y 43% alteraciones del sueño el neurólogo detectaba depresión en un 21% de pacientes, 19% ansiedad, 14% fatiga y 39% alteraciones del sueño, es decir que se producía un infradiagnóstico de los síntomas estudiados y donde la precisión de diagnóstico de los neurólogos respecto a las escalas utilizadas para ello fue de 35% para la depresión, el 42% para la ansiedad, el 25% para la fatiga y el 60% de las alteraciones del sueño. Este estudio demuestra que durante la visita del paciente, el neurólogo falla en detectar la presencia de depresión, ansiedad y fatiga en más de la mitad de las ocasiones y en el reconocimiento de las alteraciones del sueño en un 40% (Shulman et al, 2002) (**tabla 2**).

	Con utilización de test	Identificación por el neurólogo	Precisión diagnóstica del neurólogo
Depresión	44%	21%	35%
Ansiedad	39%	19%	42%
Fatiga	42%	14%	25%
Alteraciones del sueño	43%	39%	60%

Tabla 2: Comparativa entre el diagnóstico cuando se utilizan test de detección y cuando se analiza la anamnesis del neurólogo así como la precisión diagnóstica (Shulman et al, 2002).

Un estudio multicéntrico publicado en 2006 (Chaudhuri et al, 2006) mostró que los TNM de la EP no son bien conocidos en la práctica clínica, ya sea en atención primaria o especializada. Este estudio indicaba que no existía ningún instrumento (cuestionario o escala) que permitiera la evaluación completa de los TNM en la EP, tanto para la identificación de problemas como para la medición de los resultados. En este contexto, un grupo multidisciplinario de expertos, incluidos representantes de pacientes, desarrollaron un cuestionario de detección del TNM que comprendía 30 ítems. Aunque no proporcionaba una puntuación global de la discapacidad y no era un instrumento de puntuación o calificación se ha convertido en una herramienta de evaluación diseñada para llamar la atención sobre la presencia de estos TNM. Los resultados de un estudio piloto internacional sobre evaluación de la viabilidad, validez y aceptabilidad de un cuestionario de síntomas no motores de la EP (NMSQuest por

sus siglas en inglés) (123 pacientes con EP y 96 controles) determinó que los TNM eran significativamente más prevalentes en la EP en comparación con los controles (TNM EP, mediana = 9.0, con una media = 9.5 vs TNM controles, mediana = 5.5, con una media = 4.0). En la EP, los TNM eran significativamente más prevalentes en todos los estadios de la enfermedad y el número de síntomas se correlacionaba significativamente con el avance de la enfermedad y la duración de la misma. Además, con frecuencia, problemas como diplopía, sialorrea, apatía, problemas del gusto y el olfato nunca se habían relacionado con la EP. Basándose en este estudio se realizó otro estudio con 242 pacientes con EP sin demencia con una duración de la enfermedad de 8 ± 5.8 años (rango 1-28 años). Previamente a ser vistos por el médico rellenaban con ayuda de un cuidador, el NMSQuest sobre síntomas no motores observados en mes precedente y posteriormente se analizaban aquellos síntomas que eran referidos espontáneamente al médico. Se observó que los TNM mas frecuentemente no declarados al médico por los propios pacientes eran: delirios donde hasta un 65.2% de los pacientes que lo presentaban no lo comunicaban, el 52.4% de los pacientes con exceso de sueño diurno no lo comentaban al médico y lo mismo ocurría con los sueños intensos y vívidos que no se reportaban en el 52.4% de los casos que lo padecían y los mareos en un 50% de ocasiones. Otros TNM como el estreñimiento (presente según el NMSQuest en un 47.5% de los pacientes) no eran declarados por el 46.1% de los que lo padecían, el insomnio (presente en un 47.3% de los pacientes) no era declarado por el 43.9% de los que lo presentaban no lo declaraban al médico. Lo mismo ocurre con la ansiedad/depresión presente en un 41.7% de casos pero no declarado espontáneamente por el 39.6%. Otros como la pérdida de interés no se declaraba en un 42.7% o la nicturia en un 43.9%. No se preguntaron datos sobre la fatiga. Aquellos pacientes que declaraban los TNM eran correcta y satisfactoriamente tratados (Chaudhuri et al, 2010).

El no reconocimiento de los distintos TNM y por tanto su falta de tratamiento empeora la calidad de vida de los paciente con EP incluso mas que lo que lo hace las manifestaciones motoras clásicas de la enfermedad (Wolters, 2009) y los pacientes pueden visitar a una gran variedad de profesionales médicos pero los TNM permanecen olvidados, no son preguntados o incluso se desconocen que puedan ser debidos a la EP (Weerkamp et al, 2012). El desarrollo del NMSQuest con 30 items intenta de manera rápida y eficaz detectar los TNM que están infradiagnosticados (Romenets et al, 2012).

No solo es importante identificar los síntomas sino atribuirlos a la enfermedad porque aunque muchos de estos TNM tienen un tratamiento similar a la población

general no siempre es así y determinados medicamentos pueden ser contraproducentes para los pacientes con EP (Salat-Foix et al, 2012) sobretodo fármacos antidopaminérgicos como la clorpromazina y metoclopramida utilizados para el hipo y las nauseas, además de que ambos síntomas pueden aparecer en los pacientes con EP secundarios del efecto de fármacos antiparkinsonianos aunque se está postulando que el hipo incluso podría ser un TNM de la EP puesto que parece mas frecuente en este grupo de pacientes independientemente del tratamiento que estén llevando (Miwa et al, 2009).

Frecuencia de los TNM

Ya en 1817 James Parkinson hizo referencia a algunos de los TNM de la enfermedad, concretamente la existencia de un exceso de saliva que llegaba a salir fuera de la boca (sialorrea) incluso salida de comida parcialmente digerida, lo cual podría sugerir cierto grado de disfagia y además se describió la existencia de alteraciones del sueño. Charcot también ya de forma temprana describió la existencia de trastornos no motores en la EP, concretamente la existencia de alteraciones autonómicas (Goetz, 1986: Goetz, 1987).

Según dos recientes estudios (Martínez-Martín et al, 2007; Verbaan et al, 2007) el más frecuente TNM es la nicturia (62% si se utiliza la escala NMS-Quest y 87% si utilizamos la SCOPA-Autonómico (SCOPA-Aut) siendo el menos frecuente la incontinencia fecal que ronda el 8-11% dependiendo si utilizamos en NMS-Questionnaire o el SCOPA-Aut, respectivamente. Sin embargo teniendo en cuenta que las alteraciones mas importantes (estreñimiento, urgencia miccional, tristeza, ansiedad e insomnio) representan el 50% de los pacientes (Martínez-Martín et al, 2007) varían en función del estadio en el que se encuentre la EP. Además hay que tener en cuenta que muchos TNM de la EP pueden verse agravados por los propios medicamentos antiparkinsonianos debiendo hacerse un diagnostico diferencial con aquellos trastornos que tienen que ver más con los efectos secundarios de fármacos que con la propia enfermedad. En la mayoría de los casos puede ser difícil hacer una separación debido a la similitud existente entre muchos efectos secundarios de fármacos y los propios TNM de la EP.

El estudio PRIAMO (Barone et al, 2009) realizado en 55 centros italianos con 1.072 pacientes con EP para analizar la prevalencia de los síntomas no motores y su relación con el deterioro cognitivo y la calidad de vida detectó que el 98.6% de los pacientes tenían síntomas no motores siendo el más común la fatiga (58%), seguidos

de ansiedad (56%), dolor de piernas (38%), insomnio (37%), urgencia miccional y nicturia (35%) entre otros. El número medio de síntomas no motores por pacientes era de 7.8 (rango 0-32) siendo el dominio psiquiátrico en mas frecuente (67%). La frecuencia de estos síntomas no motores se incrementaban con la duración de la enfermedad y severidad. Adicionalmente, los pacientes con deterioro cognitivo presentaban más frecuentemente apatía, déficit de atención/memoria y síntomas psiquiátricos, siendo la apatía el síntoma asociado con peor puntuación en la escala PDQ-39 (Parkinson's Disease Questionnaire de 39 items en inglés, Cuestionario de la enfermedad de Parkinson de 39 preguntas). También la fatiga, la alteración de atención/memoria y los síntomas psiquiátricos tenían un impacto negativo en la calidad de vida en la escala PDQ-39.

Un estudio realizado en Flanders (Bélgica) a 215 pacientes con EP a los que se les pasó la NMSQuest (Crosiers et al, 2012) se observó que tuvieron una media de 8 TNM por paciente siendo los más frecuentes la incontinencia urinaria (59.2%), nicturia (56.9%), insomnio (45.8%), problemas de atención (45.5%) y ortostatismo (41.2%). A mayor estadio evolutivo según la Escala de Hoehn y Yahr (escala H&Y) y a más años de evolución de la enfermedad mayor era el número de TNM. Por otro lado, los pacientes jóvenes (menos de 50 años) tenían menos TNM pero eran más frecuentes los dolores inexplicables y la hiperhidrosis.

Para comparar la frecuencia de ciertos TNM en los pacientes con EP respecto a los controles se realizó un estudio (Khoo et al, 2013) en 156 pacientes con EP precoz (edad media de 66.6 años) con una duración media de la enfermedad de 4.4 años (57.8% en estadio 2 de H&Y) y 99 pacientes controles sanos a los que se pasa la NMSQuest, además de la *Movement Disorders Society-revised Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (MDS-UPDRS), la *H&Y*, la *Geriatric Depression Scale* (GDS), el *Mini-Mental State Examination* (MMSE) y el *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA), observó que el 56% de los pacientes con EP tenían sialorrea (6.1% en los controles), 46.5% incontinencia urinaria (19.2% en los controles), 44.7% hiposmia (10.1% en los controles), 42.8% ansiedad (10.1% en los controles), 42.1% estreñimiento (7.1% en los controles), dolor 37.7% (3% en los controles), 37.1% bajo estado de ánimo (10.1% en los controles), 37.1% exceso de sueño diurno (18.2% en los controles), 33.3% síntomas ortostáticos (11.1% en los controles), 30.2% sueños vívidos (5.1% en los controles), 27.7% pérdida de interés/apatía (3% en los controles), 27.7% SPI (11.1% en los controles), 17.6% insomnio (13.1% en los controles), 10.1% hiperhidrosis (6.1% en los controles) entre otros pero no se hacía referencia a la fatiga. Los pacientes tenían una media de 8.4 TNM comparados con los 2.8 de los controles (**tabla 3**).

	Enfermedad de Parkinson	Sujetos control
Sialorrea	56%	6.1%
Incontencia urinaria	46.5%	19.2%
Hiposmia	44.7%	10.1%
Ansiedad	42.8%	10.1%
Estreñimiento	42.1%	7.1%
Dolor	37.7%	3%
Bajo estado de ánimo	37.1%	10.1%
Exceso de sueño diurno	37.1%	18.2%
Síntomas ortostáticos	33.3%	11.1%
Sueños vívidos	30.2%	5.1%
Pérdida de interés/apatía	27.7%	3%
Síndrome de piernas inquietas	27.7%	11.1%
Insomnio	17.6%	13.1%
Hiperhidrosis	10.1%	6.1%

Tabla 3: Comparación entre los TNM en pacientes con EP y controles (Khoo et al, 2013).

¿Por qué se producen los TNM de la EP?

Desde el punto de vista neuropatológico además de las lesiones en la *pars compacta* de la sustancia negra que determinan un descenso de la liberación de dopamina en el estriado, ya desde hace tiempo se conocen lesiones extranigricas con afectación no solo de las vías dopaminérgicas sino de otras vías como la serotoninérgica (núcleo dorsal del rafe), la noradrenérgica (locus coeruleus) y la acetilcolinérgica (núcleo basal de Meynert, núcleo pedúnculo-pontino, núcleo subcoeruleus). También estarían afectados otros núcleos o sistemas como el sistema dopaminérgico mesocorticolímbico (la amígdala, el hipocampo), el núcleo de Edinger-Westphal y las áreas neocorticales sobretodo frontoparietales (Torta et al, 2008). Éstas alteraciones tienen relación, no solo con alguno de los síntomas motores (las alteraciones posturales y de la marcha) sino también con manifestaciones no motoras e incluso con manifestaciones premotoras de la EP que se pueden adelantar décadas a las manifestaciones motoras (Braak et al, 2003). La existencia de depósitos de α -sinucleína se observa en distintas zonas anatómicas pero es inicialmente en el sistema nervioso vegetativo tanto periférico (neuronas pre y post-ganglionares de los plexos simpáticos y parasimpáticos) como central (núcleos autonómicos de troncoencéfalo e hipotálamo) donde se localizan y por tanto dichos trastornos pueden ser los primeros en aparecer. Se piensa que las estructuras del sistema nervioso autónomo periférico se alteran en fases muy precoces de la enfermedad (Braak et al, 2007). Según los estudios post-mortem sistema anatómico implicado se pueden clasificar en 6 estadios con una progresión caudo-rostral ascendente que se puede clasificar (**tabla 4**):

Estadio 1: se afectaría el bulbo olfatorio, el núcleo olfatorio anterior, iniciándose el depósito de α -sinucleína en forma de cuerpos y neuritas de Lewy. Sus manifestaciones clínicas serían la hiposmia. Si existe afectación del núcleo dorsal del vago e incluso de los propios plexos mientéricos afectándose del sistema nervioso vegetativo aparece el estreñimiento.

Estadio 2: se afectarían el complejo del locus coeruleus y subcoeruleus, el núcleo pedúnculo pontino y el núcleo gigantocelular entre otros dando lugar a la afectación de los núcleos generadores del sueño y sus conexiones directas e indirectas (Iranzo et al, 2009) con aparición sobretodo de alteración de conducta del sueño REM incluso décadas antes de las manifestaciones motoras clásicas de la enfermedad, y antes de la afectación de la sustancia negra.

Estadio 3: correspondería con la afectación añadida de la sustancia negra dando lugar a la aparición en mayor o menor medida de los síntomas motores típicos de la EP como la bradicinesia y rigidez marcando el inicio de la fase motora de la enfermedad, la EP clásica. El origen anatómico del temblor no se sabe con certeza.

Estadios 4 a 6: según estudios de los últimos años, son las lesiones tipo Lewy (acúmulos intraneuronales e intraneuríticos de α -sinucleína) (Mikolaenko et al, 2005; Aarsland et al, 2005) las que pueden seguir extendiéndose y afectar a las regiones límbicas y corticales dando lugar a la existencia de demencia asociada a la EP. Sin embargo su sustrato continúa siendo tema de controversia y debate (Farlow et al, 2008) porque la existencia de lesiones tipo Lewy en la región neocortical no siempre se corresponde con demencia (Colosimo et al, 2003).

Adicionalmente en varios estudios se ha observado la existencia de lesiones tipo Alzheimer (sobretodo de placas de β -amiloide) en pacientes con EP acelerado por el envejecimiento (Kraybill et al, 2005; Lasley et al, 2008; Kalaitzakis et al, 2008). También existe controversia en cuanto a los propios estadios propuestos por Braak y colaboradores porque no todos los pacientes con EP progresan de la misma forma u orden ni presentan los mismos síntomas como se observó en un estudio donde solo el 63% de los pacientes seguían la distribución propuesta por Braak (Kalaitzakis et al, 2008) ya que incluso se han propuesto vías de entrada olfatorio-amigdalina para la aparición de los cuerpos de Lewy (Saito Y et al, 2012) pero, al menos, suponen un buen ejemplo de afectación no dopaminérgica en la EP y un buen punto de partida para el estudio de los TNM (Herrero, 2009).

ESTADIOS	HALLAZGOS ANATOMOPATOLOGICOS	SÍNTOMAS
Estadio 0	Nervios y ganglios autonómicos periféricos.	Asintomático.
Estadio 1	Bulbo (núcleo dorsal del vago) y núcleos y bulbo olfatorios.	Estreñimiento, alteraciones autonómicas (disfunción urinaria...), hiposmia.
Estadio 2	Protuberancia (núcleo ceruleus, subcoeruleus, gigantocelular, posterior del rafe). Resto del sistema nervioso vegetativo central y periférico.	Alteración de conducta del sueño REM, depresión.
Estadio 3	Pars compacta de la sustancia negra, amígdala, núcleo pedunculopontino	Temblor de reposo, bradicinesia, rigidez, alteración de la marcha.
Estadio 4	Mesocortex, Prosencéfalo basal (núcleo basal de Meynert), tálamo, cortex entorrinal.	Disfunción cognitiva (trastornos compulsivo, hipersexualidad, alteración de la memoria y de la emoción.
Estadio 5	Neocortex de asociación y prefrontal. Áreas viscerosensoriales y visceromotoras.	Mayor disfunción cognitiva. Aumento de caídas, afectación de la tensión arterial, frecuencia cardíaca, motilidad intestinal. Afectación del gusto.
Estadio 6	Neocortex motor y sensitivo primario y secundario.	Demencia.

Tabla 4: Modificado de estadios evolutivos de la EP propuestos por Braak (Braak et al, 2003; Morales-Briceño et al, 2011).

Desde el año 2000 se está dando importancia a los TNM ya que pueden repercutir de forma decisiva en la calidad de vida de los pacientes con EP e incluso en su familiares/cuidadores. La EP se asocia a los síntomas típicos de temblor, bradicinesia y rigidez, y ocasionalmente ni el médico de atención primaria ni el neurólogo, ya sea generalista o especialista en trastornos del movimiento aprecian el valor que tiene el diagnóstico y tratamiento de los TNM en unas ocasiones debido al desconocimiento de su existencia y en otras ocasiones por la escasa importancia que le dan. Si esto es así habría que imaginarse lo difícil que puede ser para un paciente con EP (o sus familiares) darse cuenta de que la depresión, la fatiga, el estreñimiento o la alteración del sueño que presenta se deban a la propia enfermedad, circunstancia que da lugar a que muchas veces ni se refieran dichos síntomas a su médico si no son preguntados. Estos síntomas, mas frecuentes en estados avanzados son muy invalidantes, infradiagnosticados y, por tanto, insuficientemente tratados. Ello determina un coste elevado no solo sobre la calidad de vida sino sobre el sistema sociofamiliar y el sistema económico. Los TNM suelen aparecer en la fase premotora de la EP (Wolters et al, 2006; Wolters, 2009) existiendo evidencia de ello para el estreñimiento, hiposmia y trastorno de conducta del sueño REM (Merello, 2009). Por ello, sería muy interesante adelantar su diagnóstico con el fin de tratamientos precoces de la enfermedad y de cara al futuro incluso con su diagnóstico evitar retrasar la aparición de la fase motora de la EP, cuando se disponga de un tratamiento modificador capaz de frenar el proceso neurodegenerativo.

Evaluación de los TNM (tabla 5):

El correcto diagnóstico y tratamiento de los TNM requiere métodos de evaluación eficaces. Para la valoración de los TNM se pueden utilizar instrumentos unificados o generales y escalas de evaluación específicos (Rodríguez Blázquez et al, 2009).

	ABREV.	ANEXO
Instrumentos unificados o generales		
<i>Wearing-off Questionnaire</i>	WOQ-9	III
<i>Non-Motor Symptoms Questionnaire</i>	NMSQ	IV
<i>Non-Motor Symptoms Scale</i>	NMSS	V
UPDRS parte 1		VI
MMSE de Folstein		VII
MDS-UPDRS		VIII
Escalas de evaluación para trastornos no motores específicos		
Deterioro Cognitivo		
<i>Mattis Dementia Rating Scale</i>	DRS	
<i>Montreal Cognitive Assesment (Spanish version)</i>	MoCA	XLIII
<i>Addenbrooke's Cognitive Examination</i>	ACE	XLIV
<i>Mini-Mental Parkinson</i>	MMP	
<i>Scales for Outcomes in Parkinson's Disease-cognition (Spanish version)</i>	SCOPA-Cog	XLV
<i>Parkinson's Disease-Cognitive Rating Scale</i>	PD-CRS	XLVI
Depresión		
<i>Hamilton Depression Scale de 21 y 17 items</i>	Ham-D	IX-A y IX-B
<i>Beck Depression Inventory</i>	BDI	X
<i>Montgomery-Asberg Depression Rating Scale</i>	MADRS	XI
<i>Geriatric Depression Scale</i>	GDS-30	XII
<i>Zung Self-Rating Depression Scale</i>	SDS	XIII
<i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i>	HADS	XIV
Ansiedad		
<i>Hamilton Anxiety Rating Scale</i>	HARS	LXI
<i>Zung Self-Rating Anxiety Scale</i>	SAS	XLVII
<i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i>	HADS	
<i>Beck Anxiety Inventory</i>	BAI	XLVIII
ítem 5 del <i>Neuropsychiatric Inventory de Cummings</i>		
<i>Parkinson Anxiety Scale</i>	PAS	
Apatía		
<i>Apathy Evaluation Scale</i>	AES	L
<i>Lille Apathy Rating Scale</i>	LARS	LI
<i>Apathy Inventory</i>	IA	LII
ítem 7 del <i>Neuropsychiatric Inventory de Cummings</i>		
ítem 4 (motivación/iniciativa) de la UPDRS		
Anhedonia		
<i>Snaith-Hamilton Pleasure Scale</i>	SHAPS	LIII
<i>Chapman Scales for Physical and Social Anhedonia</i>		
Síntomas psicóticos		
<i>Parkinson Psychiatric Rating Scale</i>	PPRS	
<i>SCOPA-Psychiatric Complications (Spanish version)</i>	SCOPA-PC	LIV
<i>Parkinson Psychosis Questionnaire</i>	PPQ	
<i>Tottori University Hallucination Rating Scale</i>	TUHARSS	
<i>Ardouin Scale of Behavior in Parkinson's Disease</i>		
Trastornos del sueño		
<i>Pittsburgh Sleep Quality Index</i>	PSQI	XV
<i>Epworth Sleepiness Scale</i>	ESS	XVI
<i>Parkinson's Disease Sleep Scale</i>	PDSS	XVII
<i>Parkinson's Disease Sleep Scale-2</i>	PDSS-2	XVIII
<i>SCOPA-sueño</i>	SCOPA-S	
<i>REM Behavior Disorder Screening Questionnaire</i>	RBDSQ	XX

Fatiga		
<i>Parkinson Fatigue Scale</i>	PFS-16	XXII
<i>Fatigue Impact Scale for Daily Use</i>	D-FIS	XXIII
<i>Functional, Assesment of Chronic Illness Therapy-Fatigue Scale</i>	FACIT-F	XXV
<i>Fatigue Severity Scale</i>	FSS	XXVI
<i>Fatigue Assessment Instrument</i>	FAI	
<i>Rhoten Fatigue Scale</i>	RFS	
<i>Fatigue Scale</i>	FS	XXIV
<i>Fatigue Symptom Inventory</i>	FSI	LIX
<i>Multidimensional Fatigue Inventory</i>	MFI	XXVII
Síntomas autonómicos		
<i>SCOPA-autonómica</i>	SCOPA-Aut	XXVIII
<i>Sialorrhea Clinical Scale for Parkinson Disease</i>	SCS-PD	
<i>Drooling Severity and Frequency Scale</i>	DSFS	
<i>Drooling Rating Scale</i>		
<i>Swallowing Disturbance Questionnaire</i>	SDQ	
<i>Questionnaire on Pelvic Organ Functions</i>		
<i>Overactive Bladder Questionnaire</i>	OAB-q	
<i>Cleveland Constipation Score</i>	CCS	XXIX
<i>Neurogenic Bowel Dysfunction Score</i>	NBD	XXX
Dolor		
<i>Brief Pain Inventory</i>	BPI	LV
<i>McGill Pain Questionnaire</i>	MPQ	
<i>Short-form McGill Pain Questionnaire</i>	SF-MPQ	
<i>Escala Descriptiva Simple</i>	EDS	LVI
<i>Escala de valoración verbal</i>		LVII
<i>Escala Visual Analógica</i>	EVA	LVIII
Calidad de vida		
<i>Sickness Impact Profile (Spanish version)</i>	SIP	XXXI
<i>Cuestionario de salud SF-36 (Spanish version)</i>	SF-36	XXXII
<i>Perfil de salud de Nottingham (Spanish version)</i>	NHP	XXXIII
<i>EuroQol-5D (Spanish version)</i>	EuroQol-5D	XXXIV
<i>Parkinson's Disease Questionnaire de 36 ítems (English version)</i>	PDQ-39	XXXV
<i>Parkinson's Disease Questionnaire de 36 ítems (Spanish version)</i>	PDQ-39	XXXVI
<i>Parkinson's Disease Questionnaire de 8 ítems</i>	PDQ-8	XXXVII
<i>Parkinson's Disease Quality of Life questionnaire</i>	PDQL	XXXVIII
<i>Parkinson's Impact Scale</i>	PIMS	XXXIX
<i>SCOPA-Psicosocial (Spanish version)</i>	SCOPA-Ps	XL
<i>Parkinson's disease quality of life scale</i>	PDQUALIF	XLI
<i>Belastungsfragebogen parkinsons kurzversion (English version)</i>	BELA-p-k	XLII
<i>UPDRS item 8</i>	UPDRS-8	LX

Tabla 5. Escalas más frecuentes de valoración de los TNM en la EP.

Instrumentos unificados o generales:

La *Wearing-off Questionnaire* (WOQ-9) (Stacy et al, 2006) (Anexo III) valora aquellos síntomas que mejoran tras la toma de la medicación y, entre ellas, se encuentran varios síntomas no motores como la ansiedad, alteraciones de la transpiración, cambios de humor, ataques de pánico y el dolor que aparecerían mas específicamente durante la fase off de la enfermedad.

La NMSQ (Chaudhuri et al, 2006) (Anexo IV) es autoadministrado y es capaz se evaluar 30 síntomas (9 dominios) no motores de forma sencilla y rápida (respuesta si/no) siendo una herramienta rápida de cribado para estudios epidemiológicos (Martínez Martín et al, 2007) pero no es capaz de evaluar el grado de afectación de

dichos síntomas y, por tanto, no es válido como herramienta de monitorización del tratamiento, aunque pueden ser diagnósticas y por tanto tratados síntomas tan graves, frecuentes e invalidantes como la fatiga y los trastornos del sueño (Pérez-Lloret et al, 2008).

El NMSS (*Non-Motor Symptoms Scale*) (Chaudhuri et al, 2007) (Anexo V) desarrollada por el Grupo de Síntomas no Motores en la EP (*Parkinson disease non motor Group*, PDNMG.) esta compuesto por 30 ítems que sí evalúan frecuencia e intensidad de los síntomas (0-12 puntos por ítems) agrupados en 9 dominios y debe ser utilizado por un clínico experimentado.

También se han validado los ítems de la parte 1 de la UPDRS (*Unified Parkinson's Disease Rating Scale*, escala unificada de la Enfermedad de Parkinson) (Anexo VI) que incluyan estado mental, comportamiento y estado anímico para evaluar la capacidad de detectar demencia, psicosis, depresión y apatía (Starkstein et al, 2007) observándose que es un buen instrumento de screening para detectar depresión y apatía, tiene una buena sensibilidad para detectar demencia cuando se utiliza junto al MMSE de Folstein (Folstein et al, 1975) (Anexo VII) pero poca sensibilidad para detectar psicosis.

Aunque la clásica UPDRS es la más utilizada para evaluar las manifestaciones de la EP, está pobremente capacitada para detectar los TNM y, por ello, se perfeccionó con una versión revisada MDS-UPDRS (*Movement Disorder Society-Sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale*) (Goetz et al, 2008) (Anexo VIII) con cuatro partes (alteraciones no motoras de la vida diaria, alteraciones motoras de la vida diaria, examen motor y complicaciones motoras). La parte 1 de síntomas no motores, incluye 5 ítems nuevos (ansiedad, síndrome de disregulación dopaminérgica, problemas urinarios, estreñimiento y fatiga). Esta escala define 13 ítems e incluyen alteraciones cognitivas, alucinaciones/psicosis, depresión, apatía, problemas del sueño nocturno, somnolencia diurna, mareo al incorporarse y dolor/otras sensaciones. Se evalúan de 0 (normal) a 4 (grave). Recientemente se ha visto que la parte 1 de la MDS-UPDRS tiene una fuerte relación con las anteriores escalas validadas para los TNM como la NMSS, mostrando una buena consistencia interna y validez (Gallagher et al, 2012).

Escalas específicas de evaluación de TNM (Rodríguez Blázquez, 2009):

1) Deterioro Cognitivo: para la valoración de posible deterioro cognitivo global se puede utilizar el MMSE (Folstein et al, 1975; Kaszás et al, 2012) como escala de cribaje pero

teniendo en cuenta que no se diseñó para el deterioro cognitivo asociado a la EP y que es poco sensible. La escala está validada en español con el nombre de miniexamen cognoscitivo (MEC) (Lobo et al, 1999). De forma más específica para el examen de las alteraciones cognitivas en los pacientes con EP se ha utilizado el *Mattis Dementia Rating Scale* (DRS) (Gardner et al, 1981; Kaszás et al, 2012) y el MoCA de diez minutos de duración (Nasreddine et al, 2005; Dalrymple-Alford et al, 2010) con una versión en español (Anexo XLIII). Otro test utilizado ha sido el *Addenbrooke's Cognitive Examination* (ACE) (Mathuranath et al, 2000; Kaszás et al, 2012) (Anexo XLIV) pero normalmente es más utilizado para diferenciar la demencia frontotemporal de la enfermedad de Alzheimer. Más específicos son el *Mini-Mental Parkinson* (MMP) (Mahieux et al, 1995; Lerner, 2011) validado en español (Parrao-Díaz et al, 2005), el *Scales for Outcomes in Parkinson's Disease-cognition* (SCOPA-Cog) (Marinus et al, 2003; Serrano-Dueñas et al, 2010) y su versión en castellano (Martínez-Martin et al, 2008) (Anexo XLV) y el *Parkinson's Disease-Cognitive Rating Scale* (PD-CRS) (Pagonabarraga et al, 2008) con una versión en español (Anexo XLVI).

II) Depresión: para la valoración de la depresión en la EP se ha utilizado la *Hamilton Depression Scale* de 21 ítems (Ham-D) (Hamilton, 1980; Mondolo et al, 2006) (Anexo IX-A) aunque también puede utilizarse la versión abreviada de *Hamilton Depression Scale* de 17 ítems (Ham-D-17) (Anexo IX-B); *Beck Depression Inventory* (BDI) (Beck et al, 1961; Levin et al, 1988) (Anexo X); *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale* (MADRS) (Montgomery et al, 1985; Leentjens AF et al, 2000) (Anexo XI); *Geriatric Depression Scale* de 30 ítems (GDS-30) de Yesavage (Yesavage et al, 1982; Rojo A et al, 2003) (Anexo XII); *Zung Self-Rating Depression Scale* (SDS) (Zung, 1965; Schrag A, 2007) (Anexo XIII) así como la *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS) (Zigmond et al, 1983; Leentjens AF et al, 2011) (Anexo XIV). En un reciente estudio se comparan éstas y otras escalas hasta un total de 9 escalas (BDI, CESD-R, GDS-30, IDS-SR, PHQ-9, UPDRS parte 1, HAM-D-17, IDS-C y la MADRS) para detectar depresión (utilizando los criterios de la DSM-IV) en la EP. Concluyen que la GDS-30 de Yesavage puede ser la más eficiente para el screening de depresión en la EP por ser breve, por sus propiedades psicométricas y por no precisar de derechos de autor para su uso aunque por lo general para el cribado se pueden utilizar también las escalas de depresión de Hamilton, de Beck, de Montgomery-Asberg y la escala hospitalaria de ansiedad y depresión (HADS). Para la valoración de la gravedad se recomienda la escala de Hamilton, de Beck, escala de gravedad de la dependencia (SDS) y la HADS.

Todas las escalas estudiadas excepto la UPDRS parte 1 (depresión) son instrumentos validos de screening (Williams et al, 2012). Recientemente se ha diseñado un nuevo instrumento ("*Ardouin Scale of Behavior in Parkinson's Disease*") que tiene en cuenta los cambios del humor y las alteraciones del comportamiento en los pacientes con EP sin demencia (Rieu et al, 2015).

III) Ansiedad: la valoración de la ansiedad podría realizarse por la *Hamilton Anxiety Rating Scale* (HARS) (Leentjens et al, 2011) con una version en español (Anexo LIX) y la *Zung Self-Rating Anxiety Scale* (SAS) (Leentjens AF et al, 2008) tambien validada en español (Anexo XLVII). Otras escalas utilizadas en este ámbito pueden ser la *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS) (Zigmond et al, 1983; Leentjens et al, 2011) y la *Beck Anxiety Inventory* (Beck et al, 1991; Leentjens et al, 2011) (BAI) con version en español (Anexo XLVIII) y el ítem 5 del *Neuropsychiatric Inventory de Cummings* (Cummings, 1997). Recientemente se ha desarrollado y validado una escala específica, la *Parkinson Anxiety Scale* (PAS) con 12 items y 3 subescalas para la deteccion de ansiedad episodica, persistente y conducta de evitación y se postula como la escala mas especifica para valorar la ansiedad en los pacientes con EP (Leentjens et la, 2014).

IV) Apatía: Es otro síntoma frecuente e infradiagnosticado en la EP. Puede ser valorada por la *Apathy Evaluation Scale* (AES), la *Apathy Scale* (AS) (Leentjens et al, 2008) (Anexo L), la *Lille Apathy Rating Scale* (LARS) (Drijgers et al, 2010) (Anexo LI), la *Apathy Inventory* (AI) del paciente (Robert et al, 2002) (Anexo LIII), el ítem 7 del *Neuropsychiatric Inventory de Cummings* (Cummings, 1997) y el ítem 4 (motivación/iniciativa) de la UPDRS (Pinter et al, 1992). Aunque inicialmente la AS parecía la mas indicada para los pacientes con EP (Leentjens et al, 2008). Recientemente también se han propuesto criterios clínicos para su diagnóstico (Pagonabarraga et al, 2015).

V) Anhedonia: puede ser valorada por la *Snaith-Hamilton Pleasure Scale* (SHAPS) (Snaith et al, 1995), (Loas et al, 2010) traducida recientemente al español (Fresán et al, 2013) (Anexo LIII) y la *Chapman Scales for Physical and Social Anhedonia* (Chapman et al, 1976). Aunque ninguna es especifica para EP, es la SHAPS la mas viable para su uso en estos pacientes dado que la *Chapman Scales for Physical and Social Anhedonia* tiene 101 items (Assogna et al, 2011).

VI) Síntomas psicóticos: en general en los pacientes con EP pueden ser valorados por la *Parkinson Psychiatric Rating Scale* (PPRS) (Friedberg et al, 1998) y la *SCOPA-Psychiatric Complications* (SCOPA-PC) (Martinez-Martin et al, 2009) con su versión en español (Anexo LIV). Otras escalas menos utilizadas en este ámbito serían la *Parkinson Psychosis Questionnaire* (PPQ) de Brandstaedter (Brandstaedter et al, 2005) y la *Tottori University Hallucination Rating Scale* (TUHARSS) (Wada-Isoe et al, 2008). Recientemente se ha diseñado otra escala que pretende evaluar de modo cuantitativo los cambios de humor y de conducta de los pacientes con EP. Es la “*Ardouin Scale of Behavior in Parkinson's Disease*” en la que han participado 260 pacientes de 4 países (España, Francia, Reino Unido y Estados Unidos) y podría ser la escala más precisa para valorar estos trastornos en los próximos años (Rieu et al, 2015).

VII) Trastornos del sueño: pueden ser valorados por la *Pittsburgh Sleep Quality Index* (Buysee et al, 1989; Högl et al, 2010) (Anexo XV) (PSQI) recientemente validada al castellano (Escobar et al, 2005); la *Epworth Sleepiness Scale* (ESS) (Johns, 1991) (Anexo XVI) con una validación al castellano (Ferrer et al, 1999); la *Parkinson's Disease Sleep Scale* (PDSS) (Chaudhuri et al, 2002; Högl B et al, 2010) (Anexo XVII) con una versión en castellano (Martínez-Martin et al, 2004) y con una reciente modificación PDSS-2 (Trenkwalder et al, 2011) (Anexo XVIII). También pueden usarse la *SCOPA-sueño* (SCOPA-S) (Marinus et al, 2003; Martínez-Martin et al, 2006; Setthawatcharawanich et al, 2011) (Anexo XIX) y la *REM Behavior Disorder Screening Questionnaire* (RBDSQ) (Stiasny-Kolster et al, 2007) (Anexo XX) con una validación reciente en japonés (RBDSQ-J) (Nomura et al, 2011) (Anexo XXI). De todas ellas la más utilizada es la *Parkinson's Disease Sleep Scale-2* (PDSS-2) por ser la más específica y valorar varios aspectos del sueño en los pacientes con EP (Susuki et al, 2015).

VIII) Fatiga: Su valoración en la EP se puede realizar con la *Parkinson Fatigue Scale* (PFS-16) (Brown et al, 2005) (Anexo XXII) y con la *Fatigue Impact Scale for Daily Use* (D-FIS) (Fisk et al, 2002; Martinez-Martin et al, 2006) (Anexo XXIII). Otras escalas utilizadas para valoración de la fatiga son la *Fatigue Scale* (FS) (Chalder et al, 1993) (Anexo XXIV); la *Fatigue Symptom Inventory* (FSI) (Anexo LXII) (Hann DM et al, 1998); la *Functional, Assesment of Chronic Illness Therapy-Fatigue Scale* (FACIT-F) (Lai et al, 2003; Friedman et al, 2010; Elbers et al, 2011) (Anexo XXV) y la *Fatigue Severity*

Scale (FSS) (Krupp et al, 1989; Hagell et al, 2006; Elbers et al, 2011) (Anexo XXVI). También la *Fatigue Assessment Instrument* (FAI) (Schwartz et al, 1993), la *Rhoten Fatigue Scale* (RFS) (Schneider et al, 1998) así como la *Multidimensional Fatigue Inventory* (MFI) (Smets et al, 1995; Elbers et al, 2012) (Anexo XXVII) pueden utilizarse en la valoración de la fatiga. Algunas de estas escalas han sido primero utilizadas para valoración de la fatiga en otras enfermedades como el cáncer (Schneider et al, 1998), el síndrome de fatiga crónica, la esclerosis múltiple, el lupus eritematoso sistémico y otras de índole crónica. Estas escalas han sido recientemente revisadas por la *Movement Disorders Society* recomendando la FSS, FAI, FACIT-F y la PFS para el screening y la MFI y la FSI para evaluar la severidad de la fatiga (Friedman et al, 2010) aunque mas recientemente en una revisión se propone que las escalas más recomendadas para la valoración de manera general en la EP son la FACIT-F y la FSS (Elbers et al, 2011).

IX) Síntomas autonómicos: para valorar objetivamente los síntomas autonómicos podemos utilizar la SCOPA-Aut (Visser et al, 2004) (Anexo XXVIII). De forma más específica dependiendo de la alteración autonómica que queramos valorar podemos utilizar:

- La *Sialorrhea Clinical Scale for Parkinson Disease* (SCS-PD) (Pérez Lloret et al, 2007);
- La *Drooling Severity and Frequency Scale* (DSFS) (Thomas-Stonell et al, 1988);
- La *Drooling Rating Scale* (Marks et al, 2001);
- El *Swallowing Disturbance Questionnaire* (SDQ) (Manor et al, 2007) para la disfagia,
- El *Questionnaire on Pelvic Organ Functions* (Sakakibara et al, 2001) para las alteraciones pélvicas.
- El *Overactive Bladder Questionnaire* (OAB-q) (Coyne et al, 2005) para la vejiga hiperactiva,
- El *Cleveland Constipation Score* (CCS) (Agachan et al, 1996; Krogn et al, 2008) (Anexo XXIX) que puede ser la mas especifica para el estreñimiento;
- El *Neurogenic Bowel Dysfunction Score* (NBD) (Krogn et al, 2006; Krogn et al, 2008) (Anexo XXX) para la valoración del estreñimiento.

X) Dolor: puede ser valorado por la *Brief Pain Inventory* (BPI) (Cleeland et al, 1994) cuya versión en español también está disponible (Badia et al, 2003) (Anexo LV), y por la *McGill Pain Questionnaire* (MPQ) (Hunter et al, 1979) cuya versión abreviada (SF-MPQ) (Melzack, 1987) puede ser más rápida y describe el tipo de dolor e intensidad en la última semana. La “Escala Numérica”, introducida por Downie en 1978 (Downie et al, 1978) en la que el paciente debe asignar al dolor un valor numérico entre dos puntos extremos (0 a 10). La “Escala Descriptiva Simple” (EDS) (Anexo LVI) o Escala de valoración verbal (Keele, 1948) (Anexo LVII) representa el abordaje más básico para medir el dolor, y generalmente es útil para el investigador, debido a lo fácil de su aplicación. También considera el dolor de un modo unidimensional (no dolor/leve/moderado/intenso). A cada uno de estos términos se les asigna una puntuación entre 0: no dolor, y 4: dolor intenso.

Sin embargo, la “Escala Visual Analógica” (EVA) (Joyce et al, 1975) (Anexo LVIII) es el método de medición empleado con más frecuencia en muchos centros de evaluación del dolor. Consiste en una línea de 10 cm que representa el espectro continuo de la experiencia dolorosa. La línea puede ser vertical u horizontal y termina en ángulo recto en sus extremos. Sólo en los extremos aparecen descripciones, “no dolor” en un extremo y “el peor dolor imaginable” en el otro, sin ninguna otra descripción a lo largo de la línea. Su principal ventaja estriba en el hecho de que no contienen números o palabras descriptivas.

XI) Calidad de vida:

La calidad de vida está definida según la OMS (WHOQOL Group, 1998) como la percepción que tienen las personas de su posición en la vida en el contexto de la cultura y el sistema de valores en los cuales viven, y en su relación con sus objetivos, esperanzas e intereses. La calidad de vida puede tener varios ámbitos, uno de ellos es la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) o su equivalente en inglés *health-related quality of life* (HR-QOL) que es la percepción que tiene el propio sujeto sobre el impacto de la enfermedad (o accidente), sus complicaciones o tratamientos a los que se ha sometido a consecuencia de ella siendo un constructo personal, subjetivo y multidimensional que varía en el tiempo (Martínez-Martín, 1998) y que puede verse influenciado por experiencias previas, creencias, expectativas personales y su interrelación con el ambiente (Frades et al, 2009).

Para la valoración de la calidad de vida en los pacientes con EP se han utilizado numerosas escalas tanto genéricas como específicas (Carod et al, 2009). Las escalas genéricas pueden ser:

-*Sickness Impact Profile* (Perfil de las consecuencias de la enfermedad) (SIP) (Bergner et al, 1976; Carod-Artal et al, 2007) (Anexo XXXI) y su versión en español (Vázquez-Barquero et al, 1991); Cuestionario de salud SF-36 (Brazier et al, 1992; Brown et al, 2009) y su versión en español (Alonso et al, 1995) (Anexo XXXII); Perfil de salud de *Nottingham* (Nottingham Health Profile o NHP)(Hunt et al, 1980; Savci et al, 2009) y su versión en español (Alonso et al, 1990) (Anexo XXXIII); EuroQol-5D (Hurst et al, 1997; Dowding et al, 2006) y su versión en español (Badia et al, 1999) (Anexo XXXIV).

De manera más específica para valorar la calidad de vida en la EP podríamos utilizar: *Parkinson's Disease Questionnaire de 39 items* (PDQ-39) (Peto et al, 1995; Bushnell et al, 1999) (Anexo XXXV) y su validación en español (Martínez-Martin et al, 1998) (Anexo XXXVI); *Parkinson's Disease Questionnaire de 8 items* (PDQ-8) (Peto et al, 1998; Martínez-Martin et al, 2004) (Anexo XXXVII) y su validación en español (Jenkinson et al, 2007); *Parkinson's Disease Quality of Life questionnaire* (PDQL) (de Boer et al, 1996; Hobson et al, 1999) (Anexo XXXVIII) y su versión en castellano (Serrano-Dueñas et al, 2004); *Parkinson's Impact Scale* (PIMS) (Calne et al, 1996) (Anexo XXXIX), con una validación en castellano (Serrano-Dueñas et al, 2008); SCOPA-Psicosocial (SCOPA-Ps) (Marinus et al, 2003) y su validación en español (Martínez-Martin et al, 2009) (Anexo XL); *Parkinson's disease quality of life scale* (PDQUALIF) (Welsh et al, 2003) (Anexo XLI); Belastungsfragebogen parkinsons kurzversion (BELA-p-k) (Cuestionario de carga de la enfermedad de Parkinson, versión corta) traducida al inglés (Anexo XLII) (Spliethoff-Kamminga et al, 2003).

Las escalas más utilizadas para valorar la CVRS en los pacientes con EP son sobretodo la PDQ-39 utilizada si queremos valorar de manera global la ansiedad, depresión, dolor, fatiga, incontinencia urinaria y estreñimiento. La NHP, PDQ-8, PDQL, SF-36 y la SCOPA-PS se utilizan sobretodo para depresión, fatiga, ansiedad e insomnio de manera más individual. Existen estudios comparativos para la valoración de la calidad de vida en estos pacientes como la realizada entre la versión española del PDQ-39 y el SF-36 (Martínez et al, 1999) y más recientemente incluyendo también el PDQUOLIF (Parkinson's disease qualite of life) La SF-36 es más sensible al cambio, y las otras dos escalas específicas (PDQ-39 y el PDQUOLIF) tienen un contenido que explica la calidad de vida de estos pacientes por lo que proponen el uso de ambas escalas, genéricas y específicas (Brown et al, 2009). La escala UPDRS parte II es más predictiva de la CVRS que la UPDRS parte III (Kleiner-Fisman et al, 2010). Una

versión abreviada de la UPDRS pero de 8 ítems (UPDRS-8) (Anexo LX) parece mostrar una buena correlación con la UPDRS completa (I-III) (Anexo VI) y con la PDQ-39 pero de más rápida aplicación (Hauser et al, 2012).

Debe tenerse en cuenta que numerosas escalas no han sido diseñadas para los síntomas específicos de la EP sino para cada uno de los síntomas por separado independientemente de la enfermedad responsable por lo que debemos valorar su puntuación detenidamente. Más adelante y para cada uno de los síntomas a los que nos referiremos en el presente trabajo revisaremos más concienzudamente los aspectos de las escalas utilizadas al respecto.

De todas las manifestaciones no motoras de la EP abordaremos las más frecuentes y que más repercuten en la calidad de vida de los pacientes. Así en el presente estudio abordaremos las manifestaciones autonómicas, especialmente el estreñimiento, las alteraciones de sueño especialmente el insomnio, la fatiga y las alteraciones del estado anímico especialmente la depresión.

ALTERACIONES DEL SUEÑO:

a) Etiopatología:

Las causas de las alteraciones del sueño pueden ser primarias, DEBIDAS a la degeneración de estructuras cerebrales implicadas en la fisiología del sueño, y secundarias, debidas a TM, TNM o secundarios a la medicación. Los grupos neuronales básicos que regulan la vigilia se encuentran en la formación reticular del troncoencéfalo (núcleo pedúnculo pontino (colinérgico), *locus coeruleus* (noradrenérgico), *subcoeruleus* (colinérgico) y *rafe dorsal* (serotoninérgico)), que de manera constante envían información a la corteza haciendo escalas en el tálamo y en el hipotálamo (Mondragón-Rezola et al, 2010) y parece estar regulado por células del hipotálamo posterior, que secretan el péptido hipocretina/orexina (Arnulf et al, 2009). El mantenimiento de la vigilia se debe al aumento de la actividad del sistema reticular ascendente (SRAA) del tronco cerebral, tálamo e hipotálamo, y el sueño a una desactivación del sistema reticular ascendente, un bloqueo de la estimulación aferente sensorial en el tálamo, disminución de la actividad de los neurotransmisores excepto del sistema colinérgico durante el sueño REM (Mondragón-Rezola et al, 2010).

La fisiopatología de los trastornos del sueño en la EP puede ser debida a la degeneración de Los sistemas dopaminérgico y no dopaminérgico a la que hay que añadir el proceso degenerativo de la EP que involucra a otros núcleos

troncoencefálicos no dopaminérgicos como el *locus coeruleus*, *subcoeruleus*, *núcleo pedúnculopontino* y el *rafe dorsal*. Las estructuras implicadas en el sueño se ven afectadas de forma precoz (Braak et al, 2003), provocando un mayor porcentaje de trastornos de sueño en el estadio premotor (Tolosa et al, 2009).

Posteriormente son los propios fármacos dopaminérgicos los que, o bien pueden ser beneficiosos para mejorar los síntomas motores durante el sueño, o, por el contrario, producir o agravar un trastorno del sueño (Gaig, 2011).

Aunque la existencia de incontinencia urinaria y nicturia provoca de forma indirecta alteraciones del sueño en la EP (Schrempf et al, 2014) las alteraciones del sueño propiamente dichas atribuidas a la EP son (Mondragón-Rezola et al, 2010): 1) Alteraciones del ciclo circadiano; 2) Trastorno de conducta durante el sueño REM (TCSR); 3) Insomnio y fragmentación del sueño; 4) Insomnio secundario a síntomas motores y otros síntomas no motores; 5) Insomnio secundario a fármacos antiparkinsonianos; 6) Somnolencia diurna excesiva (SDE); 7) Síndrome de piernas inquietas (SPI); 8) Síndrome de Apnea obstructiva del sueño (SAOS)

1) *Alteraciones del ciclo circadiano:*

La alteración MÁS frecuente del ciclo circadiano ES el síndrome de fase adelantada de sueño que consiste en acostarse temprano por la noche sobre las 8 de la tarde y despertarse temprano sobre las 4 de la madrugada. Aunque la percepción subjetiva de la calidad del sueño puede mejorar con la edad (Grandner et al, 2012) los patrones del sueño cambian y aparecen las alteraciones del ciclo circadiano que pueden estar relacionados con la secreción de melatonina especialmente en los pacientes con EP (Arbus et al, 2010). El reloj circadiano se localiza en el núcleo supraquiasmático (actividad dependiente de las variaciones de luz) y en la EP la neurodegeneración de los núcleos del troncoencéfalo y del hipotálamo lateral provoca su alteración (Swaab, 1999). Para el diagnóstico de alteración del ritmo circadiano podemos utilizar el actígrafo (Sack et al, 2007) para objetivar entre otros la eficiencia de sueño, tiempo de permanencia inmóvil en la cama e índice de fragmentación (Montagnese et al, 2009).

2) *Trastorno de conducta durante el sueño REM (TCSR):*

Se caracteriza porque durante la fase REM los músculos no están relajados y el paciente está representando lo que está soñando pudiendo agredir a su pareja o caerse de la cama (Iranzo et al, 2009). Su diagnóstico suele ser clínico pero sería recomendable un estudio polisomnográfico. Existe una forma primaria o idiopática que

supone un 40% de los casos (prevalencia inferior a 1⁰/₀₀) y una forma secundaria a enfermedades neurodegenerativas (EP, demencia por cuerpos de Lewy (DCL), AMS, etc...) (Iranzo et al, 2009), lesiones focales del troncoencéfalo (Kimura et al, 2000), encefalitis límbica (Iranzo et al, 2006) y fármacos (beta-bloqueantes, antidepresivos) que supone el otro 60% de casos (Gagnon et al, 2006).

Parece ser que el TCSR está provocado por una alteración de los núcleos troncoencefálicos que modulan el sueño REM (Iranzo et al, 2009) concretamente el núcleo *pre-coeruleus*, el *locus coeruleus*, el *núcleo sub-laterodorsal* y el *núcleo pedúnculopontino* (Saper et al, 2010) que frecuentemente se ven alteradas en las sinucleinopatías. EL déficit de dopamina no parece ser la causa directa (Iranzo et al, 2009). El TCSR es un síntoma premotor (Postuma et al, 2009) que puede aparecer en estadio 2 de Braak (Braak et al, 2003). También la afectación de los sistemas gabaérgicos, serotoninérgicos, noradrenérgicos y colinérgicos y del sistema hipocretina podrían estar implicados (Gaig, 2011).

3) *Insomnio y fragmentación del sueño:*

Es definido por la Clasificación Internacional de Trastornos del Sueño como “la incapacidad para el inicio y/o mantenimiento del sueño” (American Sleep Disorders Association, 2007) (<http://www.sleepassociation.org>). Es el trastorno del sueño más frecuente en pacientes con EP y puede afectar de un 27% (Verbaan et al, 2008) a un 98% de todos los enfermos (Lees et al, 1988) sobre todo el insomnio de despertar precoz y el insomnio fragmentado porque el insomnio de conciliación es igual de frecuente que en la población normal (Verbaan et al, 2008). En la EP el insomnio puede ser primario o secundario (síntomas motores y no motores propios de la EP, fármacos, como el SAOS, el SPI). Existe un incremento del sueño superficial y una disminución del sueño profundo y del sueño REM (Emser et al, 1988; Diederich et al, 2005) que cada vez es más difícil diferenciar la fase REM y la No REM conforme avanza la EP posiblemente por la degeneración progresiva de los núcleos que regulan el sueño (Compta et al, 2009).

4) *Insomnio secundario a síntomas motores y otros síntomas no motores:*

Los síntomas motores de la EP, pueden no desaparecer por completo durante el sueño, alterando la calidad de éste. La rigidez y el temblor pueden persistir durante la noche. La acinesia/bradicinesia provoca dificultad para darse la vuelta en la cama, las discinesias pueden despertar al paciente fragmentar el sueño dificultando la conciliación y/o mantenimiento del sueño (Grandas et al, 2004). Los síntomas no motores como los síntomas sensitivos nocturnos, el SPI, la nicturia, la depresión o la

ansiedad pueden fragmentar el sueño (Gjerstad et al, 2007). En general los problemas que más frecuentemente producían insomnio son nicturia (79%), dificultad de giro en la cama (65%), espasmos dolorosos en las extremidades inferiores (55%), sueños vívidos y pesadillas (48%), distonía de extremidades (34%), dolor de espalda (34%), mioclonías de extremidades inferiores (33%) y alucinaciones visuales (16%) (Lees et al, 1988).

5) *Insomnio secundario a fármacos antiparkinsonianos:*

Pueden producir insomnio por efecto directo, como la selegilina, que tiene metabolitos anfetamínicos y la amantadina con efecto estimulante, por lo que su administración debería evitarse a última hora del día (Olanow et al, 2009). En el caso de las discinesias coreicas nocturnas por exceso de dopamina diurna debe disminuirse la dosis nocturna (Olanow et al, 2009). La acatisia secundaria al tratamiento con levodopa debe evitarse con un descenso de la dosis de la misma por la noche (Mondragón-Rezola et al, 2010).

6) *Somnolencia diurna excesiva (SDE):*

La somnolencia es descrita por muchas personas como “ganas de dormir” pero mejor definirla como “aquella sensación que a menudo precede al sueño” (Santamaría, 2004). La SDE es una tendencia a quedarse dormido en circunstancias de la vida cotidiana en las que se requiere estar alerta/desperto. Existen dos formas de SDE una más continua y perceptible secundaria a situaciones monótonas, y otra más episódica, intensa e imprevisible en las que el sujeto se queda dormido en situaciones más activas como conduciendo, comiendo o hablando (Gaig, 2011) sin somnolencia previa definidas también como “ataques de sueño” (Fruncht et al, 2000). Su asociación con la EP se describió tras una serie de accidentes de tráfico en pacientes en tratamiento con ropinirol y pramipexol que se quedaron dormidos al volante (Fruncht et al, 1999). Puede ser debida a la alteración del ciclo sueño-vigilia que se produce en la EP y/o a la alteración del sueño por los fármacos dopaminérgicos (Olanow et al, 2000) ya sea por la levodopa (García-Borreguero et al, 2003) como por los agonistas dopaminérgicos (Roth et al, 2003). Los neurolépticos con efecto sedante, los hipnóticos y antidepresivos pueden favorecerla (Arnulf, 2005) aunque también la propia depresión (Kaplan et al, 2009) y el SAOS (Gaig, 2011) pueden provocar SDE. Sin embargo no se ha encontrado relación con la calidad de sueño nocturno (Fabbrini et al, 2002) y sí con el hecho de dormir más por la noche (Razmy et al, 2004) con lo que el insomnio o la mala calidad del sueño nocturno no es una causa importante o frecuente de SDE en la EP.

7) *SPI en la EP:*

Es la necesidad imperiosa de mover las piernas acompañada de sensaciones desagradables de las piernas que comienza o empeora con el reposo sobretodo por la tarde-noche y que mejora total o parcialmente con el movimiento. Es una entidad que debe diferenciarse de otras similares como polineuropatía, acatisia, arteriopatía periférica, insuficiencia venosa... Es una entidad en la que están implicadas las vías dopaminérgicas y la ferritina cerebral (Winkelman et al, 2006) por lo que es más frecuente en la EP donde puede afectar a un 20.3% (Ylikoski et al, 2015) mientras que en la población general se estima en un 11% sobretodo a mujeres (Berger, 2004)

8) *Síndrome de Apnea del Sueño (SAOS):*

Es un trastorno de la respiración que se produce durante el sueño, caracterizado por episodios repetidos de apnea (cese total del flujo aéreo) o hipopnea (cese parcial).

Inicialmente se observó que el 20% de los pacientes con EP presentan apnea moderada-intensa a pesar de un índice de masa corporal normal por rigidez de músculos respiratorios (Arnulf et al, 2002; Basta et al, 2003) y aunque inicialmente se pensó que el SAOS era más frecuente en la EP (Young et al, 1993), diversos estudios posteriores han estimado que no son más comunes en la EP (Trotti et al, 2010; Cochen de Cock et al, 2010).

b) Epidemiología:

Los trastornos del sueño en su conjunto pueden afectar de un 25-98% de los paciente con EP sobretodo en fases avanzadas en un porcentaje superior **al de la** población general (Porter et al, 2008; Olanow et al, 2009) donde se estima aproximadamente en un 50-60% en personas mayores de 65 años (Benetó, 2000). Existen más de 80 trastornos del sueño reconocidos por "The International Classification of Sleep Disorders" (<http://www.esst.org/adds/ICSD.pdf>) aunque no todos son más frecuente en la EP. Las alteraciones del sueño más relevantes en la EP son el TCSR y la SDE que pueden aparecer años o incluso décadas antes que la fase motora del parkinsonismo (Schrag A, 2002).

1) *Insomnio:* Afecta aproximadamente a un 50% de pacientes con EP (Martínez-Martín et al, 2007) siendo más frecuente que en la población general de la misma edad (van Hilten et al, 1994) ya que los pacientes con EP pueden tener insomnio de conciliación en un 66% e insomnio fragmentado en un 88.5% y en los controles ocurre en 53% y 74.4% respectivamente (Stocchi et al, 1998) siendo la depresión el factor que más se correlacionaba con el insomnio (Gjerstad et al, 2007).

2) *TCSR*: Inicialmente se observó que un 38% de los pacientes con *TCSR* idiopático desarrollaba EP (Schenck et al, 1996) o hasta un 45% si consideramos todas las enfermedades neurodegenerativas sobretodo a los 4-5 años del diagnóstico (Iranzo et al, 2006). Este porcentaje se incrementaba hasta el 70% si el seguimiento era de 10 años (Gaig et al, 2010) o hasta el 65% a los 7 años si **sólo** consideramos EP (Schenck et al, 1996). Un estudio mostró que de 93 pacientes con *TCSR* seguidos durante 12 años, 14 desarrollaban EP, 7 DCL, 4 EA y 1 AMS, concluyendo que el riesgo de desarrollar una enfermedad neurodegenerativa en esos 12 años es del 52% (Postuma et al, 2009). También puede ser un factor predictor para la posterior aparición de la enfermedad de Huntington (Arnulf et al, 2008). Todo esto induce a pensar que el *TCSR* es un factor predictor del desarrollo de EP en los años siguientes con una media de 3 años aunque también DCL, y más raramente, AMS (Arnulf, 2012).

La presencia de *TCSR* se asocia con más riesgo de desarrollar alucinaciones (Manni et al, 2011), demencia (Postuma et al, 2012) y TM axiales con mala respuesta a levodopa (Postuma et al, 2008).

3) *SDE*: Se ha observado que los varones mayores de 70 años con *SDE* tienen 3 veces más riesgo de desarrollar EP (Abbot et al, 2005). Aunque el estudio con más número de pacientes con EP (1625 pacientes) muestra que el *SDE* estaba presente en el 29% (Ghorayeb et al, 2007), la prevalencia de *SDE* en la EP no tratada puede ser del 12% (Fabbrini et al, 2002) y en los tratados del 15.5% (Tandberg et al 1999), 76% (Brodsky et al, 2003) hasta el 84% (Fabbrini et al, 2002) sobretodo en pacientes con EP y demencia (Compta et al, 2009) y más años de evolución (Gjerstad et al, 2006). La prevalencia de “ataques de sueño” varía desde 0.5% (Ghorayeb et al, 2007) al 67% (Verbaan et al, 2008). Se ha postulado incluso, que el *SDE* podría ser un síntoma premotor sobretodo por afectación temprana del tegmento pontino (Braak et al, 2003; Gaig, 2011).

c) Escalas de valoración diagnóstica de las alteraciones del sueño:

Para valorar los trastornos del sueño es necesario realizar una detallada historia clínica del paciente y preguntar a su compañero de cama, ya que muchas veces el propio paciente no lo refiere de manera espontánea. Existen escalas fáciles de utilizar en la consulta, como la *Parkinson's Disease Sleep Scale* (PDSS), **capaz** de orientar hacia la causa del trastorno nocturno (insomnio, sueño fragmentado, pesadillas, nicturia, calambres, inquietud en la cama y *SDE*), más específica para la EP y además validada en español (Martínez-Martin et al, 2004). Recientemente se ha validado la

segunda versión de la PDSS (PDSS-2) que incluye otras categorías (SPI, acinesia, dolor y apnea del sueño) (Trenkwalder et al, 2011).

La SCOPA-S es una escala de evaluación de los trastornos del sueño nocturno y de hipersomnia diurna en la EP con un punto de corte 6/7 en la subescala de sueño nocturno para distinguir entre los pacientes que duermen bien y los que duermen mal (Marinus et al, 2003). Tiene la ventaja de valorar más exhaustivamente la somnolencia diurna que la PDSS, pero no las posibles causas de las alteraciones del sueño. Las dos escalas, PDSS y SCOPA-S, tienen propiedades psicométricas aceptables y pueden ser complementarias (Martínez-Martin et al, 2008).

Otra escala utilizada es la *Epworth Sleepiness Scale* (ESS) (Johns, 1991) validada en castellano (Ferrer et al, 1999) en la que una puntuación ≥ 10 se considera patológica. También se puede utilizar la polisomnografía para ayudar al diagnóstico diferencial con la somnolencia secundaria y interrupción de sueño nocturno por otras causas, además de diagnosticar objetivamente el TCSR. Otras pruebas de utilidad para el estudio del sueño son el test de latencias múltiples (MSLT en inglés), que mide el tiempo que tarda en quedarse dormido un sujeto y el test de mantenimiento de vigilia (MWT en inglés) (Littner et al, 2005), que mide la capacidad para mantenerse despierto (Santamaría, 2004).

d) Tratamiento:

1) *Alteración del ciclo circadiano:* Se ha utilizado la melatonina (dosis de 5 a 50 mg) con posible beneficio (Dowling et al, 2005) porque dosis inferiores (3 mg) solo muestran mejoría subjetiva (Medeiros et al, 2007). Otra medida de control del ciclo circadiano podría ser intentar mantener al paciente despierto y activo durante el día para que por la noche con el descenso de la luz solar sincronice el ritmo y empiece a dormir.

2) *TCSR:* Es preciso asegurar la cama, apartar muebles o dormir en camas separadas (Iranzo et al, 2009). Suelen mejorar con dosis bajas de clonacepam (0.5 a 2mg en dosis nocturna). Otros fármacos como la melatonina, la desipramina, imipramina, donepezilo, carbamacepina, clonidina y la gabapentina son fármacos de segunda línea pero han mostrado mejoría en ocasiones (Aurora et al, 2010).

3) *Insomnio y fragmentación del sueño:* La primera medida a tomar en todos los casos será realizar una adecuada higiene del sueño (cama sólo para dormir, evitando el sueño diurno salvo una siesta de no más de 30 minutos, evitar estimulantes como la cafeína, intentar dormir entre 7-8 horas diarias y hacer ejercicio físico moderado) (Raggi et al, 2010; Raggi et al, 2013). Eliminar o reducir la dosis de algunos fármacos

estimulantes como selegilina, amantadina, antidepresivos (fluoxetina, paroxetina, venlafaxina, reboxetina) y evitar dosis altas de agonistas dopaminérgicos (Santamaría et al, 2006) pueden ser también de utilidad. Si deben usarse antidepresivos es preferible el uso del efecto sedante de imipramina, amitriptilina, trazodona o mirtazapina (Valdeoriola et al, 2009). Algunos fármacos dopaminérgicos pueden mejorar el insomnio como la rotigotina en parches como se demostró en el estudio RECOVER (Trenkwalder et al, 2011). Se ha observado también que la estimulación cerebral profunda subtalámica puede mejorar el insomnio (Iranzo et al, 2002).

Si a pesar de todas estas medidas debe recurrirse a medicamentos hipnóticos se recomiendan los mismos que en la población general pero durante el menor tiempo y a la menor dosis posible preferiblemente los de vida media corta-intermedia como lorazepam y zolpidem. Como alternativa y, en última estancia, se puede recurrir a clozapina y quetiapina, pero vigilando los posibles efectos adversos de dichos fármacos sobretodo en la población anciana con problemas cardiacos (Iranzo et al, 2011).

4) *Insomnio secundario a síntomas motores y otros síntomas no motores*: Si el insomnio es debido al fenómeno de deterioro de fin de dosis (*wearing off*) deben administrarse dosis nocturnas adicionales o dopaminérgicos de acción prolongada como la rotigotina subcutánea, el ropinirol de liberación retardada (Leeman et al, 1987; Van den Kerchove et al, 1993; Poewe et al 2007; Comella et al, 2007; Pahwa et al, 2007) o el pramipexol de liberación prolongada (Rascol, 2011). También la estimulación del núcleo subtalámico ha demostrado reducir la fragmentación del sueño por mejora de los síntomas motores y la reducción de fármacos antiparkinsonianos (Monaca et al, 2004). Los problemas nocturnos secundarios a síntomas no motores de la EP, como nicturia, depresión o demencia, se benefician del tratamiento específico de la causa.

5) *SDE*: Además de la higiene del sueño descrita en apartados anteriores, deben evitarse fármacos sedantes y disminuir los agonistas dopaminérgicos o sustituirlos por formas de liberación retardada para reducir la somnolencia por pico de dosis (Arnulf et al, 2000). Si la somnolencia persiste o empeora el parkinsonismo se puede utilizar modafinilo (dosis 100-400mg/día) dosis no más tarde de las 17h (Alder et al, 2003) y oxibato sódico (5-10 mg/noche) (Ondo et al, 2008) como si fueran pacientes con narcolepsia aunque su uso es controvertido (Knie et al, 2011).

6) *Insomnio debido a fármacos antiparkinsonianos*: La acatisia puede responder al tratamiento dopaminérgico cuando se debe a un fenómeno de deterioro de fin de dosis

(*wearing off*) (Comella et al, 1994), pero puede requerir tratamiento específico con clozapina (Linazasoro et al, 2004). Los efectos secundarios neuropsiquiátricos (alucinaciones visuales) por fármacos antiparkinsonianos que alteran el sueño **pueden** requerir que se supriman preferentemente anticolinérgicos y amantadina y disminuir en lo posible los fármacos dopaminérgicos. Si no se resuelve se puede añadir un neuroléptico atípico, preferentemente clozapina o quetiapina (Kulisevsky et al, 2004).

7) *SPI en la EP*: En los pacientes con EP los síntomas son moderados en el 42.7%, graves en el 23.9% y muy graves en el 15.4% produciendo fatiga, insomnio y exceso de sueño diurno como se observó en un estudio con 1.447 pacientes (Ylikoski et al, 2015). Su tratamiento es, como en la población general, sobretudo con agonistas dopaminérgicos con la diferencia de que en la población general se usan a dosis bajas. Si persiste o aparece se puede aumentar la dosis nocturna de los agonistas dopaminérgicos (preferibles de acción prolongada) u optar por otros tratamientos ya usados en el SPI idiopático como puede ser la gabapentina o pregabalina (Suzuki et al, 2015). En todos los pacientes (si no está contraindicado) se puede aconsejar la toma de hierro oral sobretudo en caso de ferropenia o niveles bajos de ferritina en suero (Rijsman et al, 2014).

8) *SAOS en la EP*: El tratamiento incluye la administración de oxígeno, cambios de comportamiento y estilo de vida (pérdida de peso, evitar el consumo de alcohol y tabaco...) (Rodríguez et al, 2015). **Sólo** si la apnea tiene relevancia clínica debería utilizarse una mascarilla nasal a presión positiva continua de aire (C.P.A.P.) (Suzuki K et al, 2015).

e) Implicación en la calidad de vida:

Los problemas nocturnos son comunes en la EP y, a causa de su efecto debilitador sobre el rendimiento durante el día, merecen especial atención (Lees et al, 1988).

Las intervenciones farmacológicas sobre uno de los síntomas pueden empeorar o incluso hacer que aparezcan otros y por ello, es importante identificar las causas de forma individualizada (Mondragón-Rezola et al, 2010).

Los trastornos del sueño provocan más declive de la CVRS en pacientes con EP que en pacientes sin la enfermedad (Chaudhuri et al, 2002) e incluso pueden empeorar los estados de depresión y ansiedad. La gravedad de éstos se correlaciona con la presencia de sueño nocturno de baja calidad, despertares frecuentes, pesadillas y somnolencia (Borek et al, 2006).

Por otro lado, también los pacientes con trastornos del estado del ánimo y manifestaciones psicóticas tienen más alteraciones del sueño por lo que en ocasiones el tratamiento correcto de dichas manifestaciones neuropsiquiátricas puede mejorar el sueño de forma indirecta y viceversa (Grover et al, 2015). Se han utilizado varias escalas de valoración tanto del aspecto psicosocial (SCOPA-Psicosocial) como del aspecto del sueño (SCOPA-sueño nocturno) pero la repercusión real del sueño en los pacientes con EP no está convenientemente estudiado por el uso de diferentes escalas que valoran diferentes aspectos (Carod-Artal et al, 2009).

Utilizando la escala SF-36, se observa que los pacientes con TCSR responden peor en los dominios de “función emocional” y “vitalidad” (Postuma et al, 2008).

La SDE parece no repercutir tanto en la CVRS (Martínez-Martín et al, 2008). En un estudio se observó que el pobre sueño nocturno y la ansiedad fueron los contribuyentes importantes que condujeron a una peor calidad de vida concluyendo que son unas situaciones tratables que deben ser reconocidas y tratadas adecuadamente para mejorar la calidad de vida (Havlikova et al, 2011).

DEPRESIÓN:

a) Etiofisiopatología:

En primer lugar debemos diferenciar la depresión (ya sea trastorno depresivo mayor (único o recurrente si tiene al menos 2 episodios) de la distimia/trastorno depresivo menor), la anhedonia, la apatía y de la ansiedad según se establece por la DSM-V (anexo LXIII).

Para la depresión asociada a la EP se han propuesto específicamente otros criterios diagnósticos posteriormente validados en una serie consecutiva de 173 pacientes con EP que se sometieron a una evaluación psiquiátrica y neurológica completa valorando los siguientes síntomas: pérdida de interés/placer, cambios en el apetito o peso, cambios en el sueño, baja energía, inutilidad o culpa inapropiada, retraso psicomotor, agitación psicomotriz, déficit de concentración, ideación suicida. Todos fueron significativamente asociados con la presencia de los criterios del DSM-IV de depresión mayor (Marsh et al, 2006) (anexo LXIV). Se clasificaron en trastorno distímico (20%), depresión mayor (30%), depresión menor (10%), síndrome depresivo (8%) o sin depresión (32%). Los pacientes con depresión mayor o menor registran un déficit más grave en las actividades de la vida diaria, problemas cognitivos más graves, y parkinsonismo más grave. Este estudio proporciona la validación de los

criterios del DSM-IV para el diagnóstico de depresión mayor y trastorno distímico para su uso en EP (Starkstein et al, 2008) y su uso en investigación (Starkstein et al, 2011). La depresión en la EP involucra tanto procesos exógenos como endógenos propios de la misma enfermedad ya que habitualmente coexiste con distimia, tristeza y apatía (Herrero, 2009). Algunos autores creen que el carácter exógeno se daría en etapas tempranas tras conocer el paciente el diagnóstico y se incrementaría en etapas avanzadas siendo incluso más grave que en otras enfermedades similares (Reijnders et al, 2008). Sin embargo, la mayoría de autores postulan que puede aparecer en la etapa anterior a la fase motora de la enfermedad y agravarse progresivamente (Leentjens et al, 2003). Probablemente la depresión de base biológica, en este caso, podría ser primero por la degeneración de las vías noradrenérgicas ascendentes desde el locus coeruleus (Braak et al, 2003) y posteriormente por la degeneración de las vías dopaminérgicas mesolímbicas así como por las proyecciones serotoninérgicas desde el núcleo dorsal del rafe (Kim et al, 2003). Mediante tomografía por emisión de positrones (PET) y trazadores de los sistemas serotoninérgico y noradrenérgico se observa una afectación de éste por una degeneración precoz de las neuronas del locus coeruleus (Remy et al, 2005). También se observan alteraciones anatómicas en la corteza orbitofrontal y circunvolución recta bilateral así como en corteza cingular anterior y parahipocampal derechas (Feldmann et al, 2008).

En un estudio prospectivo de 12 meses se observó que los pacientes con depresión mayor en la evaluación inicial y EP presentaron un más rápido deterioro cognitivo y progresión de la enfermedad medido en la escala H&Y (Starkstein et al, 1992). Por otro lado, este mismo autor observó que los pacientes con EP predominio rígido-acinético tienen una probabilidad 3 veces de presentar depresión (38% frente 15%) que los que tenían la forma tremórica clásica (Starkstein et al, 1998). También en estudios longitudinales se ha evidenciado que los pacientes con EP y depresión mayor mostraban un empeoramiento en la escala MMSE al cabo de 1 a 4 años de seguimiento comparados con los pacientes sin depresión (Starkstein et al, 1990).

b) Epidemiología:

Ball describió la depresión en pacientes con EP por primera vez en 1881 (Berrios, 1996). Aunque algunos estudios estiman la prevalencia de depresión en la EP en el 45% (Lemke, 2008), un meta-análisis (Reijnders et al, 2008) indica que la prevalencia ponderada de trastorno depresivo mayor en los pacientes con EP puede ser del 17%, depresión menor 22%, distimia 13% y, en general e independientemente de la presencia de un desorden depresivo definido por la DSM, del 35%, es decir, más baja de lo que generalmente se supone ya que la

mayoría de los estudios la sitúan entre el 40 y el 50% de los pacientes con EP (Aarsland et al, 2009; Cummings, 1992; Lemke, 2008).

Escalas de valoración diagnóstica de depresión:

El diagnóstico de la depresión en la EP debe realizarse mediante evaluación psiquiátrica estructurada mientras que la gravedad debe determinarse por escalas adecuadas (Starkstein et al, 2009). Recientemente se revisaron las escalas de depresión más propicias para la EP (Schrag et al, 2007):

- a. Cribado: se recomiendan utilizar las escalas de depresión de Hamilton, de Beck, de Montgomery-Asberg, la escala de depresión geriátrica (GDS-30) y la escala hospitalaria de ansiedad y depresión (HADS).
- b. Valoración gravedad: se recomienda la escala de Hamilton, de Beck, escala de gravedad de la dependencia (SDS) y la HADS.

c) Tratamiento:

En una revisión Cochrane de Trastornos del Movimiento (Cochrane Movement Disorders Group) publicada en 2003 y traducida al español en 2008 (Ghazi-Noori et al, 2008) se realiza una búsqueda electrónica en las principales bases de datos MEDLINE (1996 a 2001), EMBASE (1974 a 2001), PsychLit (1800 a 2001), CINAHL (1982 a 2001) y se identifican dos ensayos aleatorios doble ciego, controlados con placebo (Andersen et al, 1980; Wermuth 1998) y un ensayo controlado aleatorio abierto, de comparación activa (Rabey et al, 1996), que estudiaron los fármacos antidepresivos orales para el tratamiento de la depresión en la EP idiopática. El estudio de 16 semanas de Andersen (Andersen et al, 1980) obtuvo mejores resultados con nortriptilina (25-150mg/día) sin deterioro de los signos parkinsonianos. Sin embargo, el estudio de Wermuth (Wermuth 1998) de 52 semanas no mostró diferencias entre citalopram (10-40mg) y placebo. En el ensayo de Rabey (Rabey et al, 1996) el 50% del grupo de amitriptilina y el 60% del grupo de fluvoxamina presentaron una reducción del 50% en la puntuación de la escala de Hamilton después de un período de tratamiento promedio de 16 y 17 meses respectivamente, es decir, una respuesta aproximadamente igual en ambos grupos. En general, todos los ensayos fueron pequeños y en los tres principales ensayos se encontraron defectos en el diseño del estudio, en la presentación de resultados y en el análisis de datos. Los pacientes tratados con fluvoxamina y amitriptilina ocasionalmente informaron de confusión y de alucinaciones visuales sin otros efectos secundarios graves. Se excluyeron los 40 ensayos restantes debidos a diversos motivos (falta de un grupo control, el uso de un fármaco no autorizado para la depresión, inclusión de pacientes

sin depresión y la inclusión de pacientes con parkinsonismo secundario). Los autores de la revisión terminan concluyendo que no hay suficientes datos disponibles acerca de la efectividad y la seguridad de los tratamientos antidepresivos en la EP como para hacer recomendaciones sobre su uso (Ghazi-Noori et al, 2003).

Al comparar nortriptilina, paroxetina y placebo se observa que la toma entre 25-75mg de nortriptilina es más eficaz que paroxetina (que era igual a placebo) con respuesta positiva del 53% con una remisión del 44% mejorando esta incluso el sueño, ansiedad y calidad de vida sin graves efectos adversos (Menza et al, 2009). En cuanto a los ISRS, sertralina y paroxetina no han encontrado diferencias con placebo (Leentjens et al, 2003). En un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo de 48 pacientes con EP sin demencia y con depresión mayor se comparó desipramina (antidepresivo tricíclico) con citalopram (ISRS) encontrándose que la desipramina producía una mayor mejoría en la escala MADRS en comparación con citalopram y placebo después de 14 días, pero todos los antidepresivos producían mejoras significativas después de 30 días. La ventaja clínica a corto plazo de la desipramina fue mitigada por una mayor frecuencia de eventos adversos leves (Devos et al, 2008).

Algunos estudios en la literatura psiquiátrica sugieren que una nueva clase de antidepresivos, los inhibidores duales selectivos de serotonina y noradrenalina (IRSN), pueden tener una eficacia ligeramente superior a los ISRS y sin los efectos secundarios observados en los antidepresivos tricíclicos (Papakostas et al, 2007). El hecho que los IRSN sean mejores que los ISRS en la EP podría ser por la afectación de la vía serotoninérgica y adrenérgica que se produce en la EP (Remy et al, 2005; Gaig, 2011). En la actualidad, no se han publicado ensayos clínicos de tratamiento con IRSN en la depresión de la EP, pero se ha visto que dos pacientes que presentaban depresión con EP refractario a ISRS mejoraron cuando se cambiaron a un IRSN (Takahashi et al, 2005). Un ensayo clínico controlado con placebo doble ciego llamado "Study of Anti-Depressants in Parkinson's Disease" (SAD-PD) que compara la paroxetina (ISRS) (dosis máxima 40mg/día) y venlafaxina de liberación prolongada (IRSN) (máximo 225mg/día) muestra beneficio en ambos para la depresión en la EP con una buena tolerancia y un nivel de evidencia I (Richard et al, 2012) aunque de todos los antidepresivos, la Academia Americana de Neurología (AAN) solo otorgaba categoría C a la amitriptilina para el tratamiento de la depresión en la EP en años anteriores (Miyasaki et al, 2006). También podría valorarse el uso de antidepresivos que elevan los niveles de dopamina como bupropion, ensayado ya en algunos pacientes con EP y depresión (Zaluska et al, 2011) o Agomelatina (De Berardis et al, 2013) por su acción agonista en los receptores melatoninérgicos MT1/MT2 y

antagonista serotoninérgicos 5HT_{2C}/5HT_{2B} aunque hacen falta ensayos al respecto. Sin embargo, a pesar de estas evidencias, hasta finales del siglo pasado solo un 26% de pacientes con EP recibía algún tipo de tratamiento antidepresivo sobretodo ISRS (Richard et al, 1997) siendo menor que la prevalencia de la misma lo que indicaba que estaba infradiagnosticada (Richard, 2007). De todos los tratamientos para la depresión, los ISRS suponen aproximadamente el 63%, mientras los tricíclicos son usados en aproximadamente un 7% y el resto no tienen tratamiento específico (Chen et al, 2007).

Se ha sugerido que los agonistas dopaminérgicos tendrían beneficio terapéutico en el tratamiento de la depresión en la EP pero la mayoría son estudios clínicos metodológicamente poco rigurosos. Por ejemplo, altas dosis de bromocriptina mejoraron los síntomas depresivos en una muestra de diez pacientes de EP (Jouvent et al, 1983). El pramipexol, agonista dopaminérgico D₂ y D₃, ha mostrado ser un fármaco prometedor para el tratamiento de la depresión, tanto en psiquiatría como en pacientes con EP en varios estudios (Blonder et al, 2011) estando el último de ellos publicado en una muestra japonesa de solo cinco pacientes donde después del tratamiento con pramipexol, cada puntuación total de tres escalas (UPDRS, HAM-D y la MADRS) disminuía significativamente en comparación con la situación previa. Ello parece indicar que pramipexol podría mejorar los síntomas depresivos en pacientes con EP (Harada et al, 2011). En otro ensayo clínico doble ciego controlado con placebo, pramipexol (0.125-1mg tres veces al día), en comparación con placebo, mejoraba los síntomas depresivos y no era por la mejora de la función motora (Barone et al, 2010). Los estudios en roedores muestran que este fármaco también modifica la activación espontánea de norepinefrina y serotonina en las neuronas, lo que sugiere que su efecto terapéutico puede ser debido en parte a las modulaciones de estos neurotransmisores (Chernoloz et al, 2009). El tratamiento con ropinirol en dosis de 10mg/día además de controlar los síntomas motores, mejora la ansiedad y los síntomas depresivos en pacientes con EP y fluctuaciones motoras. Los cambios en el humor y la ansiedad se relacionan con cambios en las puntuaciones del sueño.

d) Implicación de la depresión en la calidad de vida:

La depresión es un factor predictor de la afectación motora con limitación de las actividades de la vida diaria y de necesidad de tratamiento sintomático con un riesgo relativo de 1.86 (Ravina et al, 2007) e incluso podría ser el principal factor que determine una mala CVRS (Muslimovic et al, 2008; Fosaa et al, 2008; Carod-Artal et al, 2008). Pocos estudios han evaluado cual sería el impacto del tratamiento correcto de la depresión sobre la CVRS en los pacientes con EP pero su tratamiento podría

incluso mejorar la percepción del paciente sobre los síntomas motores independientemente de la mejora en la CVRS si bien hay que tener en cuenta la personalidad previa del paciente y la reacción individual con la que afronta la enfermedad. La depresión comporta también peor calidad de sueño, mayor dolor, mayor disfunción sexual y peor calidad de vida (Starkstein et al, 1991; Schrag et al, 2000).

En un estudio con 150 pacientes con EP y utilizando varias escalas, la apatía se diagnosticó en el 60% de los pacientes y la depresión en el 56%. La apatía coexistió con depresión en el 43% de los pacientes, en comparación con la depresión sin apatía (13%) y la apatía sin depresión (17%). El análisis de regresión múltiple reveló que la depresión está fuerte y negativamente asociada con el bienestar emocional y la comunicación, pero la apatía se asocia con la cognición y el estigma social (Oguru et al, 2010). Estos hallazgos sugieren que la apatía y la depresión pueden ser separables de la EP, aunque ambas son comunes en pacientes con EP y están asociadas con la calidad de vida de ahí que se intente hacer un diagnóstico diferencial entre ambas entidades en la EP para un tratamiento más específico (Pagonabarraga et al, 2015).

FATIGA.

a) Etiofisiopatología:

La fatiga es un problema común en la EP, a menudo el más preocupante de todos los síntomas. No se reconoce bien y no tiene tratamiento conocido eficaz (Friedman et al, 2007; Friedman et al, 2011).

En muchas ocasiones, la fatiga se describe como “una sensación de cansancio aplastante”, “falta de energía” o “sentimiento de agotamiento” (Abude et al, 1997) y frecuentemente va asociado al dolor. La fatiga al igual que la pérdida de peso puede ser consecuencia de muchas enfermedades crónicas sobretodo en sus fases avanzadas como cáncer, insuficiencia cardíaca, insuficiencia respiratoria, fibrosis quística, esclerosis múltiple, enfermedad de motoneuronas (ELA), demencia, SIDA y, por supuesto, la EP (Payne et al, 2012).

La fatiga es un síntoma al que no se le había prestado atención, ni en la práctica clínica ni en la investigación médica hasta muy recientemente. Sin embargo las primeras referencias sobre fatiga en la EP aparecen en 1967 (Hoehn et al, 1967) Y los primeros artículos sobre la misma en la EP en 1993 (Friedman et al, 1993). Sigue

siendo un síntoma poco conocido y, por tanto, poco tratado en la EP (Truong et al, 2008). La fatiga (ya sea física o psíquica) se asocia frecuentemente con depresión, trastornos del sueño, gravedad de la EP (Metta et al, 2011; Wen et al, 2012) e incluso con el género femenino (Beiske et al, 2010). También se ha relacionado con la ansiedad, falta de motivación, dolor, rigidez axial y trastornos de la marcha (Hagell et al, 2009; Alves et al, 2004). La causa de la fatiga en la EP parece tener un origen central más que periférico por la falta de alteraciones a nivel electromiográfico y electroneurográfico (Hwang et al, 2001). La fatiga central es la llamada “fatiga muscular”, “fatiga física” o “fatiga por el ejercicio” y tiene un sentido de agotamiento causado por el uso repetido de los músculos. La fatiga central puede ser causada por factores mentales o físicos (Krupp et al, 1996; Lou et al, 2001). Los factores mentales, posteriormente pueden ser subdivididos en dos tipos: estado de fatiga hipervigilante (o emocional) y estado de fatiga depresiva (Marek et al, 1998). Se han postulado numerosas causas como:

- a) la alteración del eje hipotálamo-hipofisario adrenal por estrés prolongado y disminución del flujo sanguíneo en el lóbulo prefrontal (Abe et al, 2000);
- b) procesos inflamatorios/inmunológicos posiblemente debidos a la liberación de citoquinas inflamatorias sobretodo durante procesos de activación del sistema inmunológico como infecciones, neoplasias y enfermedades autoinmunes (Katsarou et al, 2007);
- c) disfunción de los circuitos corticoestriatales (disfunción dopaminérgica y serotoninérgica) (Chaudhuri et al, 2000) y de otros circuitos límbicos especialmente serotoninérgicos (Pavese et al, 2010).
- d) alteración mitocondrial en el musculo esquelético que provocaría excesivos niveles de serotonina tras el ejercicio (Davis et al, 1997) seguidos de rigidez muscular (Markus et al, 1992).

De todas las teorías que intentan explicar la fatiga la más aceptada es la hipótesis hormonal e inflamatoria ya que se ha visto que las infecciones e inflamaciones provocan fatiga, depresión y dolor (Hagell et al, 2009) e incluso se ha observado que en el síndrome de fatiga crónica existe hipocortisolismo (Wyller, 2007) y niveles elevados de la citoquina pro-inflamatoria IL-6 (Sawada et al, 2006). En la EP parece haber evidencia DE que la activación de la glía produce liberación de citoquinas e incluso en un estudio se ha visto que los niveles de citoquinas pueden estar relacionados con la fatiga (Katsarou Z et al, 2007).

Los pacientes con EP tienen dificultad para realizar movimientos simultáneos y secuenciales que pueden empeorar a medida que avanza la secuencia (efecto secuencial) y pudiera ser uno de los mecanismos que subyacen a la fatiga de los pacientes con EP (Berardelli et al, 2012).

b) Epidemiología:

La fatiga en los pacientes con EP fue mencionada por Hoehn y Yahr, quienes consideraron que constituía un síntoma temprano de la EP en el 2% de sus pacientes (Hoehn et al, 1967). Los pacientes con EP, después del ejercicio repetido se fatigan dos veces más rápidamente que los sujetos sanos (Ziv et al, 1998).

En el estudio de Shulman, 101 pacientes con EP y buena respuesta a L-dopa con un MMSE superior a 23 puntos, se comparó el diagnóstico subjetivo del médico en relación al diagnóstico objetivo mediante una serie de test (Beck Depression Inventory (BDI), Beck Anxiety Inventory (BAI), Fatigue Severity Scale (FSS) y el Pittsburgh Sleep Quality Inventory (PSQI)). El 44% de los pacientes mostraban evidencia de depresión, 39% ansiedad, 42% fatiga y 43% alteraciones del sueño. El neurólogo detectaba depresión en el 21%, ansiedad en el 19%, fatiga en el 14% y alteraciones del sueño en el 39% de los pacientes. En este caso la concordancia entre los test y el criterio del neurólogo era del 35% para la depresión, el 42% para la ansiedad, 25% para la fatiga y del 60% para las alteraciones del sueño. La precisión en el diagnóstico para la fatiga era, por tanto, inferior que para los otros síntomas: un 42% de los pacientes referían fatiga y sólo en un 14% de los casos el médico reconocía el síntoma (Shulman et al, 2002). En resumen, la fatiga era desestimada por el neurólogo en un 28% de los casos, siendo un 23% la depresión, 20% la ansiedad y tan solo un 4% las alteraciones del sueño, a pesar de que la fatiga afecta indudablemente a la calidad de vida (Herlofson et al, 2003). En un estudio más reciente se ha visto que la fatiga puede afectar hasta un 62,78% de los pacientes con EP si utilizamos la escala NMSS (Non-Motor Symptoms Scale) y puede llegar a un 84.02% si se engloba en el dominio sueño/fatiga de dicha escala, siendo más frecuente y grave en mujeres (Martínez-Martín et al, 2012) y en los pacientes que tienen una actitud negativa hacia su enfermedad (Schenkman et al, 2001).

c) Escalas de diagnóstico y evaluación de la fatiga:

De las escalas que se pueden utilizar para valorar la fatiga, unas son específicas de la EP como la *Parkinson Fatigue Scale* (PFS-16), pero la mayoría son genéricas ya que han sido utilizadas primeramente en otras enfermedades. Se pueden utilizar tanto para detectar fatiga como la PFS-16, como para cuantificarla como la Fatigue Severity

Scale (FSS) o incluso para ver el impacto de la misma en la calidad de vida del paciente como la Fatigue Impact Scale for Daily Use (D-FIS) validada recientemente para pacientes españoles con EP (Martínez-Martin et al, 2006). La FSS valora 9 ítems relacionados con la fatiga en una escala de 1 (totalmente en desacuerdo) a 7 (totalmente de acuerdo). El punto de corte está en menos de 36 en cuyo caso se considera que no tiene fatiga. Es la más utilizada de manera global pero no se ha validado para la EP. Una versión extendida de la FSS es la FAI (Fatigue Assessment Inventory) que incorpora 29 preguntas, incluyendo 7 de la FSS. Es cualitativamente superior, pero su validez necesita ser plenamente confirmada. A su vez, la FSI (Fatigue Severity Inventory) es una versión mejorada de la FAI y consta de 33 preguntas incluyendo 8 relativas a los síntomas y tratamiento de la EP. Además de estas escalas, hay otras como la FS (Fatigue Scale) y la MFI (Multidimensional Fatigue Inventory) las cuales, junto con algunas preguntas contenidas en PDQ-39 y PDQL para evaluar la calidad de vida en pacientes con EP, facilitan una mejor comprensión del estado de fatiga. La MFI, con 20 ítems divididos en cinco dimensiones (fatiga general, física y mental, motivación y actividad), está validada para la EP (Franssen et al, 2014).

En 2005 se propuso la PFS-16, que es la única escala desarrollada específicamente para la EP (Brown et al, 2005) y validada en poblaciones de pacientes con EP en Gran Bretaña, Estados Unidos y recientemente en Suecia (Hagell et al, 2012) pero todavía no en castellano. Valora aspectos físicos, cognitivos y emocionales de la misma. Consta de 16 ítems y cada uno de ellos se valora en función de "fuertemente en desacuerdo", "en desacuerdo", "ni de acuerdo ni en desacuerdo", "de acuerdo" y "totalmente de acuerdo". La "Functional, Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue Scale" (FACIT-F), sin versión en castellano, cuya última versión del 2007 (versión 4) (<http://www.facit.org/FACITOrg/Questionnaires>) consta de 13 ítems, tiene en cuenta los últimos 7 días y valora los distintos ítems de cada dominio de 0 (nada) a muchísimo (4 puntos) (Lai et al, 2003). En una reciente revisión se propone que las escalas más recomendadas para la valoración de la fatiga en la EP son la FACIT-F y la FSS (Elbers et al, 2011). Si comparamos la escala PFS-16 con la FACIT-F, aunque ambas escalas muestran buenas propiedades de medición, la PFS-16 politémica muestra más ventajas que la PFS-16 dicotómica y la FACIT-F ya que las escalas dicotómicas son menos precisas y comprometen la precisión de la medida (Nilsson MH et al, 2013).

d) Tratamiento:

El reconocimiento correcto y las medidas apropiadas contra la fatiga pueden constituir un tema terapéutico de gran importancia en el tratamiento de la EP. El primero de los remedios debería ir encaminado al tratamiento no farmacológico de los factores asociados sobre todo las alteraciones del sueño, la depresión y ansiedad así como el ejercicio aeróbico que podría tener un papel potencialmente beneficioso al hacer desaparecer la fatiga, en ocasiones totalmente, después del ejercicio (Yoshii et al, 2006) independientemente de mostrar la eficacia del ejercicio físico en la EP para la marcha, la función física, y la calidad de vida. Aunque hacen falta más estudios, el ejercicio más la fisioterapia podrían combatir la fatiga. Por otro lado, el aumento de la motivación, ya sea con medidas psicológicas o farmacológicas, puede ser clave para disminuir la fatiga ya que la apatía frena cualquier intervención, provoca fatiga y la retroalimenta en un círculo vicioso (Marco-Llorente et al, 2009). De forma anecdótica se ha observado que el masaje japonés tradicional podría mejorar la fatiga en los pacientes con EP (Donoyama et al, 2012).

Si tenemos en consideración el uso de fármacos, la amantadine que inicialmente ha sido utilizada en la fatiga asociada a la esclerosis múltiple (Pucci et al, 2007), no ha comprobado su eficacia en la EP aunque si se ha utilizado para mejorar su aspecto motor con lo que su uso debería ser considerado en determinadas circunstancias, sobretodo en fatiga grave (Ríos et al, 2008). El modafinilo con dosis de hasta 400mg/día también debe ser tenido en cuenta (Mendonça et al, 2007) aunque reduce principalmente la fatigabilidad física y menos los síntomas de fatiga en sí (Del Sorbo et al, 2012).

Los estudios sobre fármacos antiparkinsonianos han sido contradictorios. Por una parte, se ha descrito que la bromocriptina no modifica la fatiga, mientras que la pergolida (que no suele utilizarse actualmente) la mejora (Yoshii et al, 2006). Otro estudio observa que la fatiga, antes del tratamiento con agonistas dopaminérgicos, es significativamente mayor en pacientes con EP que en los controles ($31,37\% \pm 3,81\%$ frente al $23,39\% \pm 3,03\%$, $P < 0,001$) pero que el uso de estos fármacos (9 pacientes con ropinirol, 3 con cabergolina y 3 con rotigotina) no mejoraba la fatiga tras tres meses de tratamiento (Oved et al, 2006). Algunos estudios han mostrado que la levodopa reduce la fatiga central y periférica (Yoshii et al, 2006; Lou, 2009), pero sin embargo en un reciente estudio donde se compararon pramipexol, levodopa, pergolida, cabergolina, bromocriptina, selegilina, trihexifenidilo y amantadina, ninguno salvo pramipexol mejoró la fatiga (Morita et al, 2011). También se ha visto que la fatiga puede ser un efecto secundario de algunos fármacos como levodopa y ropinirol (Watts

et al, 2010). El otro agonista dopaminérgico utilizado, la rotigotina transdérmica, presenta menos fatiga como efecto secundario (Högl et al, 2010). En definitiva, faltan más estudios, con más pacientes, bien diseñados y con los fármacos actuales (ya que muchos de ellos están basados en fármacos agonistas dopaminérgicos ergóticos que ya no se usan por sus potenciales efectos secundarios) que ayuden a despejar la incógnita sobre el uso de agonistas dopaminérgicos y levodopa en la fatiga de la EP.

La rasagilina, inhibidor de la MAO-B, también ha mostrado mejorar la fatiga en pacientes con EP (Rascol et al, 2011). Sin embargo la selegilina, parece incrementar la fatiga cuando se combina con levodopa (Heinonen et al, 1998).

La utilización de estimulantes como la anfetamina y el metilfenidato en dosis bajas han mostrado un efecto beneficioso, aunque limitado, en éstos pacientes (Yoshii et al, 2006). En un estudio con 10 mg cada 8 horas de metilfenidato, se obtuvo un beneficio significativo a las seis semanas (Mendonça et al, 2007). Otros tratamientos como pemolide, utilizado para el déficit de atención e hiperactividad (TDAH) y 4-aminopiridina, utilizada para la alteraciones de la marcha en esclerosis múltiple, podrían ser útiles en la fatiga de pacientes con EP (Yoshii et al, 2006).

Los antidepresivos, sobre todo los inhibidores de la receptación de serotonina tales como fluoxetina, paroxetina y sertralina a dosis bajas, han sido utilizados para el tratamiento de la fatiga de otras enfermedades como la EM (Amato et al, 2012) aunque también podría extenderse su uso a la EP, especialmente si asocian alteraciones del estado anímico o del sueño (Del Sorbo et al, 2012).

Otras opciones de tratamiento, como la estimulación subtalámica bilateral, podrían mejorar, en casos particulares, la fatiga si mejora el componente motor y el estado de ánimo, según se ha visto recientemente (Chou et al, 2012).

Basándose en un hipotético origen inflamatorio de la fatiga se han ensayado en otras enfermedades que la presentan, como el síndrome de fatiga crónica, la depresión y la esclerosis múltiple una serie de antiinflamatorios como los inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (Maes et al, 2007) y el ácido acetil-salicílico (Wingerchuk et al, 2005) con resultados prometedores pero en muestras pequeñas de individuos.

Recientemente se ha revisado el manejo de la fatiga en la EP y se ha concluido que su resolución puede ser un reto, ya que no hay pruebas suficientes sobre las opciones de tratamiento eficaces (Del Sorbo et al, 2012) y sobre el beneficio de intervenciones farmacológicas y/o no farmacológicas (Franssen et al, 2014).

e) Implicación de la fatiga en la calidad de vida:

La fatiga es uno de los síntomas de EP más invalidantes con un serio impacto en la calidad de vida incluso en etapas tempranas de la EP (Friedman, 2012). La fatiga incrementa el volumen de esfuerzo requerido para terminar una actividad y puede conducir a su abandono o realización inadecuados (Marco-Llorente et al, 2010), elimina el disfrute de la actividad y su prevención condiciona que los pacientes eviten situaciones que puedan desencadenar o empeorar la fatiga (Friedman et al, 2007). La fatiga física afecta a las actividades de la vida diaria, mientras que la fatiga mental se relaciona con aspectos cognitivos y de bienestar emocional (Havlikova et al, 2008).

La fatiga repercute negativamente en la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) e incluso más en pacientes con EP que en pacientes con diabetes mellitus o en ancianos sanos (Larsen et al, 2000).

ESTREÑIMIENTO:

En la EP se han encontrado cuerpos de Lewy en el sistema nervioso entérico, en el plexo cardiaco, en el plexo pélvico y en la médula adrenal (Wakabayashi et al, 1997). La retina o la glándula suprarrenal aunque no estén inervados, tienen neuronas catecolaminérgicas y también se afectan en la EP. La médula suprarrenal, los ganglios raquídeos, ganglios de la cadena simpática cervical y torácica presentan también cuerpos de Lewy y α -sinucleína (Sugie et al, 2005).

Se ha demostrado que, en los pacientes con EP, los plexos nerviosos intestinales parasimpáticos (submucoso de Meissner y mientérico de Auerbach) presentan cuerpos de Lewy (Wakabayashi et al, 1989) y depósitos de α -sinucleína e incluso el núcleo dorsal del vago presenta depósitos de α -sinucleína desde el inicio de la enfermedad (Braak et al, 2006).

Se cree que hasta 9 de cada 10 pacientes con EP tienen al menos un síntoma autonómico (Kaufman et al, 2007). En nuestro estudio analizaremos el estreñimiento por ser frecuente, aparecer en fase precoces de la EP y ser fácil de diagnosticar.

a) Etiofisiopatología:

Es un síntoma muy frecuente que puede incluso preceder en años a la fase motora de la EP (Byrne et al, 1994). Un estudio con 7000 pacientes seguidos durante 24 años concluye que aquellos que no defecaban diariamente durante al menos 10 años tenían hasta tres veces más riesgo de desarrollar EP (Abbott et al, 2001). Otro estudio más reciente habla de cifras similares, 2,7 veces más probabilidad de EP si hacen menos

de una deposición diaria y 4,5 veces más riesgo que aquellos que hacían 2 o más deposiciones diarias (Pfeiffer et al, 2003). En un reciente metanálisis se comprueba que el antecedente de estreñimiento puede suponer un riesgo relativo de 2.34 veces más probabilidad de tener EP (RR, 2.34; 95% CI, 1.55–3.53) (Noyce et al, 2012). Se ha comprobado que existe correlación entre el número de neuronas en la *pars compacta* de la sustancia negra y el estreñimiento independientemente de la existencia o no de cuerpos de Lewy (Petrovitch et al, 2009). Se ha observado que en pacientes con EP el tiempo medio de tránsito intestinal es de 44h mientras que en controles es de 20h (Edward et al, 1991).

El sistema nervioso autónomo parasimpático es el encargado de la facilitación del peristaltismo gastrointestinal, secreción intraluminal y relajación del esfínter anal externo y tiene su origen en el núcleo dorsal del vago y en el parasimpático sacro. El sistema nervioso autónomo simpático, que produce reducción de la motilidad y aumento del tono del esfínter anal, tiene su origen a nivel de los correspondientes ganglios prevertebrales (Cernosino et al, 2008).

En 2007 Minguéz-Castellanos y colaboradores analizaron la existencia de agregados de α -sinucleína mediante anticuerpos α -sinucleína (AS) en las biopsias quirúrgicas tras la resección de un órgano abdominopelvíco realizadas por múltiples motivos a 100 pacientes (edad 44-84 años). Se encontraron AS en el 9% de los pacientes (95% CI 3.4 to 14.6%) siendo más común en las piezas vesicoprostaticas (26%) que las del tracto digestivo (4%). Dieciséis de los 100 pacientes (6 tenían agregados de α -sinucleína (AS+) y 10 sin agregados (AS-)) aceptaron un seguimiento neurológico doble ciego. Un paciente con AS+ había sido previamente diagnosticado de alteración de conducta del sueño REM. El SPECT cardiaco con [(123)I]metaiodobenzylguanidina mostraba una reducción de la captación del trazados en el grupo AS+ y el SPECT cerebral con [(123)I]ioflupano mostraba una baja captación del trazador en el estriado de un solo un paciente AS+. Treinta meses después de la biopsia los bajos niveles de captación del trazados a nivel cardiaco y estriatal se correlacionaban con una mayor puntuación en la escala *Unified Parkinson's Disease Rating Scale III* mostrando que tanto la afectación simpática cardiaca por agregados de α -sinucleína como la afectación estriatal eran claves en el diagnóstico de la EP y que la presencia de agregados de α -sinucleína en las neuronas autonómicas periféricas Puede representar una fase presintomática precoz en el desarrollo de cuerpos de Lewy (Minguéz-Castellanos et al, 2007).

En los pacientes con EP existe un acúmulo de cuerpos de Lewy y depósitos de α -sinucleína (Lebouvier et al, 2008) en el sistema nervioso entérico (Braak et al, 2006)

y en los ganglios autonómicos siendo muy precoz en el núcleo dorsal del vago y en el sistema nervioso entérico. Dichos cambios pueden ser debidos a alteraciones dopaminérgicas aunque no puede descartarse la afectación de otros neurotransmisores como la serotonina, noradrenalina y acetilcolina (Singaram et al, 1995).

En un estudio se correlacionó la carga de cuerpos de Lewy en el plexo submucoso con los síntomas neurológicos y gastrointestinales comparando 10 pacientes controles con 29 pacientes con EP a los que se tomó biopsias del colon ascendente y descendente realizando un análisis inmunohistoquímico para alfa-sinucleína. La presencia de cuerpos de Lewy se demostró en 21 de los 29 pacientes con EP y en ninguno de los controles lo que permite sugerir que ésta puede ser una herramienta útil para el diagnóstico anatomopatológico pre-mortem de EP (Lebouvier et al, 2010).

b) Epidemiología:

Aunque inicialmente se observó que el estreñimiento podía afectar a un 20% de los pacientes con EP (Pfeiffer et al, 2003) posteriores estudios elevan la prevalencia de un 52% (Martínez-Martín et al, 2007) a un 60-80% (Argandoña-Palacios et al, 2010). En otro estudio sobre pacientes belgas (Crosiers et al, 2012) el estreñimiento estaba presente en el 38.6% de los pacientes (45.7% en estadio 3 de H&Y y del 52.4% en estadio 4-5 de H&Y). En un reciente estudio (Khoo et al, 2013) observa que el 42.1% de pacientes con EP en etapas tempranas tenía estreñimiento comparado con el 7.1% de los controles sanos. La incontinencia fecal es menos frecuente y también menos estudiada (Pérez Macho et al, 2010). El tiempo transcurrido entre la existencia de estreñimiento y la aparición de los primeros síntomas motores o incluso el diagnóstico de DCL es muy variable pero podría existir una diferencia de hasta 20 años (Kaufmann et al, 2004). El tiempo transcurrido entre el estreñimiento y el diagnóstico de la EP puede ser de hasta 50 años (Ueki et al, 2004). Además el estreñimiento pueden verse incrementado en los pacientes con EP por el uso posterior de determinados fármacos (levodopa, anticolinérgicos...), falta de movilidad, disminución del tono del diafragma y de la musculatura abdominal, fallos en la relajación del músculo puborrectal y del esfínter anal externo, escasa ingesta de líquidos y escasa saliva ingerida ya que esta rebosa por la boca (Jost, 1997).

c) Escalas de diagnóstico y evaluación del estreñimiento:

La evaluación de la existencia de estreñimiento se incluye como subescala en otras más generales como la SCOPA-Aut (Visser et al, 2004) y la NMSS (Evatt et al, 2009) definiéndolo como menos de tres deposiciones a la semana y cuantificando frecuencia

y severidad del mismo. También en la PD NMS Questionnaire (Chaudhuri et al, 2007) autoadministrado al paciente aparece reflejada en la pregunta número 5 la existencia o no de estreñimiento (en la versión validada en español aparece también en el número 5). Como escala más específica, el estreñimiento puede ser medido en la escala CCS (Agachan et al, 1996) (Anexo XXIX) aunque ésta está realizada para pacientes con estreñimiento idiopático y no para pacientes con EP específicamente.

d) Tratamiento:

Se debería comenzar con medidas higiénico-dietéticas como aumento de la ingesta de agua, ingesta de fibra insoluble (Astarloa et al, 1992) como salvado de trigo, cáscara de *Plantago ovata* (Mulero-Carrillo et al, 2012), vegetales (especialmente espárragos y pepinos) y fruta con su piel (Fernández Izquierdo et al, 2006) o incluso añadir sustancias probióticas. También se recomienda aumentar la actividad física. El uso de *psyllium* como suplemento en la alimentación aumenta la frecuencia de deposiciones y el peso fecal (Ashraf et al, 1997). Entre las medidas farmacológicas se pueden usar laxantes osmóticos como el macrogol (Zangaglia et al, 2007) que se ha mostrado muy eficaz y otros agentes como lactitol, lactulosa, sorbitol y aceite de parafina. Determinados lubricantes o surfactantes como el docusato que ablandan y lubrican las heces pero al parecer con menor efectividad que el *psyllium* (McRorie et al, 1998).

Hay estudios que demuestran la efectividad de soluciones equilibradas de electrolitos de polietilenglicol de forma regular, incluso diaria, en pacientes con EP (Corazziari et al, 1996; Eichhorn et al, 2001). Los agentes procinéticos, como domperidona a dosis 20-40mg/día, son los más utilizados en la práctica clínica y otros nuevos fármacos, también procinéticos, como la mosaprida (agonista 5HT₄ y antagonista parcial 5HT₃) podrían facilitar la liberación de acetilcolina en las neuronas colinérgicas entéricas mejorando su motilidad con menos efectos secundarios (Liu et al, 2005). El último recurso es el uso de piridostigmina, misoprostol y colchicina (Pfeiffer et al, 2003) con resultados anecdóticos y no suficientemente estudiados en este tipo de pacientes. Conviene, por otro lado, no abusar de laxantes vía rectal por los efectos que pudieran tener a largo plazo. Si existe estreñimiento extremo y pertinaz, especialmente durante los periodos off, el uso de apomorfina subcutánea puede ser eficaz (Mathers et al, 1989; Merello, 2008). El uso de toxina botulínica en el músculo pubo-rectal (Cadeddu et al, 2005) o en el esfínter anal externo, la estimulación eléctrica de los nervios sacros (Korgh et al, 2008) o la esfinterotomía pueden ser otras opciones para algunos casos.

e) Implicación del estreñimiento en la calidad de vida:

La afectación en la calidad de vida de los pacientes con EP y estreñimiento ha sido poco evaluada (Carod Artal et al, 2009) siendo la más utilizada la escala general de calidad de vida en los pacientes con EP (PDQ-39) que no incluye específicamente ninguna pregunta sobre estreñimiento (Peto, 1995).

En un estudio doble ciego controlado con placebo sobre 57 pacientes con EP se observó mejoría en los parámetros de motilidad intestinal en aquellos pacientes que utilizaron una solución isosmótica de macrogol durante 8 semanas pero no se observaron diferencias en la PDQ-39 (sí se observaron en la UPDRS-III) entre el grupo placebo y el grupo tratado a pesar de que este último evacuaba mucho mejor y de forma estadísticamente significativa (Zangaglia et al, 2007). Por otro lado, la existencia de estreñimiento influye no solo en la absorción errática de la medicación sino también en el origen de otras patologías potencialmente mortales como el megacolon, la pseudoobstrucción intestinal, los vólvulos e incluso la perforación del intestino (Quigley et al, 1996). La alta prevalencia y la precocidad con la que aparecen los síntomas podría ser utilizado en el futuro como marcador precoz de la enfermedad al igual que otros síntomas gastrointestinales como la atonía gástrica (Minguez-Castellano et al, 2007).

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

3. HIPÓTESIS y OBJETIVOS

Hipótesis

Hipótesis principal.

Los TNM de la EP están infradiagnosticados en la región de Murcia, concretamente 4 de los mas prevalentes e invalidantes como son las alteraciones del sueño, la depresión, la fatiga y el estreñimiento.

Hipótesis secundaria.

Los TNM pueden estar interrelacionados entre sí.

Objetivos

Objetivo principal.

El objetivo principal es analizar estos 4 TNM en la población diana (pacientes con EP en la región de Murcia).

Objetivos secundarios / específicos.

1. Evaluar el porcentaje de pacientes preguntados por cada uno de éstos 4 TNM.
2. Determinar la frecuencia de estos 4 TNM.
3. Determinar la interrelación existente entre los 4 TNM.
4. Diseñar un protocolo de registro y evaluación para la EP sencillo y fácil de utilizar por el médico, paciente o familiar, que incluya la evaluación de la mayoría de síntomas no motores, y sea acorde con la mejora de la calidad asistencial de los pacientes con EP. Este modelo de registro utiliza las tecnologías disponibles actualmente de uso a nivel internacional utilizando una de las plataformas informáticas mas utilizadas con el uso de sistema IOS de Apple© para tabletas tipo Ipad®.

MATERIAL Y MÉTODOS

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 Ámbito sociosanitario

Entorno geográfico y área de Salud

La región de Murcia es una comunidad autónoma uniprovincial que se sitúa en el sureste español cuya capital es Murcia. Tiene una población censada a fecha 1 de diciembre de 2014 de 1.466.818 habitantes (BOE número 308 Lunes 22 de diciembre de 2014 Sec. I. Página 104.187). Es una región con 45 municipios distribuidos en 11.313 Km² dedicados fundamentalmente a la producción de frutas, verduras así como a la industria alimentaria y al turismo. Desde el punto de vista sanitario consta de 9 áreas sanitarias:

- Gerencia del Área de Salud I (Murcia/Oeste)
- Gerencia del Área de Salud II (Cartagena)
- Gerencia del Área de Salud III (Lorca)
- Gerencia del Área de Salud IV (Noroeste)
- Gerencia del Área de Salud V (Altiplano)
- Gerencia del Área de Salud VI (Vega Media del Segura)
- Gerencia del Área de Salud VII (Murcia/Este)
- Gerencia del Área de Salud VIII (Mar Menor)
- Gerencia del Área de Salud IX (Vega Alta del Segura)

Ámbito de estudio

El ámbito de estudio es toda la región de Murcia excepto el área geográfica del Mar Menor por la inexistencia de consulta específica de neurología en el momento de efectuar el estudio.

Población a estudio

La población a estudio son los pacientes diagnosticados de enfermedad de Parkinson (EP) idiopático de la región de Murcia.

Criterios de inclusión

- Pacientes con EP de cualquier estadio evolutivo con y sin demencia asociada a la EP según el diagnóstico del neurólogo,
- Seguimiento en una consulta de neurología
- Historia clínica escrita ya fuera en soporte informático o papel

Criterios de exclusión

- Parkinsonismo distinto a EP
- Demencia distinta a la asociada a la EP.

Periodo de estudio

Un periodo de 19 meses desde el 8 octubre de 2010 hasta el 31 de mayo de 2012.

4.2. Material y métodos

Estudio hospitalario multicéntrico observacional descriptivo de serie de casos (*cross-sectional study*) de pacientes con EP seguidos en la consulta de neurología. El estudio se realizó a través del proyecto de investigación E.M.C.A. 10 (Gestión de calidad Asistencial del Servicio Murciano de Salud) sobre la EP analizando las historias clínicas consecutivas y al azar de 156 pacientes previamente diagnosticados de EP recogidas en diferentes centros/hospitales de la Comunidad Autónoma de la Región de Murcia (C.A.R.M.) (Hospital Virgen de la Arrixaca, Hospital Morales Meseguer, Hospital Reina Sofía, Hospital Santa Lucía, Hospital Comarcal del Noroeste, Hospital de la Vega Lorenzo Guirao, Hospital Rafael Méndez, Hospital Virgen del Castillo) contando con neurólogos colaboradores (Emiliano Fernández Villalba, Salvadora Martínez Vidal, Javier Martín, Ossama Morsi Hassan, Juan José Soria Torrecillas, Arturo Sampedro Andrada, José Marín Marín, Cristina Naranjo Fernández, María Teresa Frutos Alegría, Joaquín Salamero Martínez, Saida Atienza Ayala).

La recogida de datos se realizó de forma consecutiva tras solicitar el consentimiento verbal al neurólogo responsable de la consulta. Las historias clínicas podían estar en el programa informático SELENE®, digitalizadas en el ordenador o en formato papel archivadas en la historia clínica del paciente. Una vez localizadas las historias clínicas del paciente, el investigador principal se desplazaba al hospital,

examinaba en las historias el archivo histórico de seguimiento en la consulta de neurología desde la primera hasta la última visita documentada.

Las variables clínicas analizadas para el estudio fueron: edad en años, sexo (varón/mujer), tiempo de evolución de la EP en años y estadios evolutivos actuales del paciente. Para los estadios evolutivos se utilizó la escala de clasificación de Hoehn y Yahr (H&Y) considerando estadio leve una puntuación ≤ 2 , moderado (>2 y ≤ 3), avanzado (>3 y ≤ 5). Independientemente del estadio evolutivo también se registraron aquellos pacientes con demencia asociada a la EP independientemente del estadio.

Al analizar las historias clínicas, los 4 TNM se evaluaron de la siguiente manera:

1. Alteraciones del sueño: se anotaron todas las alteraciones del sueño que fueran asociadas a la EP como insomnio, SPI, TCSR, ESD...o derivados como “le cuesta dormir”, no duerme por la noche... Los casos de nicturia y SAOS como causas de alteraciones del sueño se descartaron debido a que era difícil de distinguir de causas urológicas y neumológicas distintas a la EP.
2. Depresión: se buscó dicho término u otros similares como estado de ánimo deprimido, tristeza, etc... pero se descartaba si estaba escrito apatía, ansiedad aislada sin tristeza para diferenciar de estas otras alteraciones.
3. Fatiga: se buscaron también términos similares como cansancio, astenia...
4. Estreñimiento: este síntoma normalmente era mas fácil de identificar porque o bien estaba escrito que el paciente tenía estreñimiento o se utilizaban otros términos como que hacía pocas deposiciones por semana o términos como “va al baño cada 3-4 días”....

En general si el síntoma no estaba reflejado en la historia se entendía que no se le había preguntado al paciente mientras que si estaba escrito podía aparecer reflejado por ejemplo “...no tiene fatiga...” o “...tenía fatiga...” Lo mismo con el resto de síntomas.

Se anotó si el paciente estaba en tratamiento para el TNM que presentaba o bien porque en la historia se reflejaba en las recomendaciones terapéuticas o bien porque había constancia de que el tratamiento había mejorado el TNM.

Se evaluaron:

- a. Porcentaje de pacientes preguntados por cada uno de los 4 TNM :
 1. Alteraciones del sueño.
 2. Depresión.
 3. Fatiga
 4. Estreñimiento
- b. En los pacientes preguntados, el porcentaje de pacientes que presentaban cualquiera o varios de los TNM estudiados.
- c. Porcentaje de pacientes supuestamente no diagnosticados.
- d. Comparación de los pacientes preguntados y no preguntados por cada uno de los 4 TNM. Se evaluaron edad media, tiempo de evolución de la EP, sexo y estadio.
- e. Comparación de los pacientes con/sin el TNM preguntado. Se evaluaron edad media, tiempo de evolución de la EP, sexo y estadio.
- f. Porcentaje de pacientes tratados por cada uno de los 4 TNM.
- g. Análisis y características de los pacientes preguntados por ningún, uno, dos, tres o los 4 síntomas.
- h. En los pacientes preguntados se analizó la relación entre los distintos TNM.

4.3. Análisis estadístico

Los datos fueron recogidos en una tabla de Excel y posteriormente analizados con el programa estadístico S.P.S.S. versión 21 en español. Las variables podían ser categóricas/cualitativas como sexo, estadio o existencia o no del TNM, en cuyo caso se mostraban como valor absoluto y frecuencia relativa (porcentaje) o cuantitativas como edad media y tiempo de evolución de la EP en cuyo caso se mostraban con la media y la desviación estándar (DE). Para su cálculo se utilizaban estadísticos descriptivos.

Para comprobar la normalidad de las muestras se utilizará la prueba de Kolmorov-Smirnov estableciendo como hipótesis nula (H_0) "la muestra sigue una distribución normal" si la significación estadística es superior a 0.05 ($p > 0.05$),

rechazando H_0 y aceptando la hipótesis alternativa (H_1) “la muestra no sigue una distribución normal” si $p < 0.05$.

Para la comparación de medias se utilizarán bien pruebas paramétricas de muestras independientes (t-Student) bien pruebas no paramétricas de muestras independientes (prueba U de Mann-Whitney). Cuando se comparen medias de edad y tiempo de evolución de la EP en diferentes grupos, si la muestra analizada no sigue una distribución normal se utilizarán pruebas no paramétricas de muestras independientes (prueba U de Mann-Whitney). En aquellos casos en los que la muestra siga una distribución normal se utilizarán pruebas paramétricas de muestras independientes (t-Student) para comparación de medias teniendo en cuenta en éste caso la homocedasticidad (varianza homogénea) de la muestra mediante la prueba de Levene determinada de forma automática por el programa S.P.S.S, considerándose que no puede rechazarse la igualdad de la varianza si la prueba de Levene era < 0.05 , es decir, se aceptará que las varianzas son iguales si $p > 0.05$ y que son diferentes si $p < 0.05$.

Tanto en pruebas paramétricas como no paramétricas se considerará que no puede rechazarse la hipótesis nula (H_0) “ambas muestras son iguales en la variable comparada” si $p > 0.05$ con un nivel de significación alfa = 0.05 y un intervalo de confianza del 95%. Si $p < 0.05$ se rechazara H_0 y se aceptara la H_1 aceptándose que hay una diferencia estadísticamente significativa entre ambas muestras en relación a la variable estudiada.

Cuando se analice la relación entre dos variables categóricas se aceptará como H_0 “ambas variables son independientes y no están asociadas/relacionadas” si $p > 0.05$ con un intervalo de confianza del 95% y se rechazara H_0 , y se aceptará H_1 “ambas variables son dependientes y están relacionadas/asociadas” si $p \leq 0.05$. En tablas 2X2, cuando el número de frecuencias esperadas sea menor de 20 se utilizará el test exacto de Fisher para determinar la significación estadística “p” y en caso contrario se utilizará el χ^2 de Pearson. En tablas diferentes a 2X2 cuando el número de frecuencias esperadas sea menor que 20 se utilizará la razón de verosimilitud para el cálculo de “p” y en caso contrario se utilizara el χ^2 de Pearson.

Para el calculo del riesgo relativo (RR) en las tablas 2X2 se tendrá en cuenta la fórmula $(a \times c) / (b \times d)$ de dichas tablas con un intervalo de confianza del 95%.

RESULTADOS

5. RESULTADOS

A) Cálculo de sexo, edad media, tiempo de evolución y estadios de la muestra.

De los 156 pacientes estudiados, el 56.41% eran varones y el 43.59% eran mujeres (figura 2).

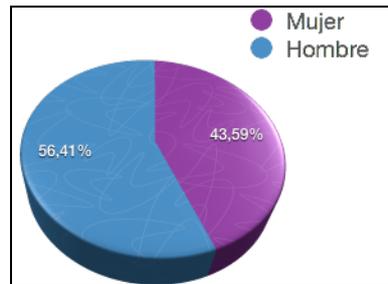


Figura 2. Sexo de los pacientes con EP. El 56.41% eran varones y el 43.59% eran mujeres.

La edad media fue de 73.21 ± 9.27 años (IC 95%: 71.75-74.68 años); mediana 75 años; moda 81 años; rango 52 años (40 - 92 años) (figura 3a). La edad media de los varones era de 72.99 ± 9.88 años (figura 3b) y de 73.50 ± 8.47 años para las mujeres ($p=0.734$) (figura 3c). La prueba estadística de Kolmogorov-Smirnov indica que no sigue una distribución normal ($p=0.043$).

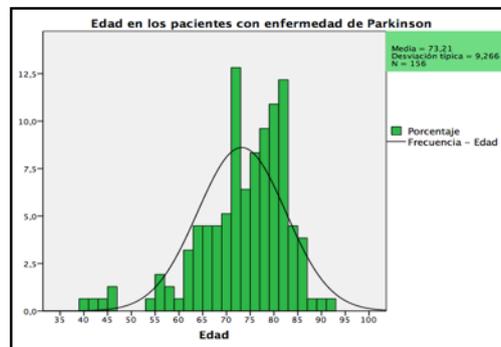


Figura 3a: Porcentaje de pacientes con una determinada edad. La edad media fue de 73.21 ± 9.27 años; mediana 75 años; moda 81 años; rango 52 años (40 - 92 años).

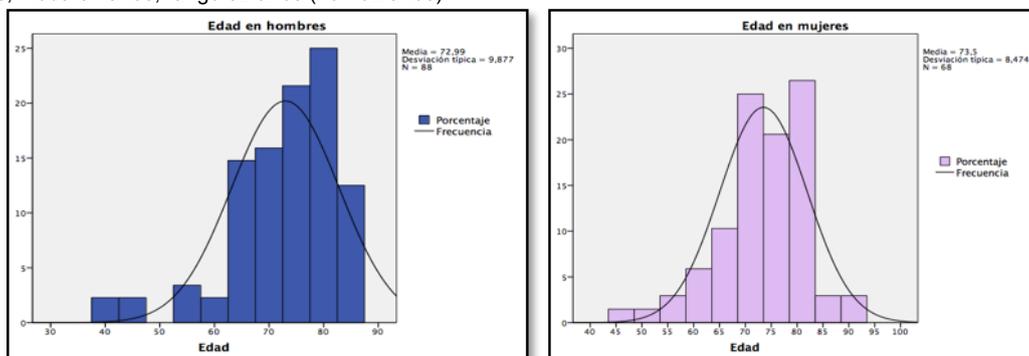


Figura 3b y 3c: Edad en varones y mujeres respectivamente. La edad media de los varones era de 72.99 ± 9.88 años y de 73.50 ± 8.47 años para las mujeres ($p=0.734$).

El promedio de años de progreso de la EP en el momento de recogida de los datos era de 7.36 ± 5.55 años (IC 95%: 6.39-8.20 años); mediana 6 años; moda 6 años, rango 29.5 años (0.5-30 años (**figura 4a**). Prueba de Kolmogorov-Smirnov ($p=0.003$) indica que no sigue una distribución normal. Para el sexo masculino el promedio de años de evolución fue de 7.69 ± 5.59 años (**figura 4b**) y para el sexo femenino de 6.93 ± 5.51 años ($p=0.394$) (**figura 4c**).

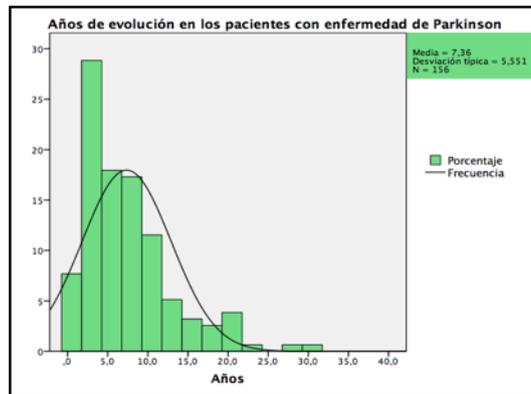


Figura 4a: Años de evolución de la EP. El promedio de años de progreso de la EP en el momento de recogida de los datos era de 7.36 ± 5.55 años; mediana 6 años; moda 6 años, rango 29.5 años.

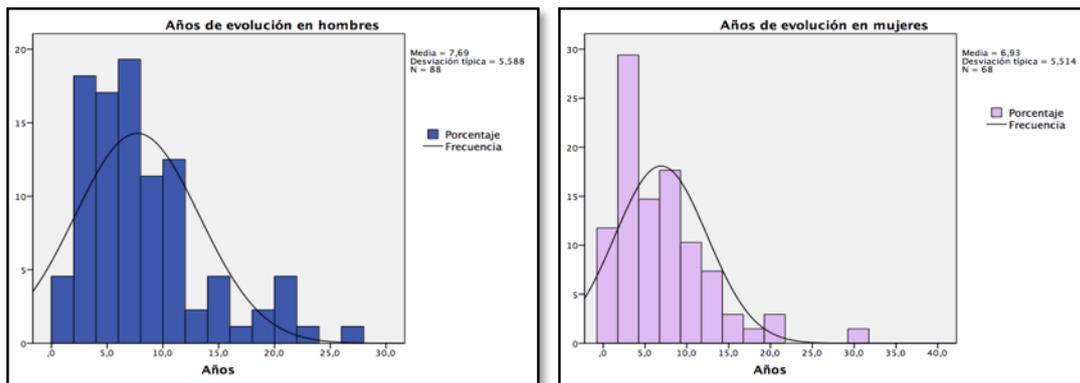


Figura 4b y 4c: Años de evolución de la EP en varones y mujeres respectivamente. El promedio de años de evolución fue de 7.69 ± 5.59 años en hombres y de 6.93 ± 5.51 años en mujeres ($p=0.394$).

El estadio evolutivo de los 156 pacientes estudiados queda de la siguiente forma: 32.05% (50 pacientes) en estadio leve, 30.77% (48 pacientes) en estadio moderado, 25.64% (40 pacientes) en estadio avanzado y 11.54% (18 pacientes) en estadio con demencia asociada (**figura 5a**). De los 88 varones, el 31.82% (28 varones) estaba en estadio leve, 29.55% (26 varones) estadio moderado, 26.14% (23 varones) estadio avanzado y el 12.50% (11 varones) con demencia (**figura 5b**). De las 68 mujeres el 32.35% (22 mujeres) estaba en estadio leve, el 32.25% (22 mujeres) en estadio moderado 25% (17 mujeres) en estadio avanzado y 10.29% (7 mujeres) con demencia (**figura 5c**) ($p=0.963$).

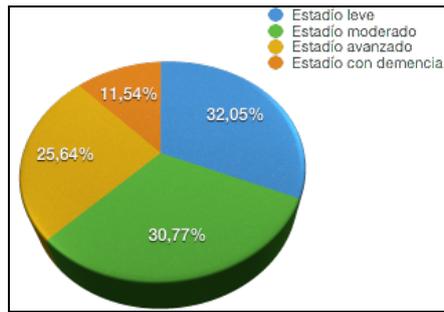


Figura 5a. Estadios evolutivos de los pacientes con EP: El 32.05% en estadio leve, 30.77% en estadio moderado, 25.64% en estadio avanzado y 11.54% en estadio con demencia.

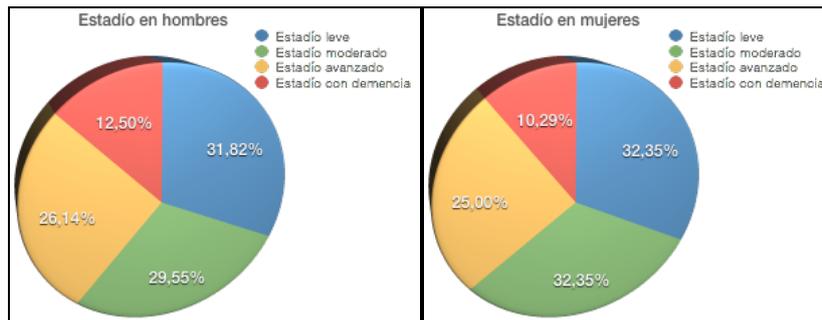


Figura 5b y 5c: Estadios en varones y mujeres respectivamente. En los varones el 31.82% estaban en estadio leve, 29.55% estadio moderado, 26.14% estadio avanzado y el 12.50% con demencia. En las mujeres el 32.35% estaban en estadio leve, el 32.25% en estadio moderado 25% en estadio avanzado y 10.29% con demencia (p=0.963).

La edad media del estadio leve fue de 69.32 ± 11.18 años, rango 47 años (42-89 años; IC 95%: 66.14-72.50), el estadio moderado 74.21 ± 7.07 años (rango 56-86 años; IC 95% [72.16-76.26]), estadio avanzado 74.83 ± 9.08 años (rango 40-92 años; IC 95%: 71.92-77.73) y estadio con demencia 77.78 ± 4.43 años (rango 70-85 años; IC 95%: 75.58-79.98) (**figura 6**).

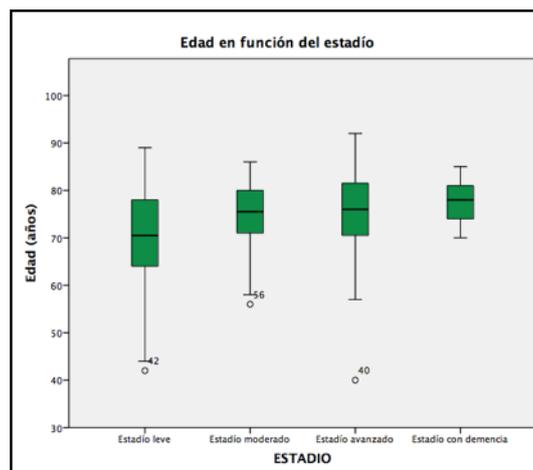


Figura 6: Estadio y edad. La edad media en estadio leve fue de 69.32 ± 11.18 años, estadio moderado 74.21 ± 7.07 años, estadio avanzado 74.83 ± 9.08 años, estadio con demencia 77.78 ± 4.43 años.

La evolución media de evolución de la EP en estadio leve es 3.83 ± 2.85 años (rango 14 (1-15 años); IC 95%: 3.02-4.64); estadio moderado 6.59 ± 4.23 años (rango 20.5 (0.5-21 años); IC 95%: 5.36-7.82); estadio avanzado 11.17 ± 6.15 años (rango 27 años (3-30 años); IC 95%: 9.21-13.14); estadio con demencia 10.72 ± 6.06 años (rango 25 años (2-27 años); IC 95%: 7.71-13.73) (**figura 7**).

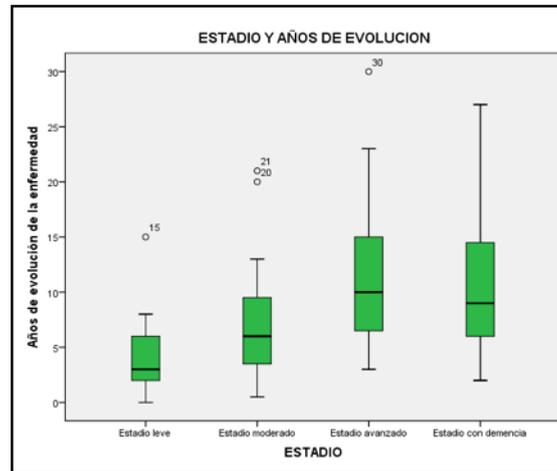


Figura 7: Estadio y años de evolución. La evolución media de la EP en estadio leve fue de 3.83 ± 2.85 años, estadio moderado 6.59 ± 4.23 años, estadio avanzado 11.17 ± 6.15 años, demencia 10.72 ± 6.06 años.

B) Análisis individual de cada síntoma

l) Alteraciones del sueño

1) Comparación entre los pacientes preguntados y no preguntados por alteraciones del sueño (tabla 6)

En el 32.05% (50 pacientes) de los 156 pacientes no se preguntó por las alteraciones del sueño (**figura 8**).



Figura 8. Alteraciones del sueño en los pacientes con EP. El 32.05% de los pacientes no fueron preguntados por alteraciones del sueño.

1a. Sexo: El 57.5% de los pacientes preguntados por el sueño y el 54% de los pacientes no preguntados por el sueño eran varones. El 69.3% (61 pacientes) de los varones y el 66.2% (68 pacientes) de las mujeres fueron preguntados por el sueño ($p=0.677$).

1b. Edad media: Los 106 pacientes preguntados por el sueño tuvieron una edad media de 73.36 ± 8.91 años mientras que los 50 pacientes no preguntados tenían una edad media de 72.90 ± 10.06 años ($p=0.959$). Los varones preguntados por el sueño tuvieron una edad media de 73.18 ± 8.861 años y las mujeres 73.60 ± 9.076 años ($p=0.865$).

1c. Tiempo de evolución de la EP: Los pacientes preguntados por el sueño tuvieron una evolución media de la EP de 7.66 ± 5.99 años y los pacientes no preguntados 6.73 ± 4.46 años ($p=0.695$). Los varones preguntados por el sueño tuvieron una evolución media de la EP de 7.84 ± 5.90 años y las mujeres 7.41 ± 6.17 años ($p=0.594$).

1d. Estadios: Los pacientes preguntados por el sueño estaban un 32.1% en estadio leve, 28.3% en estadio moderado, 29.2% en estadio avanzado y 10.4% en estadio con demencia. Los pacientes no preguntados estaban en estadio leve en un 32%, estadio moderado en el 36%, en estadio avanzado en un 18% y estadio con demencia en un 14% ($p=0.437$). El 32% (16 pacientes) de los pacientes en estadio leve, el 37.50% (18 pacientes) en estadio moderado, el 22.50% (9 pacientes) en estadio avanzado y el 38.89% (7 pacientes) en estadio con demencia no fueron preguntados por las alteraciones del sueño ($p=0.045$) (**figura 9**).

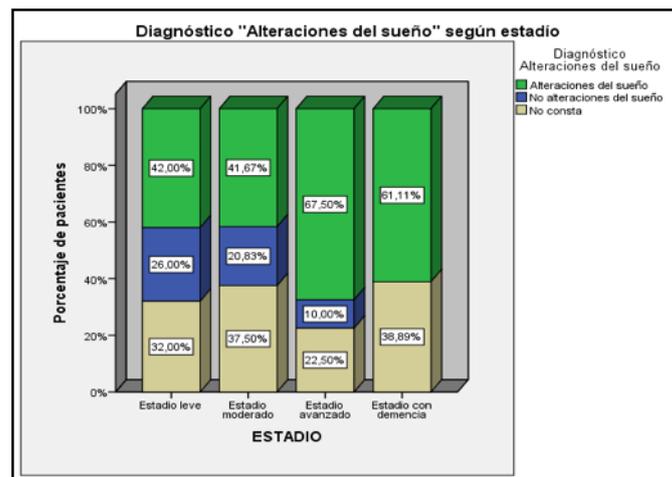


Figura 9 . Alteraciones del sueño en pacientes con EP en diferentes estadios. No se preguntó por alteraciones del sueño al 32% de los pacientes en estadio leve, al 37.50% en estadio moderado, al 22.50% en estadio avanzado y al 38.89% de los pacientes con demencia ($p=0.045$).

ALTERACION DEL SUEÑO	No preguntados (50 pacientes)	Preguntados (106 pacientes)	p
Edad media ± DE (años)	72.90±10.06	73.36±8.91	0.959
Tiempo evolución de la enfermedad (años)	6.73±4.46	7.66±5.99	0.695
Sexo, varón (%)	54%	57.5%	0.677
Estadio leve	32%	32.1%	0.437
Estadio moderado	36%	28.3%	
Estadio avanzado	18%	29.2%	
Estadio con demencia	14%	10.4%	

Tabla 6: Comparativa entre los pacientes preguntados y no preguntados por las alteraciones del sueño.

2) Comparativa entre los pacientes con/sin alteraciones del sueño (tabla 7)

El 74.53% (79 pacientes) de los 106 pacientes preguntados tuvieron alteraciones del sueño (**figura 10**).

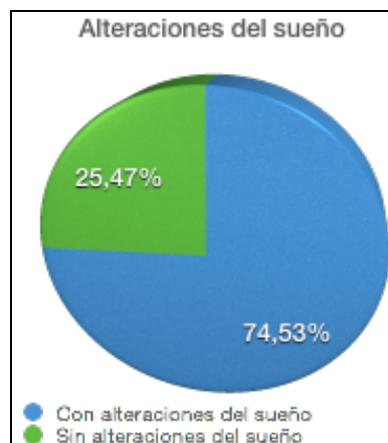


Figura 10. Pacientes con EP que tuvieron alteraciones del sueño. El 74.53% de los pacientes preguntados tuvieron alteraciones del sueño.

2a. Sexo: El 54.4% (43 pacientes) de los 79 pacientes con alteraciones del sueño y el 66.6% (18 pacientes) de los 27 pacientes sin alteraciones del sueño fueron varones. El 70.5% (43 pacientes) de los varones y el 80% (36 pacientes) de las mujeres presentaban alteraciones del sueño. (p=0.267).

2b. Edad media: Los pacientes con alteraciones del sueño tenían una edad media 72.89±8.80 años y los pacientes sin alteraciones del sueño de 74.74±9.25 (p=0.353).

2b1. Varones: La edad media de los varones con alteraciones del sueño fue de 72.14±8.84 años y de 75.67±8.64 años en los varones sin alteraciones del sueño (p=0.127) (**figura 11a**).

2b2. Mujeres: La edad media de las mujeres con alteraciones del sueño fue de 73.78±8.79 años y de 72.89±10.69 años en las mujeres sin alteraciones del sueño (p=0.796) (**figura 11a**).

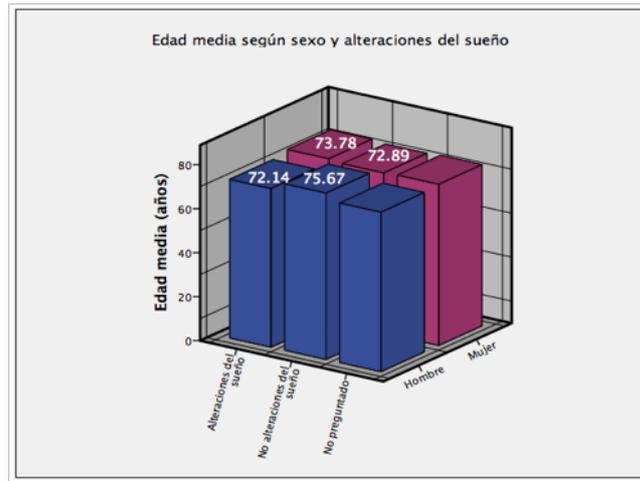


Figura 11a. Alteraciones del sueño y edad media en pacientes con EP en función del sexo. La edad media fue de 72.14 ± 8.84 años en los varones con alteraciones del sueño y de 75.67 ± 8.64 años en los varones sin alteraciones del sueño ($p=0.127$). La edad media fue de 73.78 ± 8.79 años en las mujeres con alteraciones del sueño y de 72.89 ± 10.69 años en las mujeres sin alteraciones del sueño ($p=0.796$).

2c. Tiempo de evolución de la EP: La evolución media de la EP en los pacientes con alteraciones del sueño fue de 8.33 ± 5.85 años y en los pacientes sin alteraciones del sueño de 5.67 ± 6.08 años ($p=0.009$).

2c1. Varones: Los varones con alteraciones del sueño tuvieron una evolución media de 9.53 ± 6.03 años y los varones sin alteraciones del sueño 3.78 ± 2.90 años ($p=0.000$) (**figura 11b**).

2c2. Mujeres: Las mujeres con alteraciones del sueño tuvieron un tiempo medio de evolución de 6.90 ± 5.36 años respecto a las mujeres sin alteraciones del sueño que era de 9.44 ± 8.83 años ($p=0.485$) (**figura 11b**).

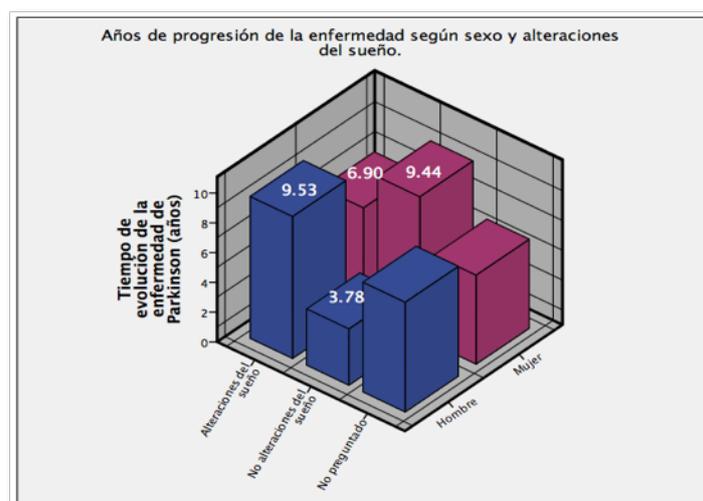


Figura 11b: Alteraciones del sueño, sexo y años de evolución de la EP. Los varones con alteraciones del sueño tuvieron una evolución media de 9.53 ± 6.03 años y los varones sin alteraciones del sueño 3.78 ± 2.90 años ($p=0.000$). Las mujeres con alteraciones del sueño tuvieron una evolución media de 6.90 ± 5.36 años respecto a las mujeres sin alteraciones del sueño que era de 9.44 ± 8.83 años ($p=0.485$).

Alteraciones del sueño	SI (79 pacientes)	NO (27 pacientes)	p
Edad media ± DE (años)	72.89±8.80	74.74±9.25	0.812
Tiempo evolución de la EP (años)	8.33±5.85	5.67±6.08	0.009
Sexo, varón (%)	54.4%	66.6%	0.267
Estadio leve	26.58%	48.15%	0.017
Estadio moderado	25.32%	37.04%	
Estadio avanzado	34.18%	14.81%	
Estadio con demencia	13.92%	0%	

Tabla 7: Comparativa de los pacientes con/sin alteraciones del sueño.

2d. Estadios: El 61.76% de los pacientes en estadio leve, el 66.67% de los pacientes en estadio moderado, el 87.10% de los pacientes en estadio avanzado y el 100% de los pacientes con demencia tuvieron alteraciones del sueño (**figura 12**).

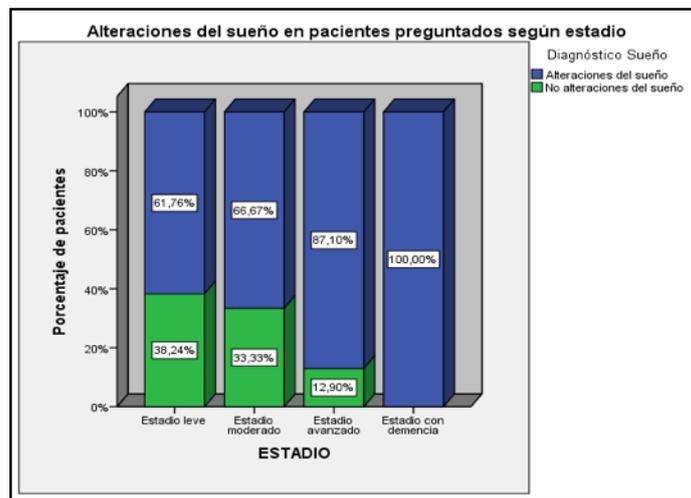


Figura 12. Alteraciones del sueño en pacientes con EP en diferentes estadios. Solo los pacientes preguntados. En 61.76% de los pacientes en estadio leve, el 66.67% en estadio moderado, el 87.10% en estadio avanzado y el 100% en estado con demencia tuvieron alteraciones del sueño (p=0.045).

Los pacientes con alteraciones del sueño estaban en estadio leve en 26.58%, estadio moderado 25.32%, estadio avanzado 34.18% y con demencia 13.92%. Los pacientes sin alteraciones del sueño estaban en estadio leve en un 48.15%, estadio moderado en un 37.04%, estadio avanzado en un 14.81% y ninguno (0%) con demencia (p=0.017) (**figura 13**).

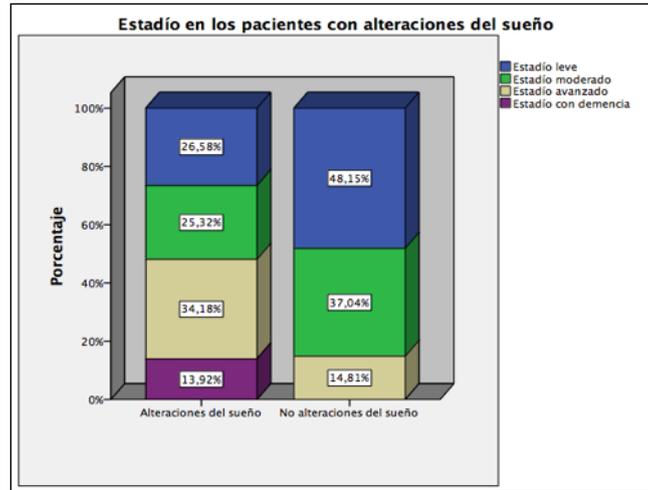


Figura 13: Estadio según presencia de alteraciones del sueño. Los pacientes con alteraciones del sueño estaban en estadio leve en 26.6%, estadio moderado 25.3%, estadio avanzado 34.2% y con demencia 13.9%. Los pacientes sin alteraciones del sueño estaban en estadio leve en un 66.6%, estadio moderado 48.1%, estadio avanzado 14.8% y ninguno (0%) con demencia (p=0.017).

Si comparamos el estadio leve con el estadio moderado en los pacientes con y sin alteraciones del sueño no encontramos diferencias estadísticamente significativas (p=0.683) pero si comparamos el estadio leve-moderado con el estadio avanzado observamos que están en estadio leve-moderado el 51.90% de los pacientes con alteraciones del sueño y el 85.19% de los pacientes sin alteraciones del sueño (**Figura 13a**) y que el 64.04% de los pacientes en estadio leve-moderado y el 90.48% de los pacientes en estadio avanzado tienen alteraciones del sueño (**Figura 13b**) (p=0.002), es decir los pacientes en estadio avanzado tienen un RR de 5.33 (IC 95%, 1.69-16.83) de tener alteraciones del sueño respecto a los pacientes en estadio leve-moderado.

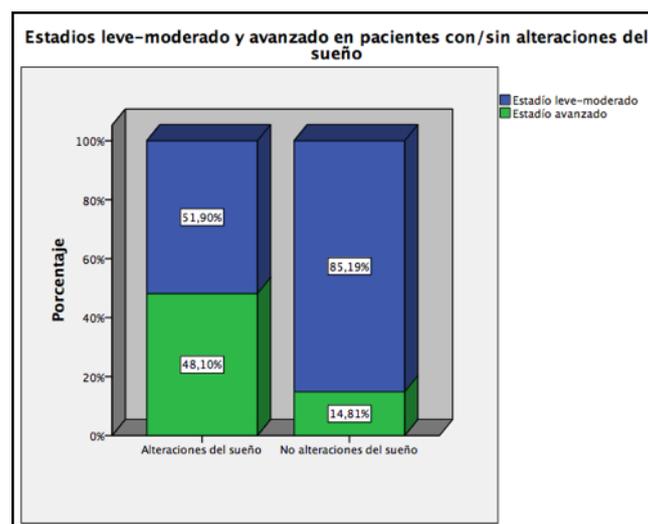


Figura 13a: Estadios leve-moderado y avanzado en los pacientes con/sin alteraciones del sueño. El 51.90% de los pacientes con alteraciones del sueño y el 85.19% de los pacientes sin alteraciones del sueño estaban en estadio leve-moderado (p=0.002).

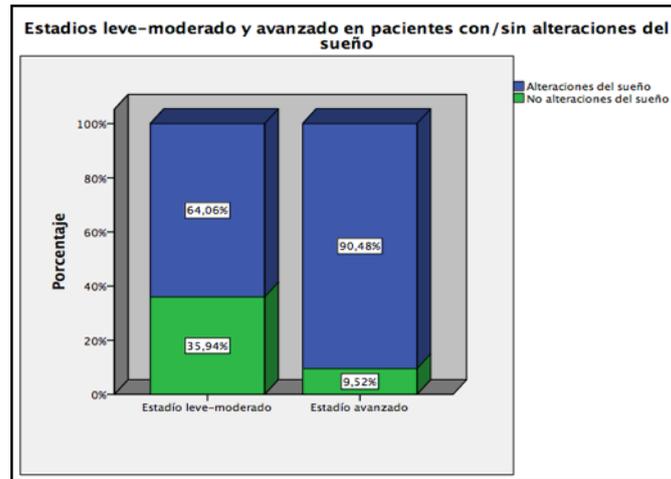


Figura 13b: Alteraciones del sueño en estadio leve-moderado y avanzado. El 64.04% de los pacientes en estadio leve-moderado y el 90.48% de los pacientes en estadio avanzado tuvieron alteraciones del sueño ($p=0.002$).

Por otro lado observamos que tienen demencia el 13.92% de los pacientes con alteraciones del sueño ninguno de los pacientes sin alteraciones del sueño ($p=0.062$) (figura 13c).

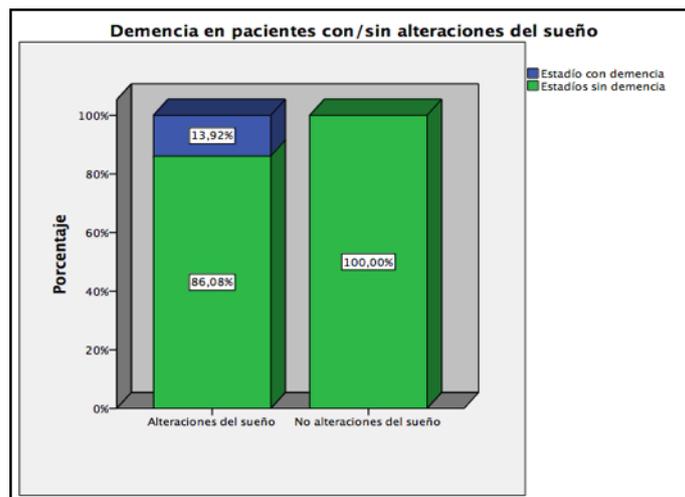


Figura 13c: Demencia en pacientes con/sin alteraciones del sueño. Once (13.92%) de los 79 pacientes con alteraciones del sueño y ninguno de los 27 pacientes sin alteraciones del sueño tuvieron demencia ($p=0.062$).

Si solo tenemos en cuenta a los varones observamos que el 47.37% en estadio leve, el 68.75% en estadio moderado, el 82.35% en estadio avanzado y el 100% en estadio avanzado tuvieron alteraciones del sueño ($p=0.007$) (figura 14a) sin diferencias en las mujeres ($p=0.206$) (figura 14b).

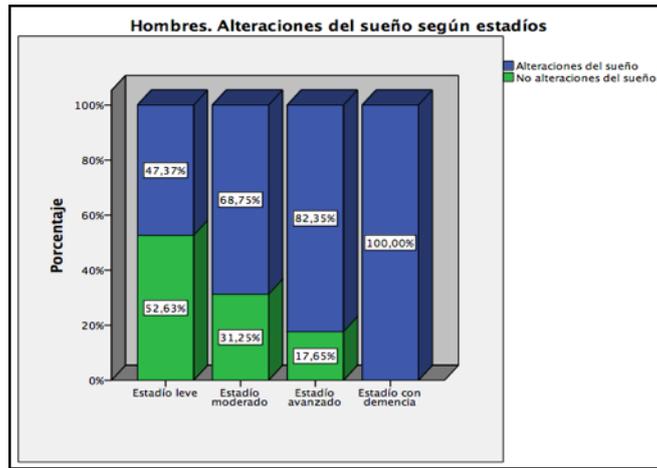


Figura 14a: Varones. Alteraciones del sueño según estadios. Tuvieron alteraciones del sueño el 47.37% de los varones en estadio leve, el 68.75% en estadio moderado, el 82.35% en estadio avanzado y el 100% de los varones en estadio con demencia ($p=0.007$).

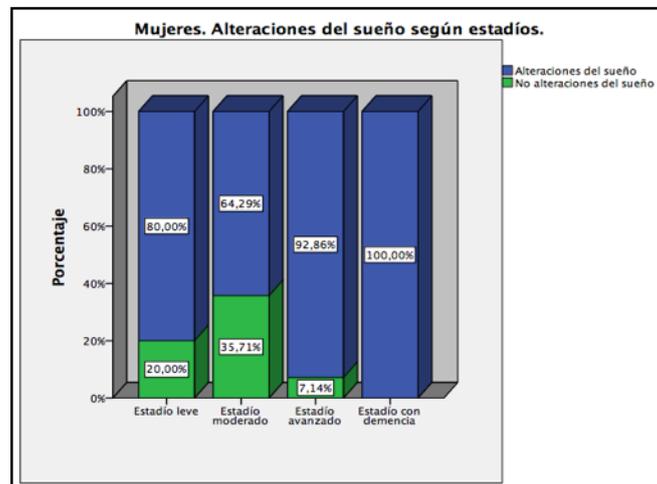


Figura 14b: Mujeres. Alteraciones del sueño según estadios. Tuvieron alteraciones del sueño el 80% de las mujeres en estadio leve, el 64.29% en estadio moderado, el 92.86% en estadio avanzado y el 100% de las mujeres con demencia ($p=0.206$).

El 57.14% (20 varones) de los varones en estadio leve-moderado y el 88.46% (23 varones) de los varones en estadio avanzado tienen alteraciones del sueño ($p=0.008$) (**figura 15**) con un RR de 5.750 (IC 95%, 1.45-22.78).

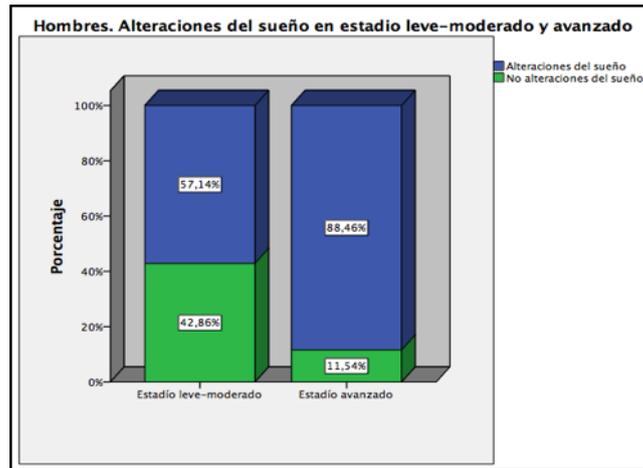


Figura 15: Varones. Alteraciones del sueño en estadio leve-moderado y avanzado. Veinte (57.14%) de los 35 varones en estadio leve-moderado y 23 (88.46%) de los 26 en estadio avanzado tuvieron alteraciones del sueño (p=0.008).

El 31.2% de los pacientes sin demencia y el 38.9% de los pacientes con demencia no fueron preguntados por el sueño (p=0.509).

El 71.58% de los pacientes sin demencia y el 100% de los pacientes con demencia tienen alteraciones del sueño (p=0.062) (**figura 16**).

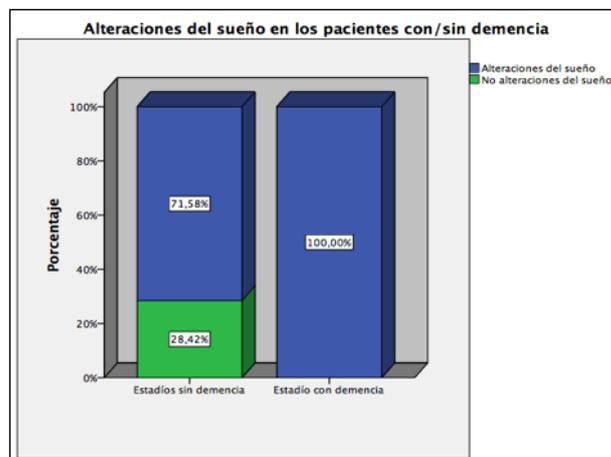


Figura 16: Alteraciones del sueño según existencia de demencia. El 71.58% de los pacientes sin demencia y el 100% de los pacientes con demencia tuvieron alteraciones del sueño (p=0.062).

Si solo tenemos en cuenta a los varones preguntados por las alteraciones del sueño encontramos que el 65.38% (34 varones) de los varones sin demencia y el 100% (9 varones) de los varones con demencia tienen alteraciones del sueño (0.047) (**figura 16b**) con un RR de los varones con demencia de tener alteraciones del sueño de 1.529 (IC 95%, 1.25-1.86). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las mujeres.

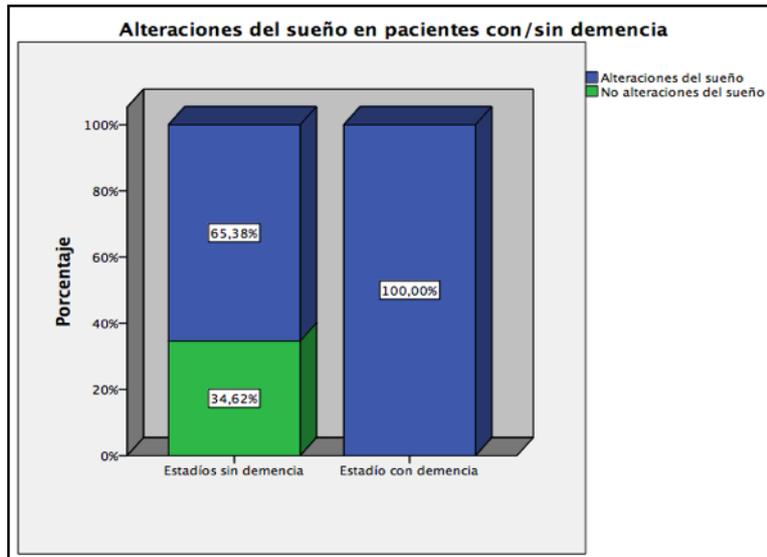


Figura 16b. Varones. Alteraciones del sueño en pacientes con/sin demencia. El 65,38% de los pacientes sin demencia y el 100% de los pacientes con demencia tuvieron alteraciones del sueño (0.047).

3) Tratamiento de las alteraciones del sueño

El 78,48% de los pacientes con alteraciones del sueño estaban con tratamiento pero el 13,92% (11 de los 79 pacientes) no lo estaban y en el 7,59% (6 pacientes) no fue posible averiguarlo (no constaba) y (**Figura 17**).

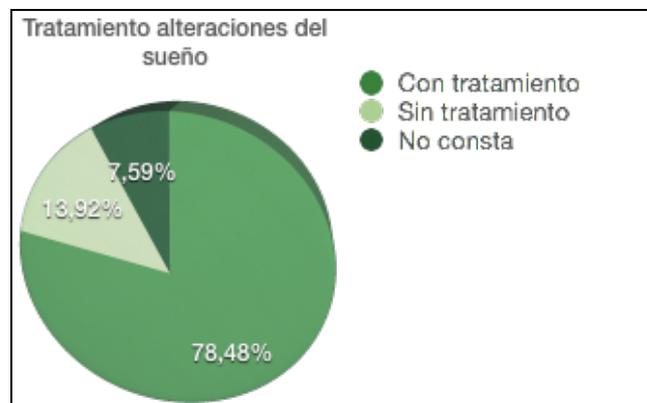


Figura 17. Tratamiento en los pacientes con alteraciones del sueño. En el 7,59% de los pacientes con alteraciones del sueño no constaba si fueron o no tratados para dichas alteraciones.

3a. Tratamiento de las alteraciones del sueño y estadios. El 66,67% de los pacientes diagnosticados en estadio leve, el 90% en estadio moderado, el 77,78% en estadio avanzado y el 81,82% de los pacientes con demencia estaban en tratamiento para las alteraciones del sueño (**figura 18**) ($p=0.151$).

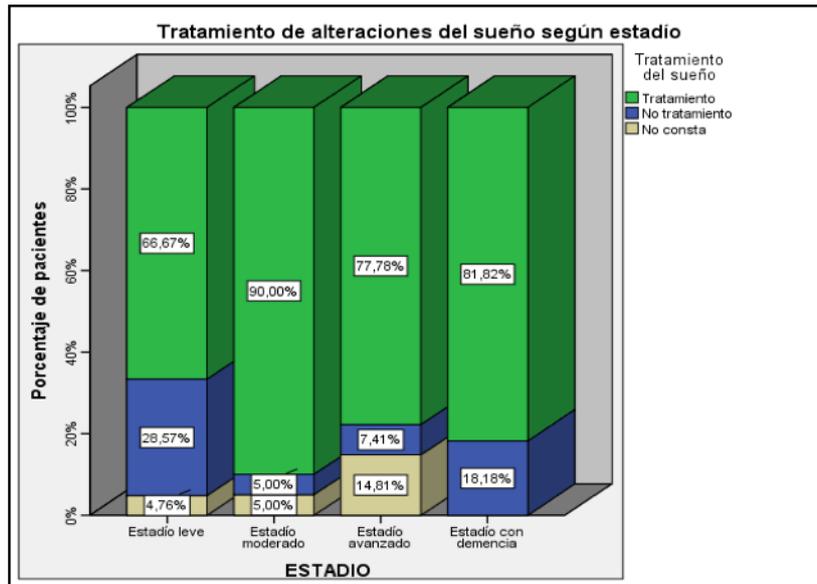


Figura 18. Tratamiento de las alteraciones del sueño según estadio. No sabemos si había tratamiento para las alteraciones del sueño en el 4.76% de los pacientes en estadio leve, 5% en estadio moderado, 14.81% en estadio avanzado y sin embargo se anotó en todos los casos con demencia ($p=0.151$).

Si tenemos en cuenta solo los pacientes en los que se anotó existencia o no de tratamiento para las alteraciones del sueño hallamos que el 70% de los pacientes en estadio leve, 94.74% en estadio moderado, 91.30% en estadio avanzado y el 81.82% de los pacientes en estadio con demencia estaban tratados sin asociación entre estadio y tratamiento ($p=0.133$) (figura 19).

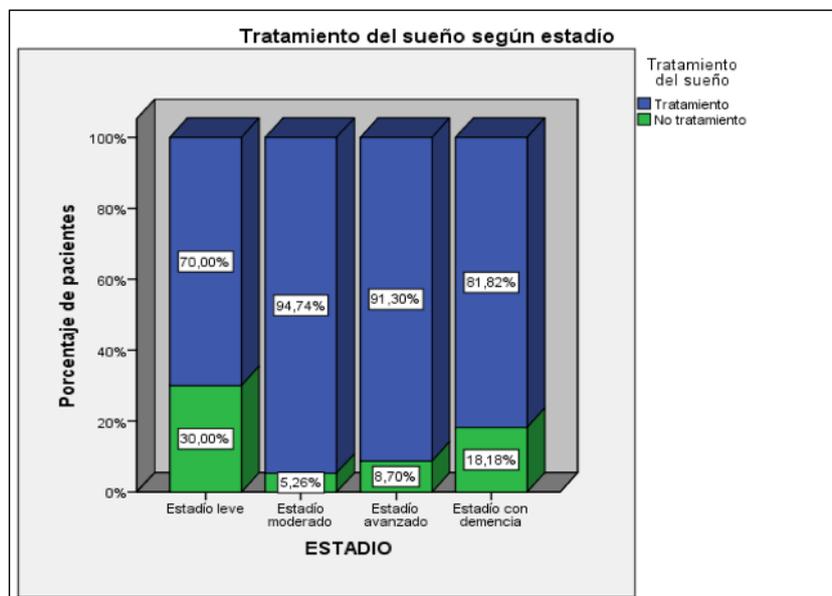


Figura 19. Tratamiento de las alteraciones del sueño según estadio en los pacientes en los que se anotó. El 70% de los pacientes en estadio leve, 94.74% en estadio moderado, 91.30% en estadio avanzado y el 81.82% de los pacientes con demencia tuvieron tratamiento para las alteraciones del sueño ($p=0.133$).

II) Depresión

1) Comparación entre los preguntados y los no preguntados por depresión (tabla 8)

El 37.1% (58 pacientes) de los 156 pacientes no fueron preguntados por la depresión (figura 20).

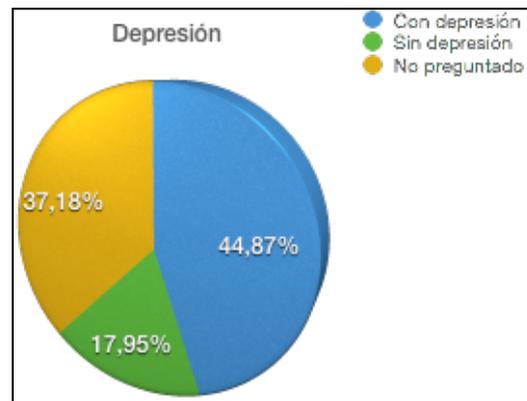


Figura 20. Pacientes con EP y depresión. En el 37.18% de los pacientes no se había preguntado sobre la depresión.

2a. Sexo: El 50% de los pacientes preguntados y el 67.2% de los pacientes no preguntados por la depresión fueron varones. El 72.06% de las mujeres y el 55.68% de los varones fueron preguntados por la depresión ($p=0.036$) (figura 21). El RR de que las mujeres fueran preguntadas por la depresión respecto a los varones fue de 2.05 (IC 95%, 1.04-4.04).

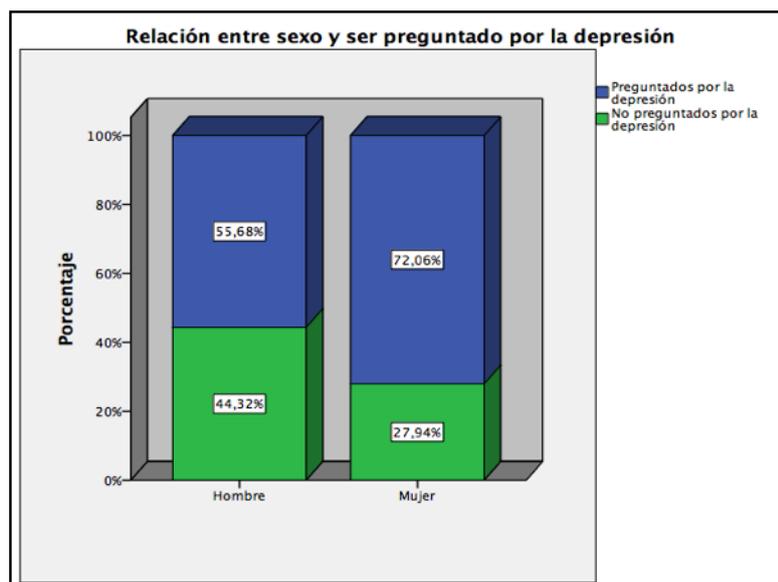


Figura 21: Relación entre el sexo y ser preguntado por la depresión. El 72.06% de las mujeres y el 55.68% de los varones fueron preguntados por la depresión ($p=0.036$).

2b. Edad media: La edad media fue de 72.61 ± 9.19 años en los 98 pacientes preguntados y de 74.22 ± 9.38 años en los 58 pacientes no preguntados por la depresión ($p=0.140$). Los varones preguntados por la depresión tuvieron una edad media de 73.06 ± 9.74 años y las mujeres 72.16 ± 8.68 años ($p=0.428$).

2c. Tiempo de evolución: El tiempo de evolución de la EP fue de 7.15 ± 5.80 años en los pacientes preguntados y de 7.72 ± 5.14 años en los pacientes no preguntados por la depresión ($p=0.249$). Los varones preguntados por la depresión tuvieron 7.33 ± 5.54 años y las mujeres 6.97 ± 6.01 años de evolución de la EP ($p=0.376$).

2d. Estadios: Los pacientes preguntados por la depresión estaban en estadio leve en un 30.6%, estadio moderado en un 35.7%, avanzado en un 28.6% y con demencia en un 5.1%. Los pacientes no preguntados por la depresión estaban en estadio leve en un 34.5%, estadio moderado en un 22.4%, estadio avanzado en un 20.7% y con demencia en un 22.4%.

DEPRESIÓN	No preguntados (58 pacientes)	Preguntados (98 pacientes)	p
Edad media \pm DE (años)	74.22 \pm 9.38	72.61 \pm 9.19	0.140
Tiempo evolución de la enfermedad (años)	7.72 \pm 5.14	7.15 \pm 5.80	0.249
Sexo, varón (%)	67.2%	50%	0.036
Estadio leve	34.5%	30.6%	0.006
Estadio moderado	22.4%	35.7%	
Estadio avanzado	20.7%	28.6%	
Estadio con demencia	22.4%	5.1%	

Tabla 8: Comparativa entre los pacientes preguntados acerca de la depresión.

El 40% (20 pacientes) de los pacientes en estadio leve, el 27.08% (13 pacientes) en estadio moderado, el 30% (12 pacientes) en estadio avanzado y el 72.27% (13 pacientes) en estadio con demencia no fueron preguntados por la depresión ($p=0.006$) (**figura 22**).

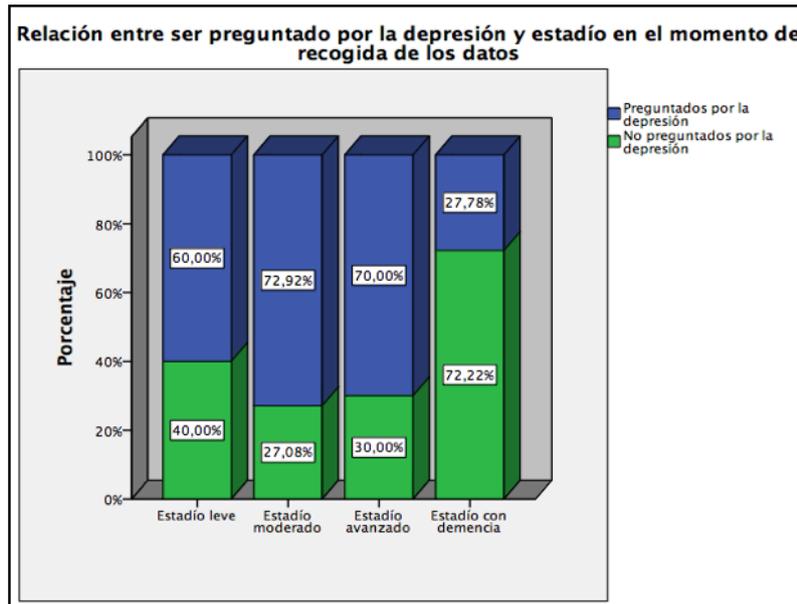


Figura 22: Relación entre los estadios evolutivos y ser preguntado por la depresión. Fueron preguntados por depresión el 60% de los pacientes en estadio leve, el 72.92% en estadio moderado, el 70% en estadio avanzado y el 27.78% de los pacientes con demencia ($p=0.006$).

El 66.33% de los pacientes en estadio leve-moderado y el 56.90% en estadio avanzado son preguntados por la depresión ($p=0.239$) (**figura 23**).

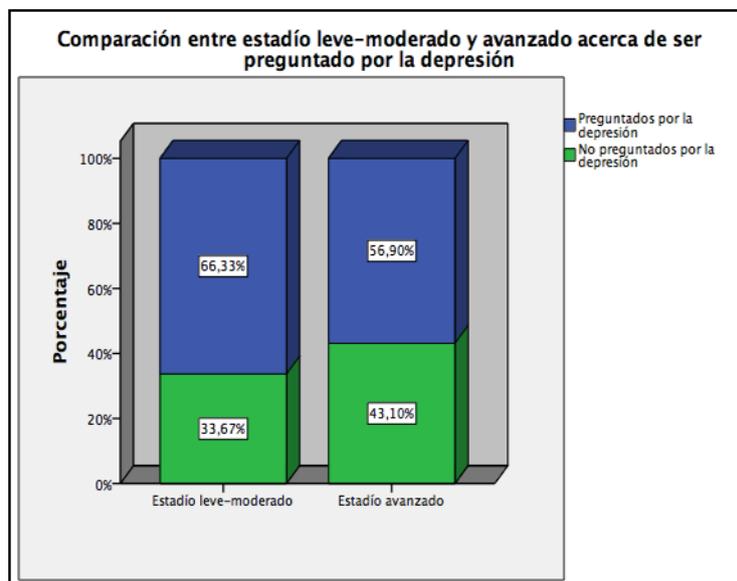


Figura 23: Relación entre estadio leve-moderado y avanzado y ser preguntado por la depresión. El 66.33% de los pacientes en estadio leve-moderado y el 56.90% en estadio avanzado son preguntados por depresión ($p=0.239$).

El 60% (30 pacientes) de los 50 pacientes en estadio leve, el 71.59% (63 pacientes) de los 88 pacientes en estadio moderado-avanzado son preguntados por depresión ($p=0.163$) (**figura 24**).

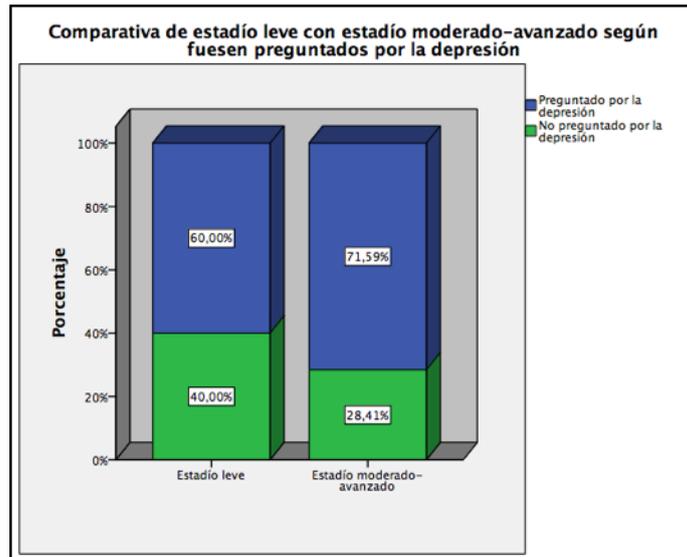


Figura 24. Comparativa de estadio leve con estadio moderado-avanzado en los pacientes según fuesen o no preguntados por la depresión. El 60% de los pacientes en estadio leve y el 71.59% de los pacientes en estadio moderado-avanzado son preguntados por depresión ($p=0.163$).

El 27.78% (5 pacientes) de los pacientes con demencia y el 67.39% de los pacientes sin demencia son preguntados por la depresión ($p=0.001$) (**figura 25**) por lo que los pacientes sin demencia tenían un RR de ser preguntados por la depresión de 5.74 (IC 95%, 1.80-16).

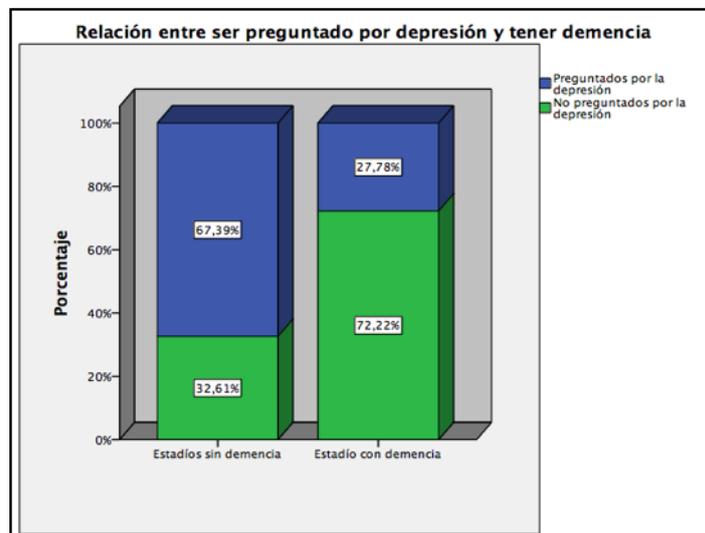


Figura 25: Relación entre demencia y ser preguntado por la depresión. El 67.39% de los pacientes sin demencia y el 27.78% de los pacientes con demencia fueron preguntados por depresión ($p=0.001$).

2) Comparación entre los pacientes con/sin depresión (tabla 9):

El 71.43% (70 pacientes) de los 98 pacientes preguntados presentaron depresión (**figura 26**).

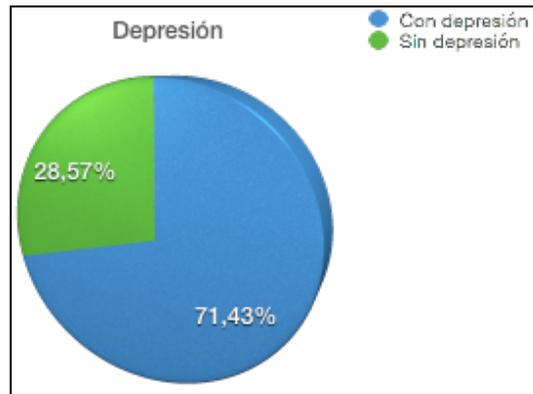


Figura 26. Pacientes con EP y que habían sido preguntados sobre el síntoma depresión. El 71.43% de los pacientes preguntados tenían depresión.

2a. Sexo: El 51.4% (36 pacientes) de los pacientes con depresión y el 53.6% (15 pacientes) de los pacientes sin depresión fueron varones. El 69.39% de las 49 mujeres preguntadas y en el 73.47% de los 49 varones preguntados tuvieron depresión ($p=0.655$) (**Figura 27**).

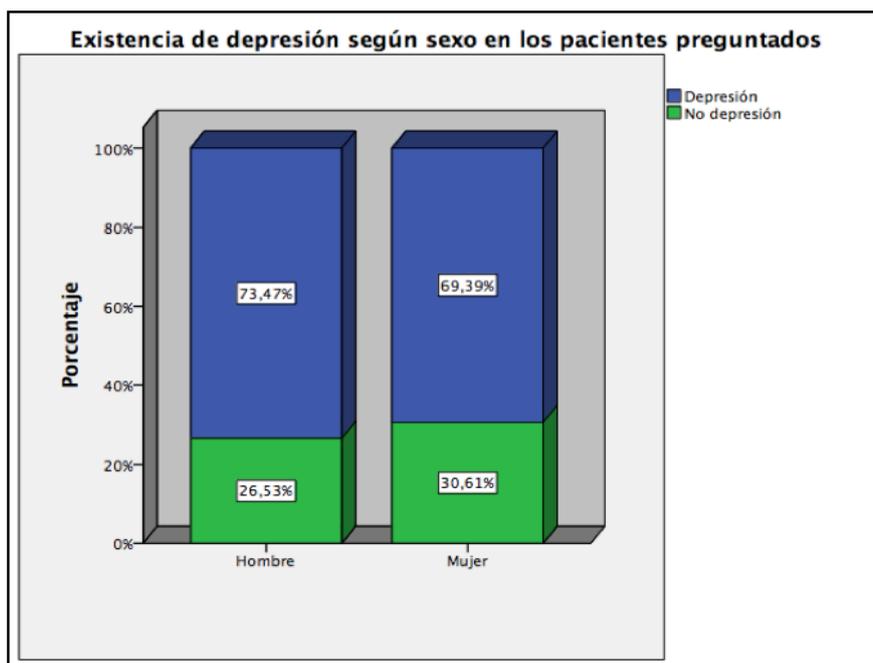


Figura 27: Depresión según sexo. El 73.47% de los varones y el 69.39% de las mujeres preguntados tuvieron depresión ($p=0.655$).

2b. Edad media: La edad media de los pacientes que alguna vez tuvieron depresión fue de 72.74 ± 9.11 años respecto a los que nunca tuvieron depresión que era de 72.29 ± 9.55 años ($p=0.825$).

2b1. Varones: La edad media fue de 72.11 ± 10.36 años en los varones con depresión y de 75.69 ± 7.52 años en los varones sin depresión ($p=0.260$) (**figura 28**).

2b2. Mujeres: La edad media fue de 73.41 ± 7.68 años en las mujeres con depresión y de 69.33 ± 10.36 años en las mujeres sin depresión ($p=0.131$) (**figura 28**).

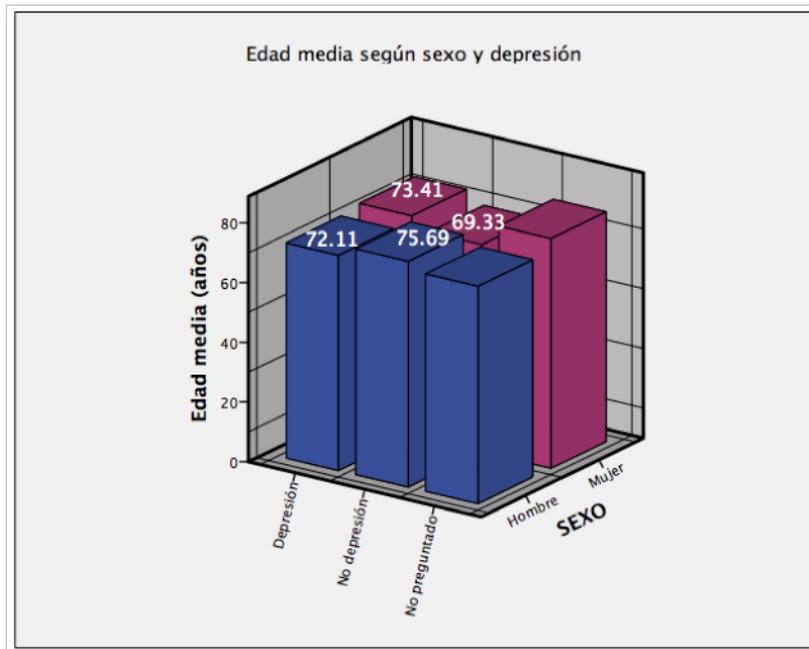


Figura 28. Depresión y edad media en los pacientes con EP en función del sexo. La edad media en pacientes con depresión fue de 72.11 años en los varones y de 73.41 en las mujeres.

2c. Tiempo de evolución: El tiempo de evolución de la EP fue de 8.15 ± 6.39 años en los pacientes con depresión y de 4.64 ± 2.71 años en los pacientes sin depresión ($p=0.013$).

2c1. Varones: El tiempo de evolución de la EP fue de 7.92 ± 6.22 años en los varones con depresión y de 5.69 ± 2.43 años en los varones sin depresión ($p=0.569$) (**figura 29**).

2c2. Mujeres: El tiempo de evolución de la EP fue de 8.40 ± 6.64 años en las mujeres con depresión y de 3.73 ± 2.68 años en las mujeres sin depresión ($p=0.006$) (**figura 29**).

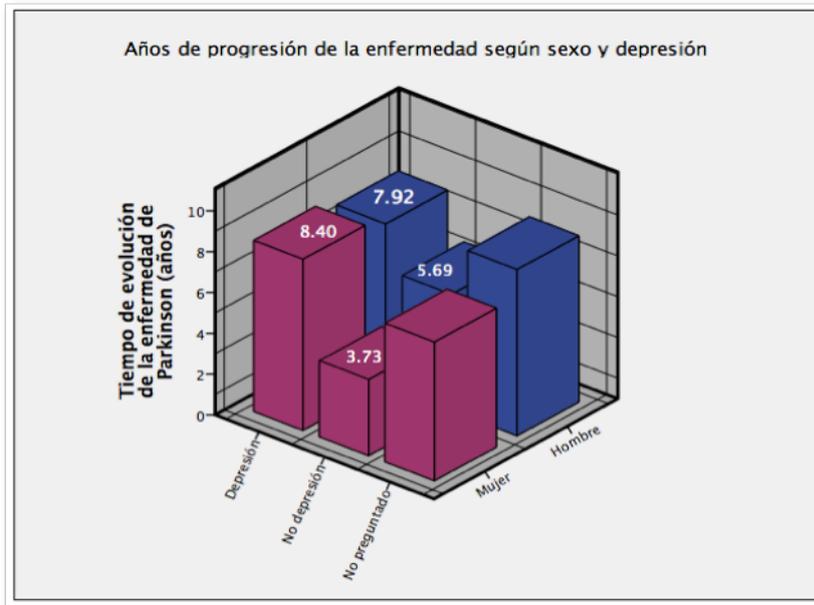


Figura 29. Depresión y años de evolución de la EP en función del sexo. La evolución media en pacientes con depresión fue de 7.92 años en varones y de 8.40 años en las mujeres.

2d. Estadios: Los pacientes con depresión estaban en estadio leve en un 25.7%, estadio moderado en un 30.1%, estadio avanzado en un 37.1% y con demencia en un 7.1%. Los pacientes sin depresión estaban en estadio leve en 42.9%, estadio moderado en 50%, estadio avanzado en 7.1% y con demencia en 0% (p=0.02) (**figura 30**).

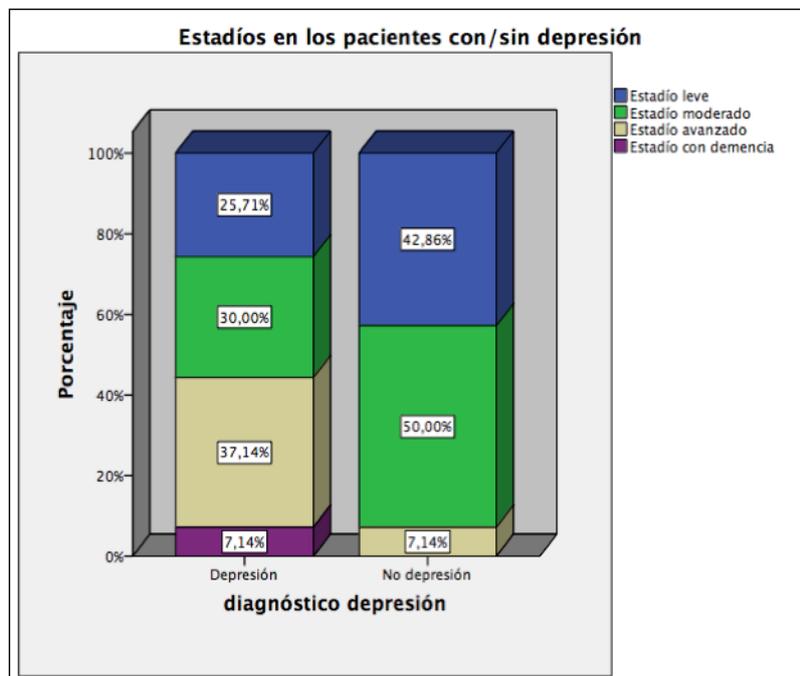


Figura 30: Estadios en los pacientes con/sin depresión. Los pacientes con depresión estaban en estadio leve en 25.7%, estadio moderado 30.1%, estadio avanzado en 37.1% y con demencia en 7.1%. Los pacientes sin depresión estaban en estadio leve en 42.9%, estadio moderado en 50%, estadio avanzado en 7.1% y con demencia en 0% (p=0.02).

Depresión	SI (70 pacientes)	NO (28 pacientes)	p
Edad media±DE (años)	72.74±9.11	72.29±9.55	0.825
Tiempo evolución de la enfermedad (años)	8.15±6.39	4.64±2.71	0.013
Sexo, varón (%)	51.4%	53.6%	0.655
Estadio leve	25.7%	42.9%	0.02
Estadio moderado	30.1%	50%	
Estadio avanzado	37.1%	7.1%	
Estadio con demencia	7.1%	0%	

Tabla 9: Comparativa entre pacientes con/sin depresión.

El 60% (18 pacientes) de los pacientes en estadio leve, el 60% (21 pacientes) en estadio moderado, el 92.86% (26 pacientes) en estadio avanzado y el 100% (5 pacientes) de los pacientes con demencia habían tenido depresión (p=0.02) (figura 31).

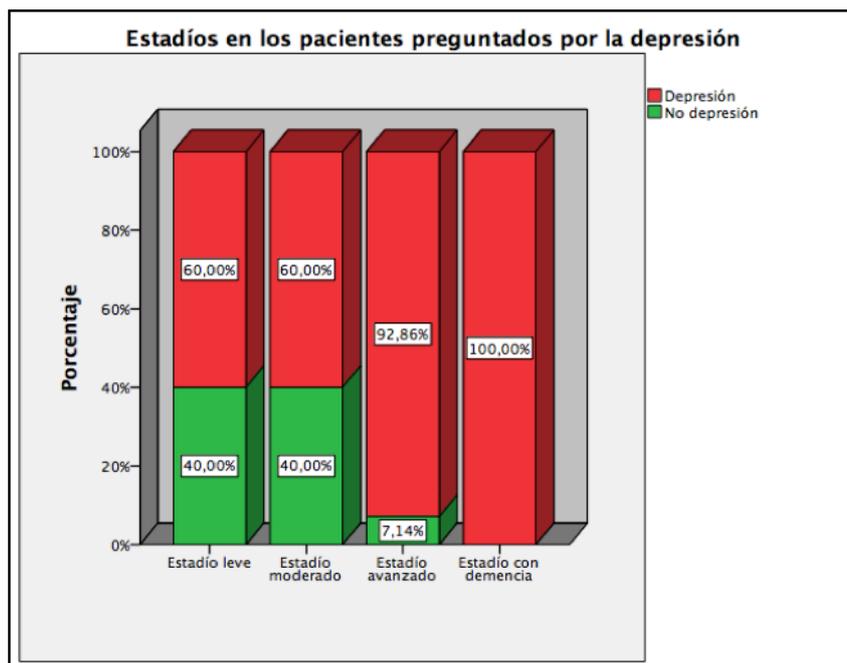


Figura 31. Depresión según estadio en pacientes con EP que fueron preguntados sobre el síntoma. El 60% en estadio leve, el 60% en estadio moderado, el 92.86% en estadio avanzado y el 100% de los preguntados en estadio con demencia tuvieron depresión en algún momento (p=0.02).

El 56.25% de las mujeres tuvieron depresión en estadio leve, el 56.25% en estadio moderado, 93.33% en estadios avanzados y al 100% en las mujeres con demencia (p=0.027) (figura 32a).

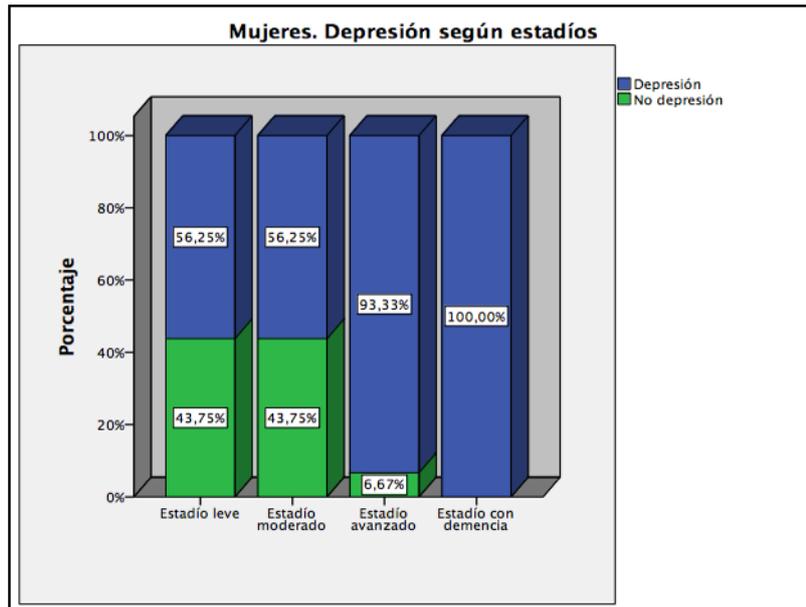


Figura 32a. Mujeres. Depresión según estadios. El 56.25% de las mujeres tenían depresión en estadio leve, el 56.25% en estadio moderado, el 93.33% en estadio avanzado y el 100% de mujeres con demencia ($p=0.027$).

Al analizar solo los varones no hallamos diferencias estadísticamente significativa entre el estadio y la depresión ($p=0.094$) (**figura 32b**).

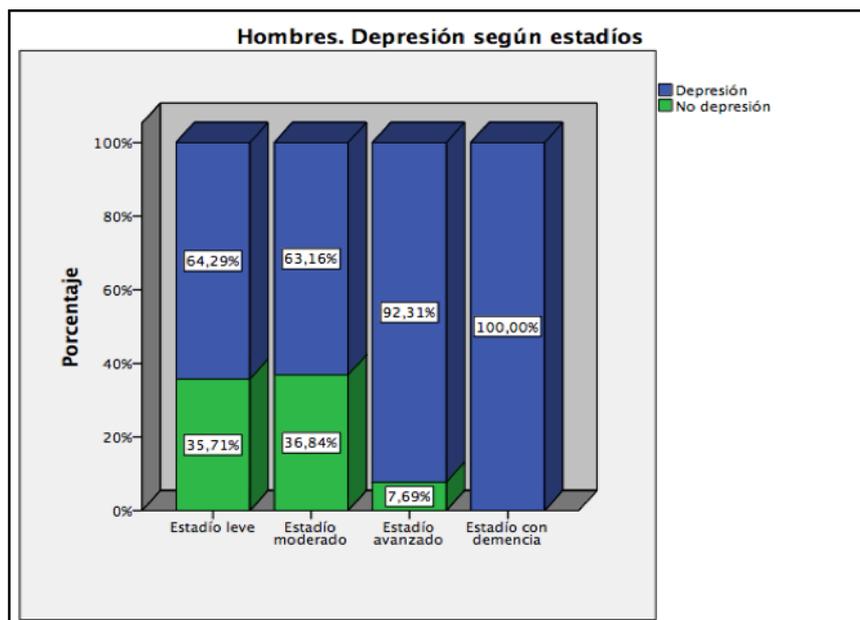


Figura 32b. Varones. Depresión según estadio. El 64.29% de los varones en estadio leve tenían depresión, el 63.16% en estadio moderado, 92.31% en estadio avanzado y el 100% de los pacientes con demencia ($p=0.094$).

El 60% de los pacientes en estadio leve-moderado y el 92.86% de los pacientes en estadio avanzado habían presentado depresión ($p=0.002$) (**figura 33**). El RR de haber tenido depresión en estadio avanzado respecto al estadio leve-moderado fue de 8.67 (IC 95%, 1.89-39.68).

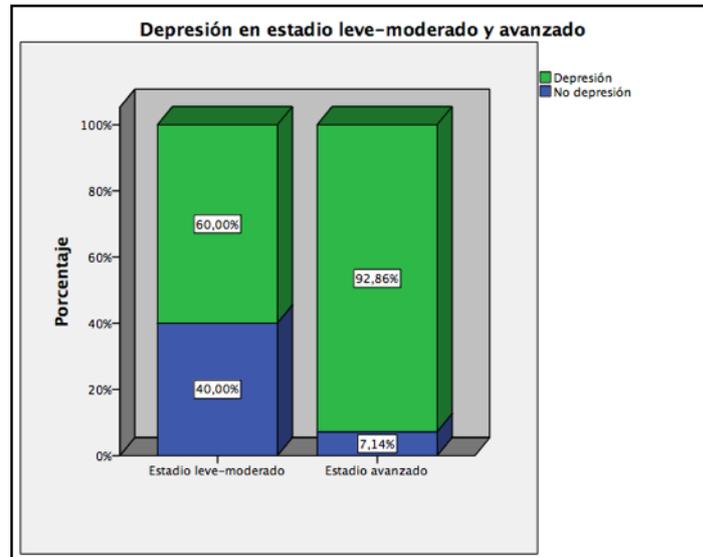


Figura 33. Depresión en los pacientes con EP comparando estadio leve-moderado con avanzado en los pacientes en los que se anotó. El 60% de los pacientes en estadio leve-moderado tuvieron depresión. En estadio avanzado era del 92.86% ($p=0.002$).

El 63.64% (21 pacientes) de los 33 varones en estadio leve-moderado y el 93.75% (15 pacientes) de los 16 varones en estadio avanzado había presentado depresión ($p=0.037$) (**figura 33a**) con un RR de haber presentado depresión en estadio avanzado de 8.57 (IC 95%, 1.004-73.21).

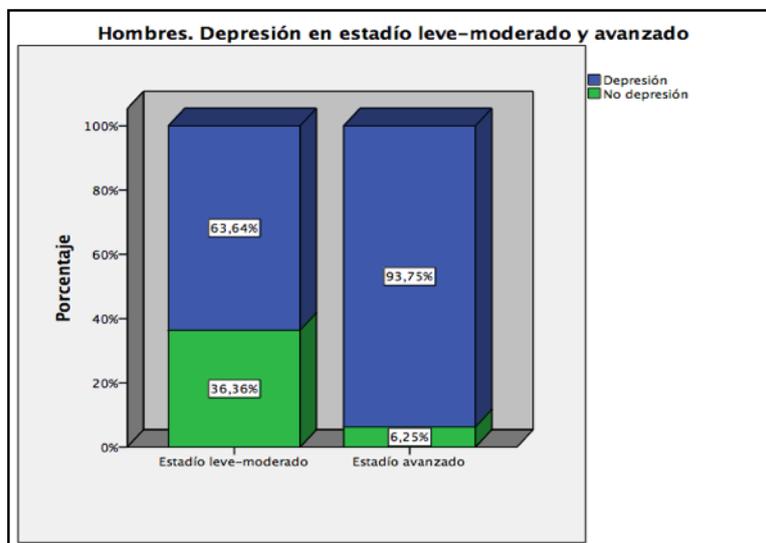


Figura 33a. Varones. Depresión en estadio leve-moderado y avanzado. El 63.64% de los varones en estadio leve-moderado y el 93.75% de los varones en estadio avanzado presentaron depresión ($p=0.037$).

El 56.25% (18 pacientes) de las 32 mujeres en estadio leve-moderado y el 94.12% (16 pacientes) de las 17 mujeres en estadio avanzado habían presentado depresión ($p=0.006$) (**figura 33b**) con un RR de haber presentado depresión en estadio avanzado de 12.44 (IC 95%, 1.46-105.52).

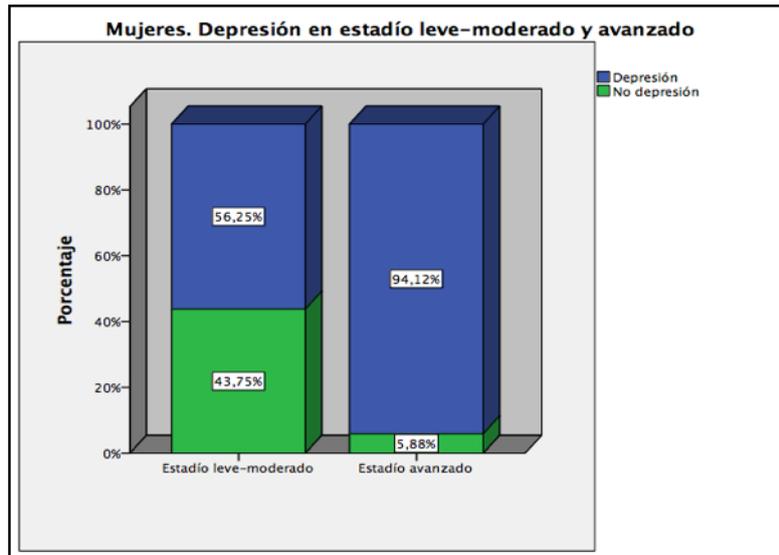


Figura 33b. Mujeres. Depresión en estadio leve-moderado y avanzado. El 56.25% de las mujeres en estadio leve-moderado y el 94.12% de mujeres en estadio avanzado tuvieron depresión ($p=0.006$).

El 69.89% (65 pacientes) de los 93 pacientes sin demencia y el 100% de los 5 pacientes con demencia tuvieron depresión (**figura 33c**) y el 7.14% de los pacientes con depresión y ninguno de los pacientes sin depresión tuvieron demencia (**figura 33d**) ($p=0.317$).

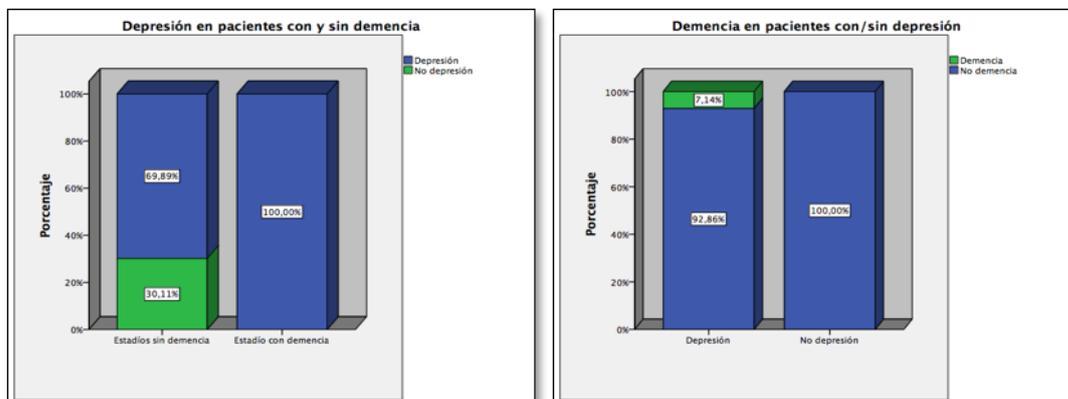


Figura 33c. Depresión en pacientes con y sin demencia. El 69.89% de los pacientes sin demencia y el 100% de los pacientes con demencia tuvieron depresión. **Figura 33d.** Demencia en pacientes con depresión. El 7.14% de los pacientes con depresión y ninguno de los pacientes sin depresión tuvieron demencia ($p=0.317$).

3) Tratamiento de la depresión.

De los 70 pacientes que presentaron depresión, 4 (5.71%) no tenían tratamiento, en 4 (5.71%) no constaba nada al respecto y 62 pacientes (88.57%) tenían tratamiento (**figura 34**).

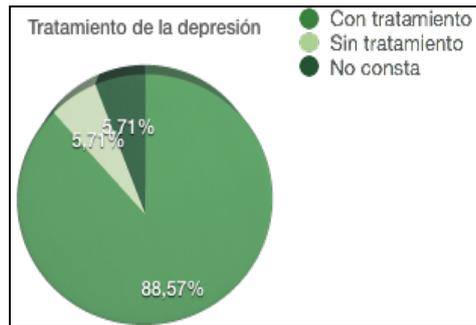


Figura 34. Pacientes con EP y depresión con constancia de existencia o no de tratamiento. En el 5.71% de los casos no se pudo averiguar si estuvieron tratados. En los anotados, el 88.57% tuvieron tratamiento.

Si tenemos en cuenta tan solo los pacientes con depresión en los que se anotó observamos que 62 de los 66 pacientes (93.9%) estaban en tratamiento (**figura 35**).

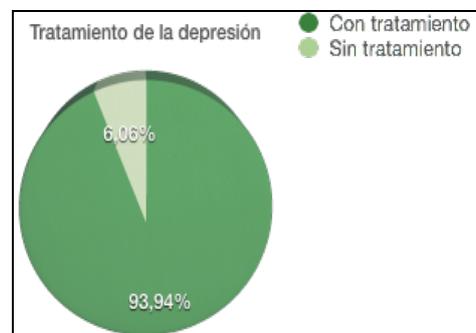


Figura 35: Pacientes con EP y depresión que fueron preguntados sobre el tratamiento. El 93.94% de los pacientes estaban tratados frente al 6.06% que no tenían tratamiento.

3a. Tratamiento de la depresión y estadios

El tratamiento de la depresión en los 70 pacientes diagnosticados es similar en los distintos estadios ($p=0.879$) (**figura 36**).

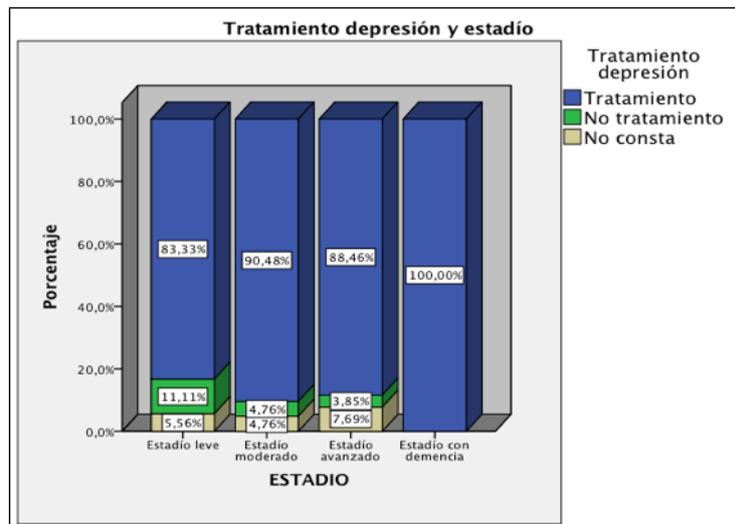


Figura 36: Tratamiento de la depresión en la EP en función del estadio. No se sabía si estaban o no tratados el 5.56% de los pacientes en estadio leve, 4.76% en estadio moderado, 7.69% en estadio avanzado. El 100% de los pacientes preguntados en estadio con demencia tenían tratamiento ($p=0.879$).

Si tenemos en cuenta solo los pacientes con depresión en los que se anotó la existencia o no de tratamiento, el 88.24% de los pacientes con depresión en estadio leve, el 95% de los pacientes en estadio moderado, el 95.83% de los pacientes en estadio avanzado y el 100% de los pacientes con depresión y demencia estaban tratados para la depresión ($p=0.879$) (**Figura 37**).

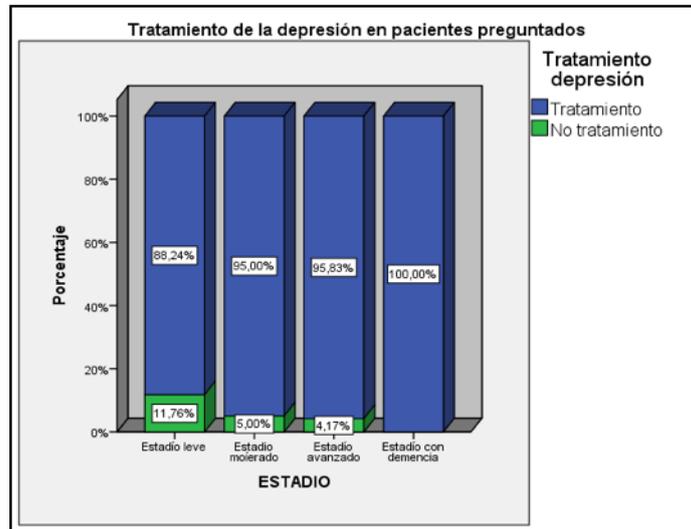


Figura 37. Tratamiento de la depresión en la EP según estadios. El 88.24% de los pacientes en estadio leve, el 95% de los pacientes en estadio moderado, el 9.83% de los pacientes en estadio avanzado y el 100% de los pacientes en estadio con demencia estaban tratados de la depresión ($p=0.879$).

III) Fatiga

1) **Comparación entre los pacientes preguntados y no preguntados por fatiga (tabla 10)**

Al 80.77% (126 pacientes) de los 156 pacientes no se preguntó por la fatiga (**figura 38**).

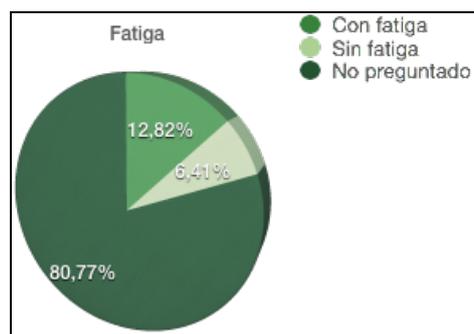


Figura 38: Pacientes con EP preguntados por la fatiga. El 80.77% de los 156 pacientes no fueron preguntados sobre la fatiga.

2a. Sexo: El 46.7% de los pacientes preguntados y el 58.7% de los no preguntados por la fatiga fueron varones. El 15.9% de los varones y el 23.5% de las mujeres fueron preguntados por la fatiga ($p=0.231$).

2b. Edad media: La edad media fue de 73.65±9.27 años en los pacientes no preguntados y de 71.37±9.18 años en los pacientes preguntados por la fatiga (p=0.069). Los edad media fue de 73±7.66 años en los varones preguntados y de 69.94±10.36 en las mujeres preguntadas (p=0.453).

2c. Tiempo de evolución: Los años de evolución de la EP fue de 7.59±5.48 años en los pacientes no preguntados y de 6.37±5.84 años en los pacientes preguntados por la fatiga (p=0.112). El tiempo medio de evolución fue de 7.86±7.20 en los varones preguntados y de 5.063±4.14 años en las mujeres preguntadas por la fatiga (p=0.241).

2d. Estadios: Los pacientes en estadio leve no habían sido preguntados sobre la fatiga en el 78%, en estadio moderado en el 75%, en estadio avanzado en el 85% y en estadio con demencia en el 94.44% de los pacientes (p=0.056) (**figura 39**).

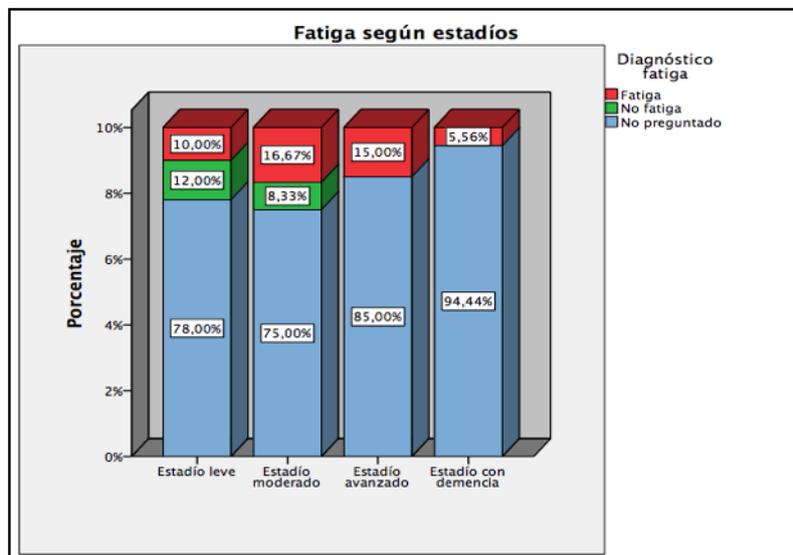


Figura 39. Constancia de recogida del síntoma fatiga en los diferentes estadios de la EP. No se preguntó por fatiga al 78% de pacientes en estadio leve, al 75% en estadio moderado, al 85% en estadio avanzado y al 94.44% de pacientes con demencia (p=0.056).

Los pacientes preguntados por la fatiga estaban el 36.7% en estadio leve, 40% en estadio moderado, 20% en estadio avanzado y 3.3% con demencia mientras que los pacientes no preguntados el 31% estaban en estadio leve, 28.5% estadio moderado, 27% estadio avanzado y 13.5% con demencia (p=0.272).

FATIGA	No preguntados (126 pacientes)	Preguntados (30 pacientes)	p
Edad media±DE (años)	73.65±9.27	71.37±9.18	0.069
Tiempo evolución de la EP (años)	7.59±5.48	6.37±5.84	0.112
Sexo, varón (%)	58.7%	46.7%	0.231
Estadio leve	31%	36.7%	0.272
Estadio moderado	28.5%	40%	
Estadio avanzado	27%	20%	
Estadio con demencia	13.5%	3.3%	

Tabla 10: Comparativa entre los pacientes preguntados y no preguntados por la fatiga.

2) Comparación entre los pacientes con/sin fatiga (tabla 11)

El 66.67% (20 pacientes) de los 30 pacientes preguntados tuvieron fatiga (**figura 40**).

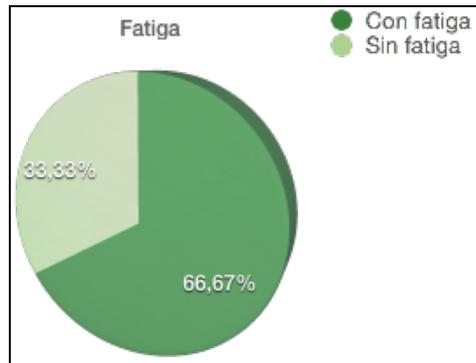


Figura 40. Fatiga en los pacientes con EP. El 66.67% de los pacientes preguntados tuvieron fatiga.

2a. Sexo: El 55% de los pacientes con fatiga y el 30% de los pacientes sin fatiga fueron varones. El 78.6% de los varones y el 53.3% de las mujeres preguntadas tuvieron fatiga ($p=0.260$).

2b. Edad media: La edad media fue de 73.30 ± 9.43 años en los pacientes con fatiga y de 67.50 ± 7.66 años en los pacientes sin fatiga ($p=0.814$).

2b1. Varones: La edad media fue de 75.27 ± 6.81 años en los varones con fatiga y de 64.67 ± 4.04 años en los varones sin fatiga ($p=0.026$) (**figura 41**).

2b2. Mujeres: La edad media fue de 70.89 ± 11.89 años en las mujeres con fatiga y de 68.71 ± 8.77 años en las mujeres sin fatiga ($p=0.915$) (**figura 41**).

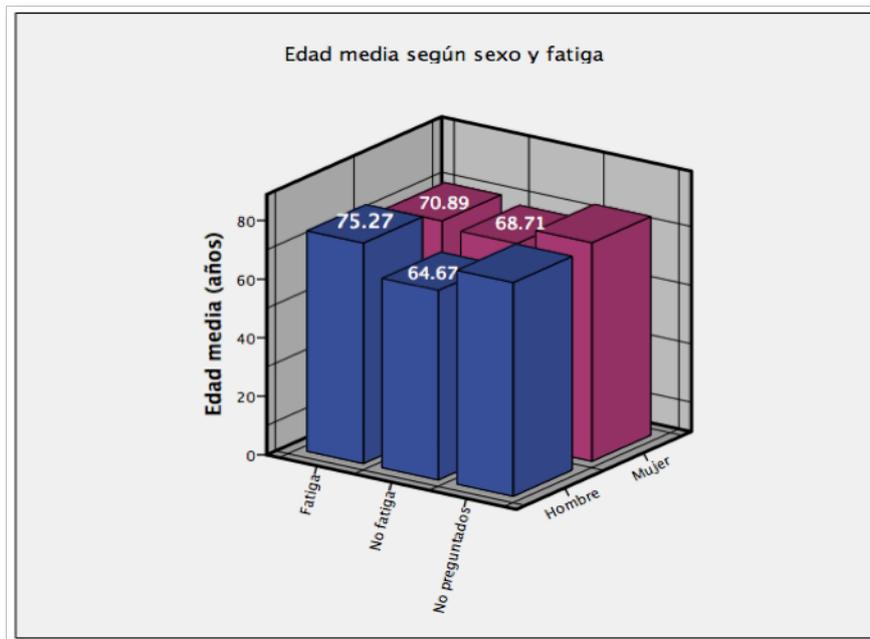


Figura 41. Fatiga y edad media de los pacientes en función del sexo. La edad media fue de 75.27 años en los varones con fatiga y de 70.89 años en las mujeres con fatiga.

2c. Tiempo de evolución: El tiempo de evolución de la EP fue de 7.15 ± 6.47 años en los pacientes con fatiga y de 4.8 ± 4.18 años en los pacientes sin fatiga ($p=0.240$).

2c1. Varones: El tiempo de evolución fue de 8.91 ± 7.70 años en los varones con fatiga y de 4.00 ± 3.46 años en los varones sin fatiga ($p=0.206$) (**figura 41**)

2c2. Mujeres: El tiempo de evolución fue de 5 ± 3.97 años en las mujeres con fatiga y de 5.14 ± 4.67 en las mujeres sin fatiga ($p=0.831$) (**figura 41**).

El tiempo de evolución fue de 8.91 ± 7.70 años en los varones con fatiga y de 5 ± 3.97 años en las mujeres sin fatiga ($p=0.168$).

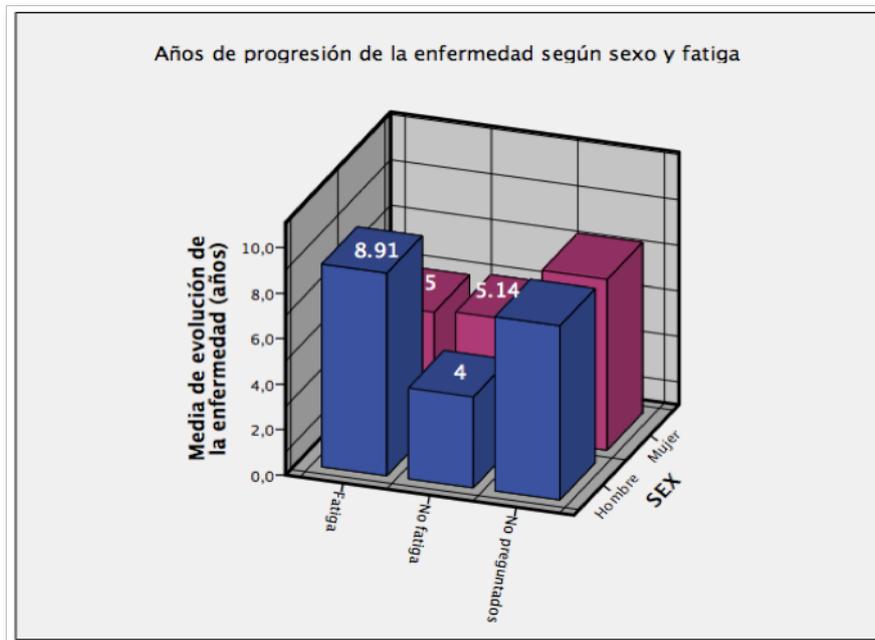


Figura 41. Fatiga y tiempo medio de evolución de la EP en función del sexo. El tiempo medio de evolución en pacientes con fatiga fue de 8.91 años en los varones y de 5 años en las mujeres ($p=0.168$).

2d. Estadios: Los pacientes sin fatiga estaban el 60% en estadio leve, 40% en estadio moderado y ninguno en estadio avanzado o con demencia. Los pacientes con fatiga estaban en un 25% en estadio leve, 40% en estadio moderado, 30% en estadio avanzado y 5% tenían demencia con una asociación que rozaba la significación estadística pero no la cumplía ($p=0.051$) (**figura 42**).

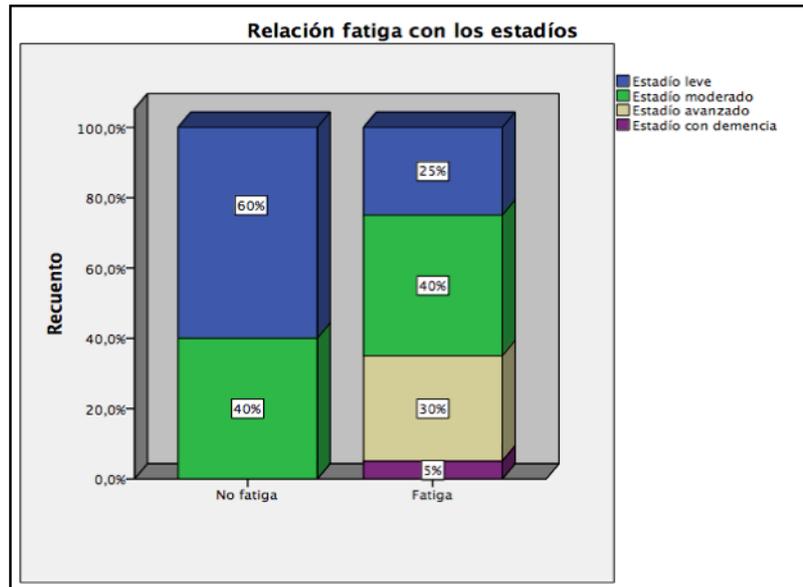


Figura 42. Estadio en los pacientes con/sin fatiga. Los pacientes sin fatiga estaban el 60% en estadio leve, 40% en estadio moderado y ninguno en estadio avanzado o con demencia pero los pacientes con fatiga estaban en un 25% en estadio leve, 40% en estadio moderado, 30% en estadio avanzado y 5% tenían demencia con una asociación que rozaba la significación estadística pero no la cumplía ($p=0.051$).

El 45.45% (5 pacientes) de los pacientes en estadio leve, el 66.67% (6 pacientes) en estadio moderado, el 100% (8 pacientes) de los pacientes en estadio avanzado y el único (100%) paciente preguntado con demencia tuvieron fatiga ($p=0.051$) (figura 43).

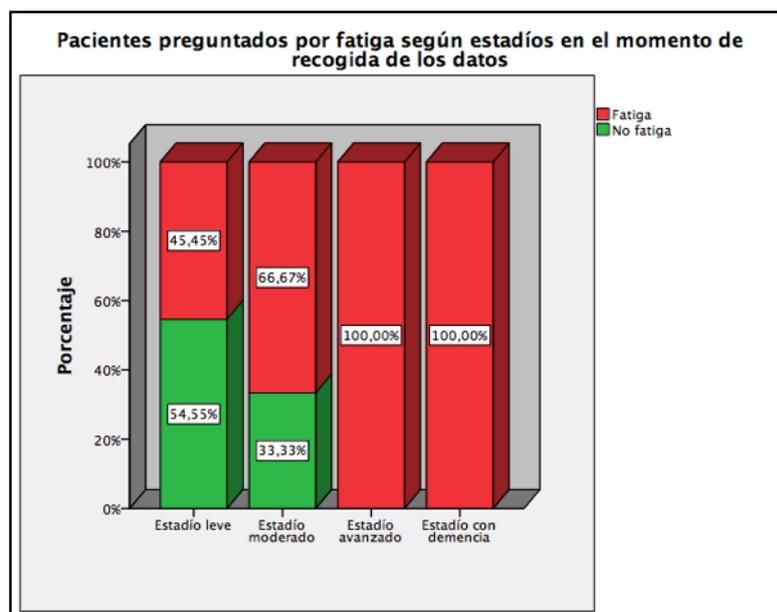


Figura 43. Existencia de fatiga en los diferentes estadios en los pacientes en los existía constancia de haberse preguntado. Existía fatiga en el 45.45% de los pacientes en estadio leve, 66.67% en estadio moderado y en el 100% de los pacientes en estadio avanzado o con demencia ($p=0.051$).

FATIGA	SI (20 pacientes)	NO (10 pacientes)	p
Edad media±DE (años)	73.30±9.43	67.50±7.66	0.814
Tiempo evolución de la EP (años)	7.15±6.47	4.8±4.18	0.240
Sexo, varón (%)	55%	30%	0.260
Estadio leve	25%	60%	0.051
Estadio moderado	40%	40%	
Estadio avanzado	30%	0%	
Estadio con demencia	5%	0%	

Tabla 11: Comparativa entre los pacientes con y sin fatiga.

El 56.5% de los pacientes en estadio leve-moderado y el 100% de los pacientes en estadio avanzado tuvieron fatiga (p=0.064). Tampoco se encontraron diferencias en la existencia de fatiga entre los pacientes con y sin demencia (p=1.0).

3) Tratamiento de la fatiga.

El 40% (8 pacientes) de los pacientes diagnosticados de fatiga tenían tratamiento, 20% (4 pacientes) no tenían tratamiento y 40% (8 pacientes) no constaba si tenían o no tratamiento (figura 44). Esto significa que en los 12 pacientes en los que estaba reflejada existencia o no de tratamiento, 8 estaban tratados (66.67%) (figura 45).

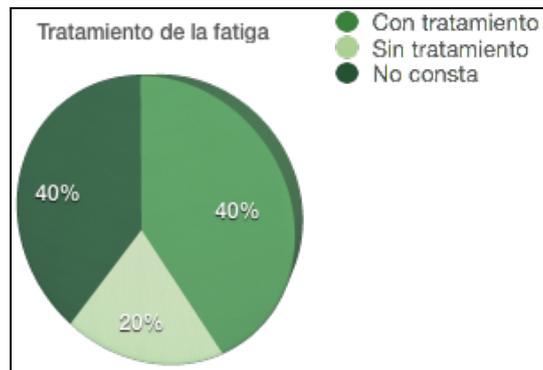


Figura 44. Existencia de tratamiento para la fatiga en pacientes con dicho síntoma. En el 40% no estaba reflejado, el 20% tenían tratamiento y el otro 40% había constancia de no tratamiento.



Figura 45. Tratamiento para la fatiga en la EP en los pacientes en los que constaba. El 66.67% tuvieron tratamiento.

3a. Tratamiento de la fatiga y estadios. El 40% de los pacientes diagnosticados de fatiga en estadio leve, el 83.33% en estadio moderado y el 100% en estadio avanzado estaban tratados. No había pacientes en estadio con demencia en los que se hubiera anotado existencia o no de tratamiento para la fatiga ($p=0.208$) (**figura 46**).

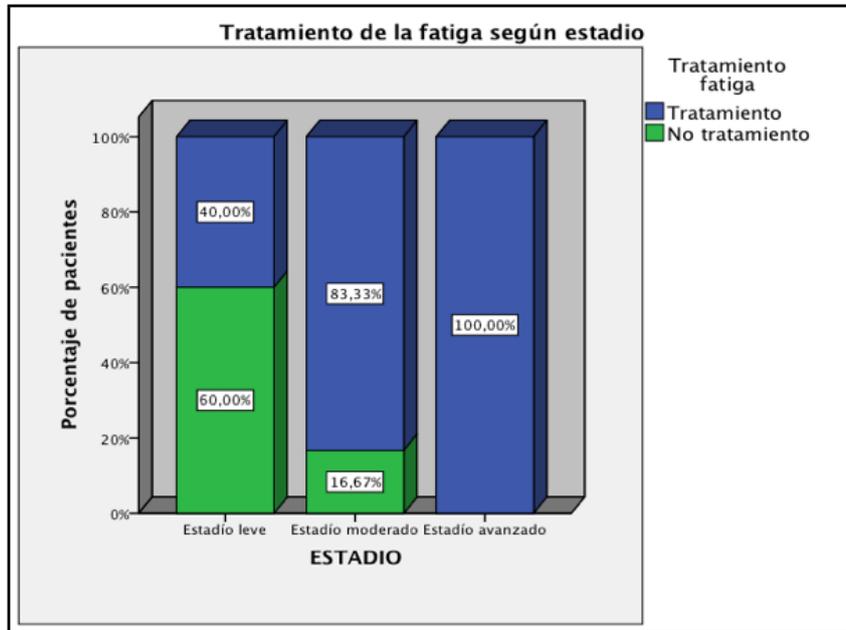


Figura 46. Tratamiento de la fatiga y estadio. El 40% de los pacientes con fatiga en estadio leve estaban tratados, 83.33% estadio moderado y el 100% en estadio avanzado ($p=0.208$).

El 63.64% de los pacientes en estadio leve-moderado y el 100% de los pacientes en estadio avanzado estaban tratados ($p=1.0$) (**figura 47**).

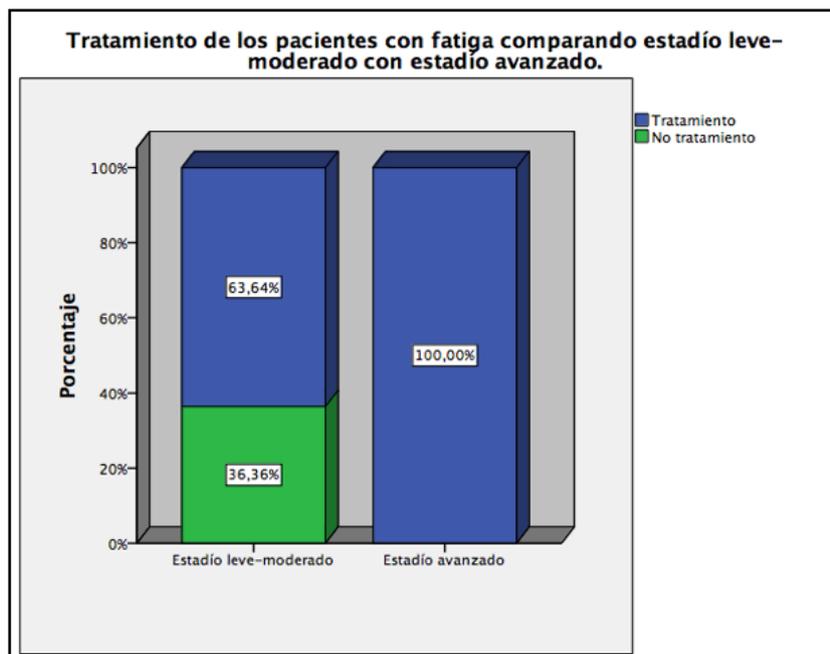


Figura 47: Tratamiento de la fatiga en el estadio leve-moderado y avanzado. El 100% de los pacientes en estadio avanzado y el 63.64% de los pacientes en el estadio leve-moderado estuvieron tratados ($p=1.0$).

IV) Estreñimiento

1) Comparación entre los pacientes preguntados y no preguntados por estreñimiento (tabla 12)

Al 75.64% (118 pacientes) de los 156 pacientes no se les preguntó por estreñimiento (figura 48).

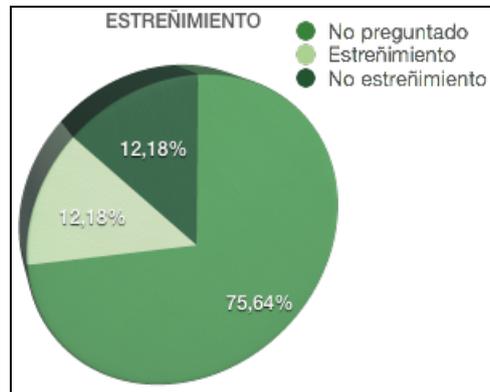


Figura 48. Diagnóstico de estreñimiento en los pacientes con EP. En el 75.64% de los pacientes no había constancia de haberse preguntado sobre el síntoma.

1a. Sexo: El 55.3% de los pacientes preguntados y el 56.8% de los pacientes no preguntados por el estreñimiento fueron varones. El 23.9% de los varones y el 25% de las mujeres fueron preguntados por estreñimiento ($p=0.870$).

1b. Edad media: La edad media fue de 74.74 ± 8.84 años en los pacientes preguntados y de 72.72 ± 9.38 años en los pacientes no preguntados por estreñimiento ($p=0.283$). En los preguntados, la edad media en los varones fue de 75.38 ± 7.98 años y de 73.94 ± 10.00 años en las mujeres ($p=0.624$).

1c. Tiempo de evolución: El tiempo medio de evolución de la EP fue de 6.71 ± 5.81 años en los pacientes preguntados y de 7.57 ± 5.47 años ($p=0.266$) en los pacientes no preguntados por estreñimiento. El tiempo medio de evolución de la EP en los pacientes preguntados fue de 6.67 ± 5.00 años en los varones y de 6.76 ± 6.85 años en las mujeres ($p=0.768$).

1d. Estadios: En los pacientes preguntados, el 23.68% (9 pacientes) estaban en estadio leve, 44.74% (17 pacientes) en estadio moderado, 31.58% (12 pacientes) en estadio avanzado y ninguno con demencia. En los pacientes no preguntados, el 34.75% (41 pacientes) estaba en estadio leve, 26.27% (31 pacientes) en estadio moderado, 23.73% (28 pacientes) en estadio avanzado y 15.25% (18 pacientes) en estadio con demencia (figura 49).

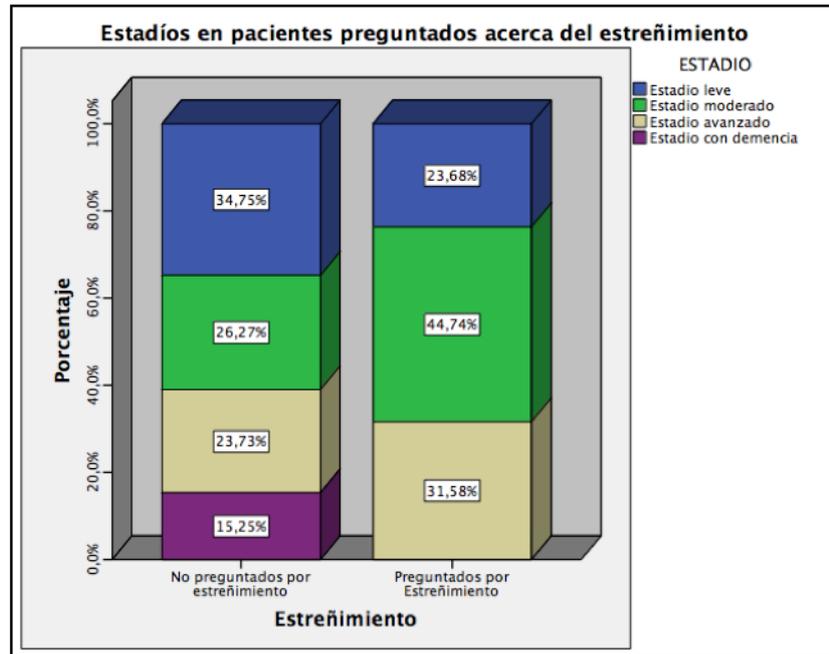


Figura 49: Estadío en los pacientes preguntados y no preguntados acerca del estreñimiento. Los pacientes preguntados por estreñimiento estaban en estadio leve en el 23.68%, estadio moderado 44.74%, estadio avanzado 31.58% y ninguno con demencia. Los pacientes no preguntados, el 34.75% estaba en estadio leve, 26.27% estadio moderado, 23.73% estadio avanzado y 15.25% estadio con demencia (p=0.013).

ESTREÑIMIENTO	No preguntados (118 pacientes)	Preguntados (38 pacientes)	p
Edad media ±DE (años)	72.72±9.38	74.74±8.84	0.283
Tiempo evolución de la EP (años)	7.57±5.47	6.71±5.81	0.266
Sexo, varón (%)	56.8%	55.3%	0.870
Estadio leve	34.75%	23.68%	0.013
Estadio moderado	26.27%	44.74%	
Estadio avanzado	23.73%	31.58%	
Estadio con demencia	15.25%	0%	

Tabla 12: Comparativa entre los pacientes preguntados y no preguntados por el estreñimiento.

El 82% (41 pacientes) de los pacientes en estadio leve, el 64.58% (31 pacientes) de los pacientes en estadio moderado, el 70 % (28 pacientes) de los pacientes en estadio avanzado y el 100% (18 pacientes) de los pacientes con demencia no fueron preguntados por el estreñimiento (p=0.013) (**figura 50 y 51**).

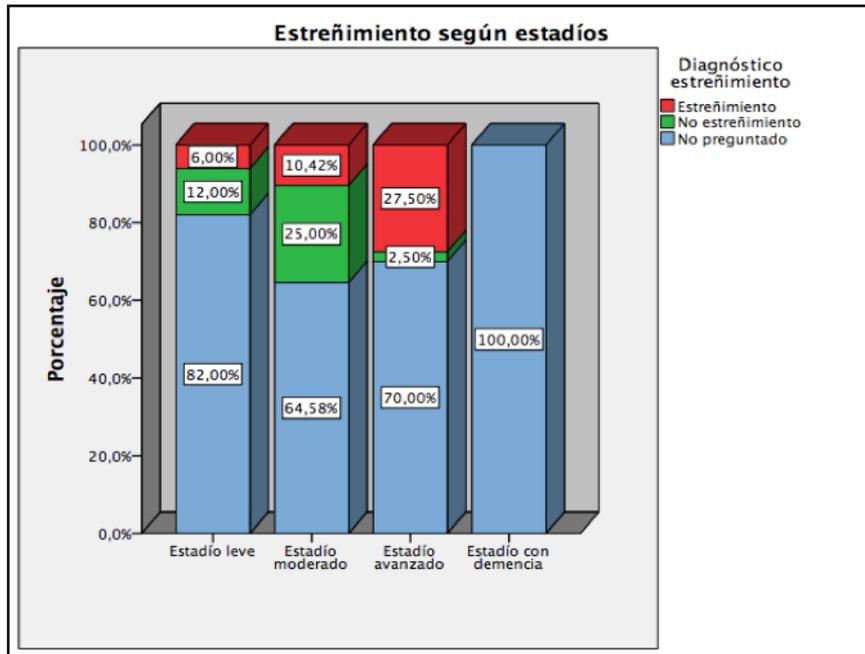


Figura 50. Recogida del síntoma estreñimiento según estadio. En el 82% en estadio leve, 64.58% en estadio moderado, 70% en estadio avanzado y el 100% de demencia no se recogió el síntoma ($p=0.000$).

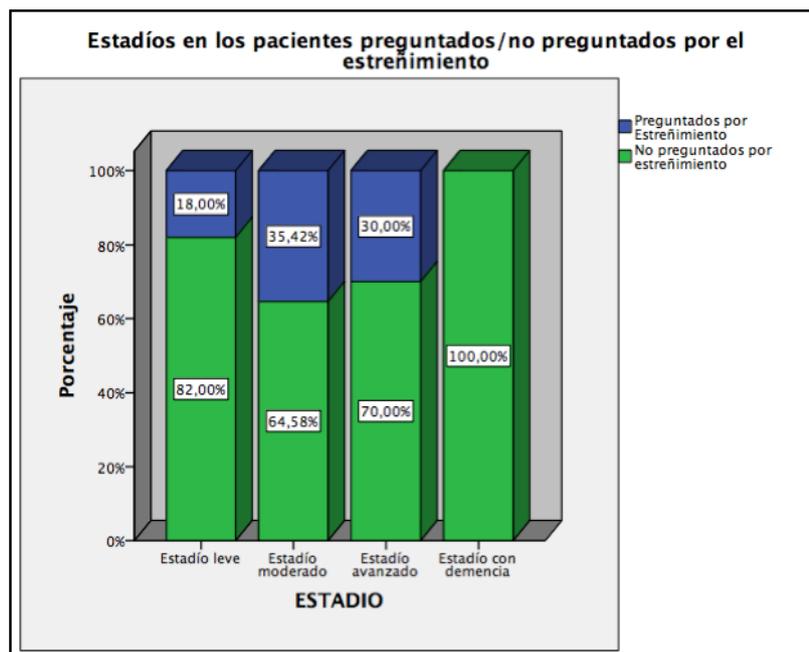


Figura 51. Estadios en los pacientes preguntados/no preguntados por el estreñimiento. En estadio leve 9 pacientes (18%) fueron preguntados por el estreñimiento, en estadio moderado fueron 17 pacientes (35.42%), en estadio avanzado 12 pacientes (30%) y ninguno en estadio con demencia ($p=0.013$).

El 18% (9 pacientes) de los 50 pacientes en estadio leve y el 35.42% (17 pacientes) de los 48 pacientes en estadio moderado fueron preguntados por el estreñimiento ($p=0.051$) (figura 52).

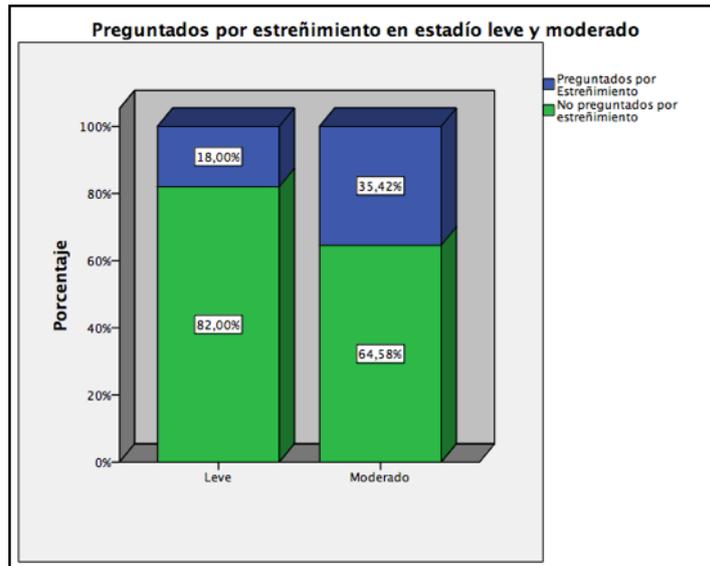


Figura 52. Preguntados por el estreñimiento en estadio leve y moderado. El 18% de los pacientes en estadio leve y el 35.42% de los pacientes en estadio moderado fueron preguntados por estreñimiento ($p=0.051$).

El 22.41% (26 pacientes) de los 116 pacientes en estadio leve-moderado y el 30% (12 pacientes) de los 40 pacientes en estadio avanzado fueron preguntados por el estreñimiento ($p=0.335$) (figura 53).

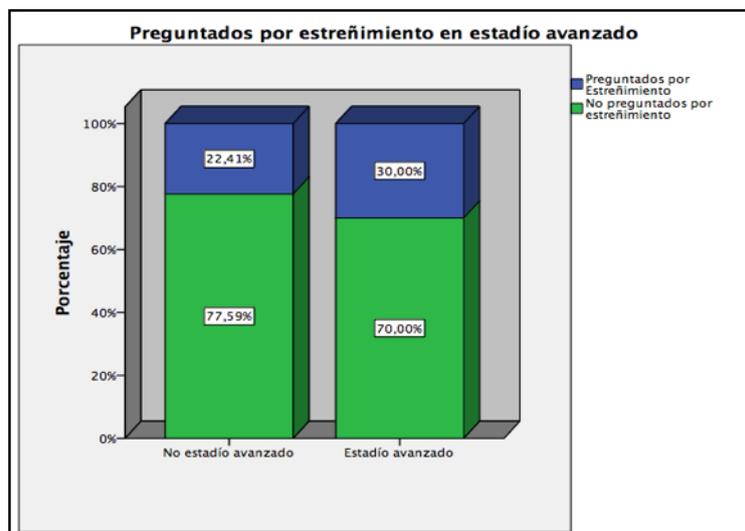


Figura 53. Estadio avanzado en los pacientes preguntados/no preguntados por el estreñimiento. El 22.41% de los pacientes en estadio leve-moderado y el 30% de los pacientes en estadio avanzado fueron preguntados por estreñimiento ($p=0.335$).

El 27.54% (38 pacientes) de los 138 pacientes sin demencia y ninguno (0%) de los 18 pacientes con demencia fueron preguntados por el estreñimiento ($p=0.007$) (figura 54). El RR de no ser preguntado por estreñimiento en los pacientes con demencia respecto a los pacientes sin demencia fue de 1.38 (IC 95%, 1.24-1.530).

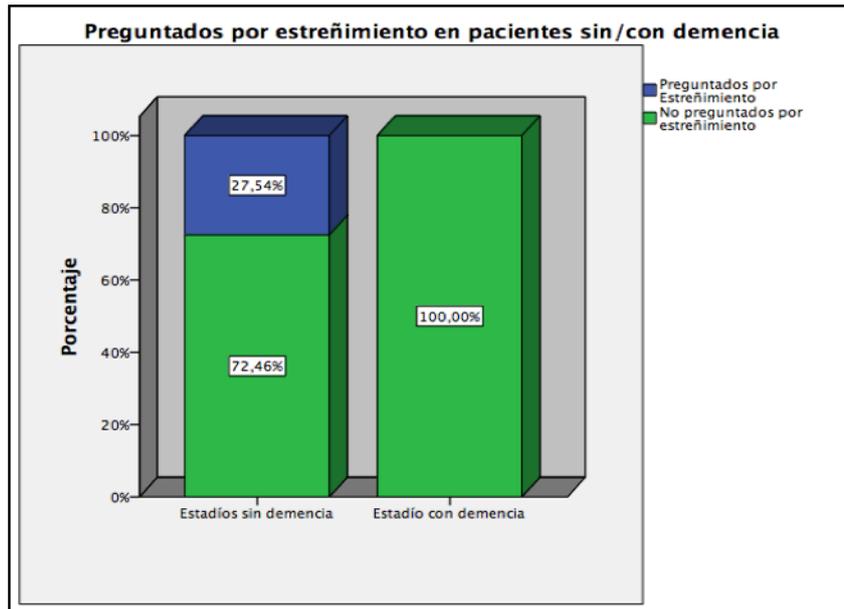


Figura 54: Estreñimiento en los pacientes sin/con demencia. El 27.54% de los pacientes sin demencia y ninguno de los pacientes con demencia fueron preguntados por estreñimiento ($p=0.007$).

2) Comparación entre los pacientes con/sin estreñimiento (tabla 13)

El 50% (19 pacientes) de los pacientes preguntados tuvieron estreñimiento (**figura 55**).

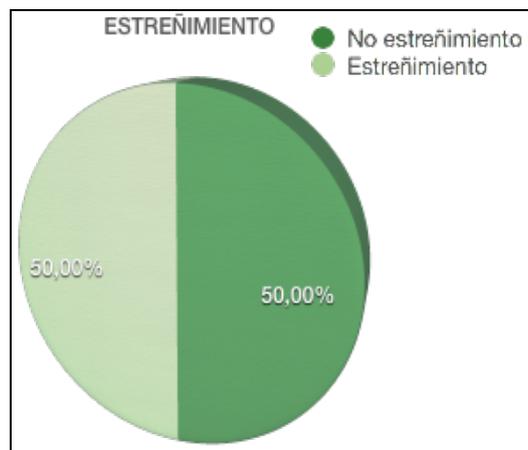


Figura 55. Existencia de estreñimiento en los pacientes con EP. El 50% de los pacientes a los que se preguntó tenían estreñimiento.

2a. Sexo: El 57.9% (11 pacientes) de los pacientes con estreñimiento y el 52.6% (10 pacientes) de los pacientes sin estreñimiento fueron varones. El 52.4% (11 pacientes) de los 21 varones y el 47.1% (8 mujeres) de las 17 mujeres tuvieron estreñimiento ($p=0.744$).

2b. Edad media: La edad media fue de 78.42 ± 6.94 años en los pacientes con estreñimiento y de 71.05 ± 9.16 años en los pacientes sin estreñimiento ($p=0.008$).

2b1. Varones: La edad media fue de 78.91 ± 6.70 años en los varones con estreñimiento y de 71.50 ± 7.72 en los varones sin estreñimiento ($p=0.034$) (figura 56).

2b2. Mujeres: La edad media fue de 77.75 ± 7.67 en las mujeres con estreñimiento y de 70.56 ± 11.01 años en las mujeres sin estreñimiento ($p=0.144$) (figura 56).

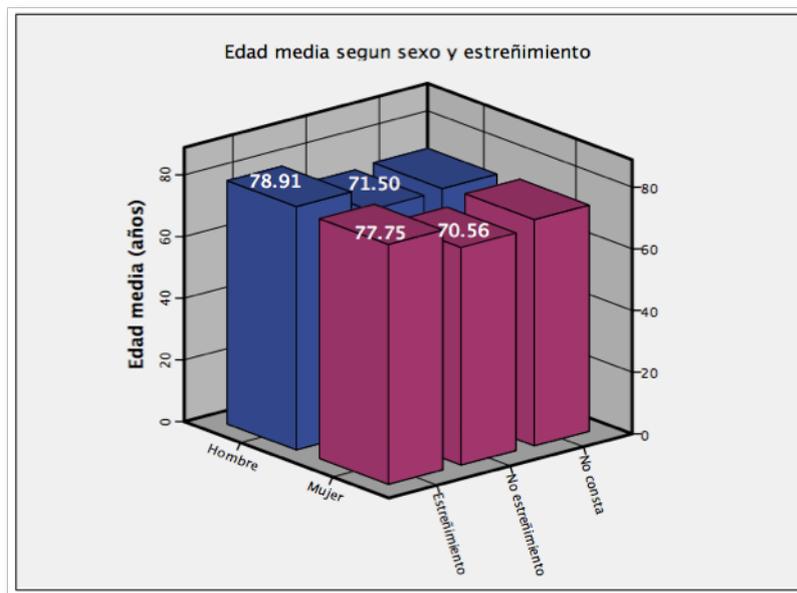


Figura 56. Estreñimiento y edad media en función del sexo. La edad media en los pacientes con estreñimiento fue de 78.91 años en los varones y de 77.75 años en las mujeres.

2c. Tiempo de evolución de la EP: El tiempo medio de evolución de la EP fue de 8.05 ± 7.44 años en los pacientes con estreñimiento y de 5.37 ± 3.20 años en los pacientes sin estreñimiento ($p=0.394$).

2c1. Varones: El tiempo de evolución fue de 7.82 ± 6.34 años en los varones con estreñimiento y de 5.40 ± 2.72 años en los varones sin estreñimiento ($p=0.279$) (figura 57)

2c2. Mujeres: El tiempo de evolución fue de 8.37 ± 9.21 en las mujeres con estreñimiento y de 5.33 ± 3.84 años en las mujeres sin estreñimiento ($p=0.557$) (figura 57)

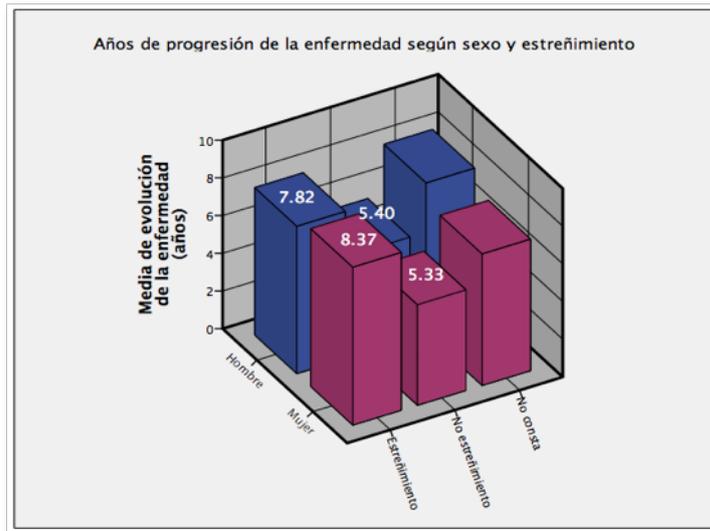


Figura 57. Estreñimiento y tiempo de evolución en función del sexo. El tiempo de evolución en los pacientes con estreñimiento fue de 7.82 años en los varones y de 8.37 años en las mujeres.

2d. Estadios: Los pacientes con estreñimiento estaban un 15.79% en estadio leve, 26.32% en estadio moderado, 57.89% en estadio avanzado y 0% con demencia. Los pacientes sin estreñimiento estaban en un 31.58% en estadio leve, 63.16% en estadio moderado, 5.26% en estadio avanzado y 0% con demencia (p=0.001) (**figura 58a**).

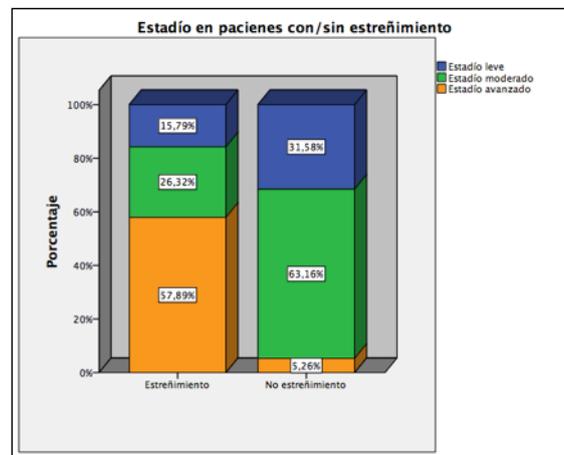


Figura 58a. Estadios en los pacientes con/sin estreñimiento. Los pacientes con estreñimiento estaban un 15.79% en estadio leve, 26.32% en estadio moderado, 57.89% en estadio avanzado y 0% con demencia. Los pacientes sin estreñimiento estaban en un 31.58% en estadio leve, 63.16% en estadio moderado, 5.26% en estadio avanzado y 0% con demencia (p=0.001).

Estreñimiento	SI (19 pacientes)	NO (19 pacientes)	p
Edad media± DE (años)	78.42±6.94	71.05±9.16	0.008
Tiempo evolución de la EP (años)	8.05±7.44	5.37±3.20	0.394
Sexo, varón (%)	57.9%	52.6%	0.744
Estadio leve	15.79%	31.58%	0.001
Estadio moderado	26.32%	63.16%	
Estadio avanzado	57.89%	5.26%	
Estadio con demencia	0%	0%	

Tabla 13: Comparativa entre los pacientes con/sin estreñimiento.

Si tenemos en cuenta solo los pacientes que están en estadio leve y moderado observamos que el 37.50% de los pacientes con estreñimiento y el 33.33% de los pacientes sin estreñimiento estaban en estadio leve ($p=1.0$) (**figura 58b**).

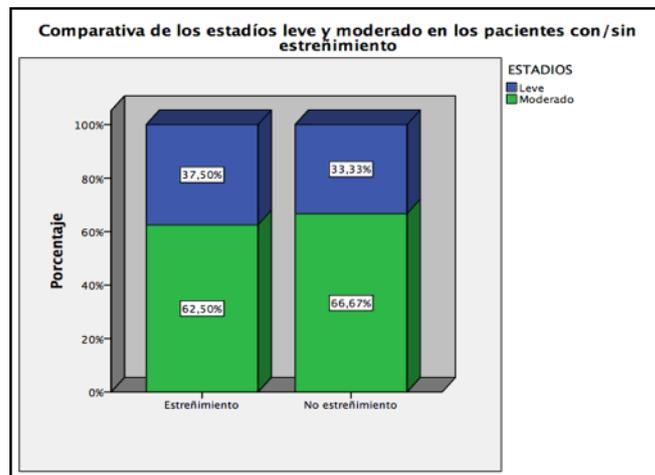


Figura 58b. Comparativa de estadio leve y moderado en los pacientes con/sin estreñimiento. El 37.50% de los pacientes con estreñimiento y el 33.33% de los pacientes sin estreñimiento estaban en estadio leve ($p=1.0$)

Si comparamos el estadio leve-moderado con el avanzado en los pacientes con y sin estreñimiento observamos que el 57.89% de los pacientes con estreñimiento y el 5.26% de los pacientes sin estreñimiento estaban en estadio avanzado ($p=0.000$) (**figura 58c**).

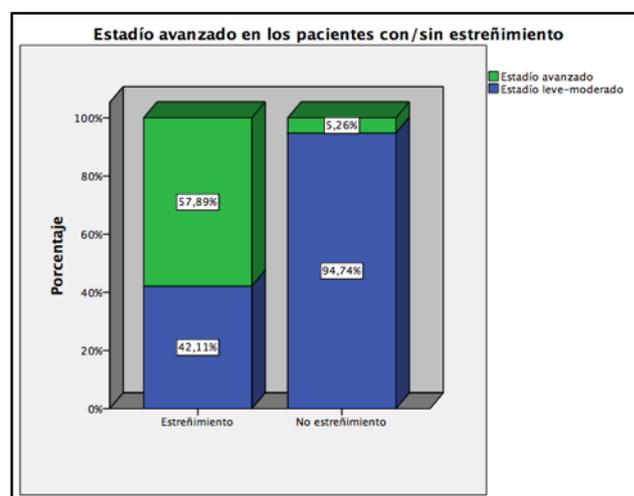


Figura 58c. Comparativa de los estadios avanzados en los pacientes con/sin estreñimiento. El 57.89% de los pacientes con estreñimiento y el 5.26% de los pacientes sin estreñimiento estaban en estadio avanzado ($p=0.000$).

En los pacientes preguntados por estreñimiento, el 33.33% de los pacientes en estadio leve, el 29.41% en estadio moderado y el 91.67% en estadio avanzado tuvieron estreñimiento. En los pacientes con demencia no se preguntó por estreñimiento ($p=0.001$) (**figura 59**).

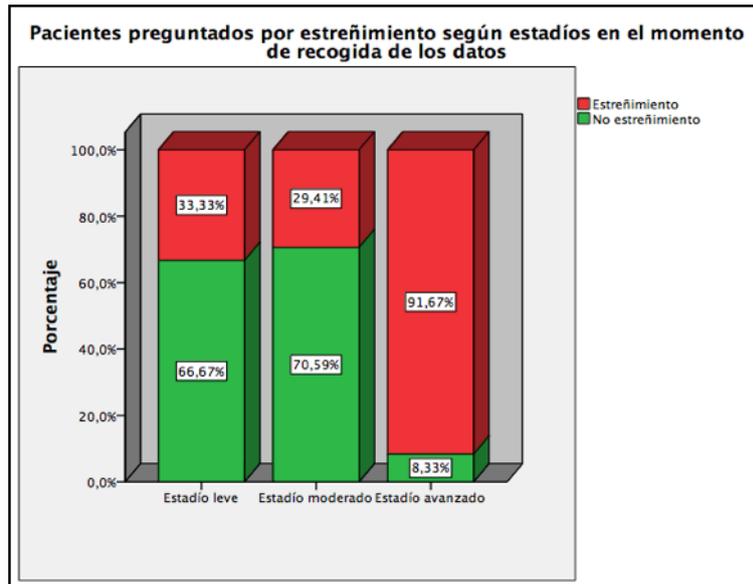


Figura 59. Existencia de estreñimiento en pacientes con EP que fueron preguntados. El 33.33% de los pacientes en estadio leve, el 29.41% de los pacientes en estadio moderado y el 91.67% de los pacientes en estadio avanzado tenían estreñimiento (p=0.001).

El 33.33% de los pacientes en estadio leve y el 29.41% de los pacientes en estadio moderado tuvieron estreñimiento (**figura 60**) (p=1.0).

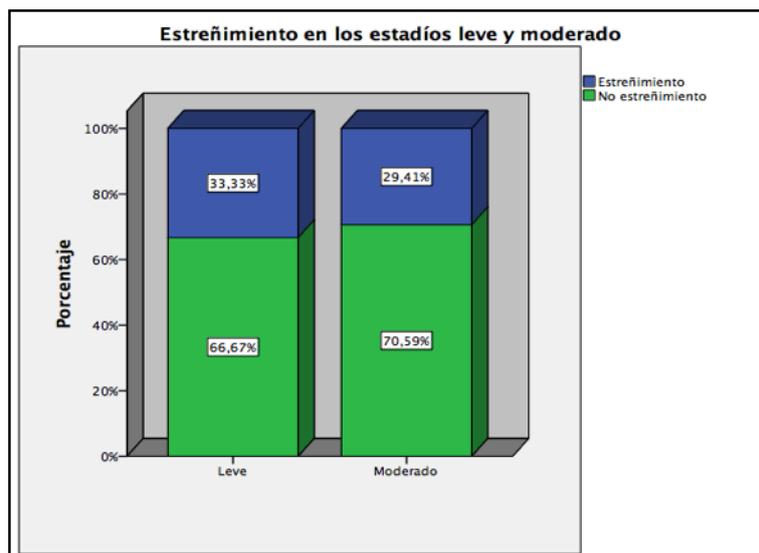


Figura 60. Estreñimiento en los pacientes en estadio leve y moderado. De los 9 pacientes en estadio leve 3 (33.33%) tuvieron estreñimiento mientras que de los 17 pacientes en estadio moderado, 5 (29.41%) tuvieron estreñimiento (p=1.0).

El 30.77% (8 pacientes) de los 26 pacientes en estadio leve-moderado y el 91.67% (11 pacientes) de los 12 pacientes en estadio avanzado tuvieron estreñimiento (p=0.000) (**figura 61**) con un RR de haber tenido estreñimiento en estadio avanzado respecto al estadio leve-moderado de 24.75 (IC 95%, 2.71-225.62).

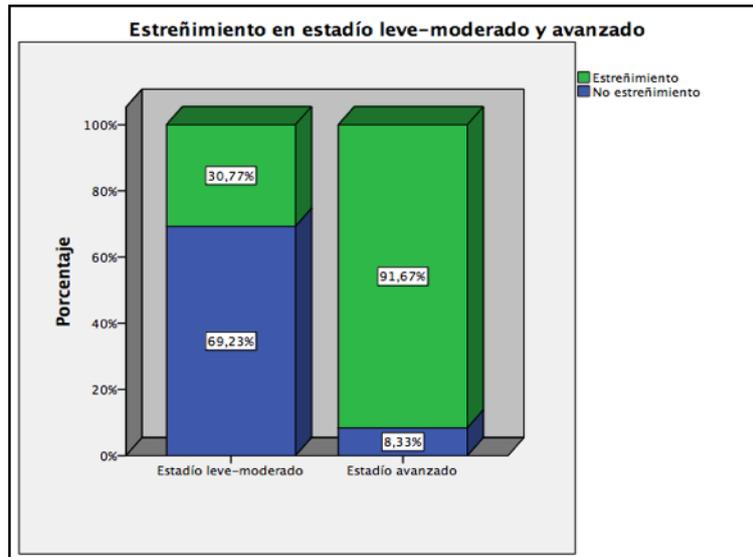


Figura 61. Estreñimiento en los pacientes en estadio leve-moderado y avanzado. El 30.77% de los pacientes en estadio leve-moderado y el 91.67% de los pacientes en estadio avanzado tuvieron estreñimiento (p=0.000).

En las 17 mujeres preguntadas por estreñimiento, el 33.33% (1 paciente) que estaba en estadio leve, el 30% (3 pacientes) en estadio moderado y las 4 (100%) que estaban en estadio avanzado tuvieron estreñimiento (p=0.024) (**figura 61a**).

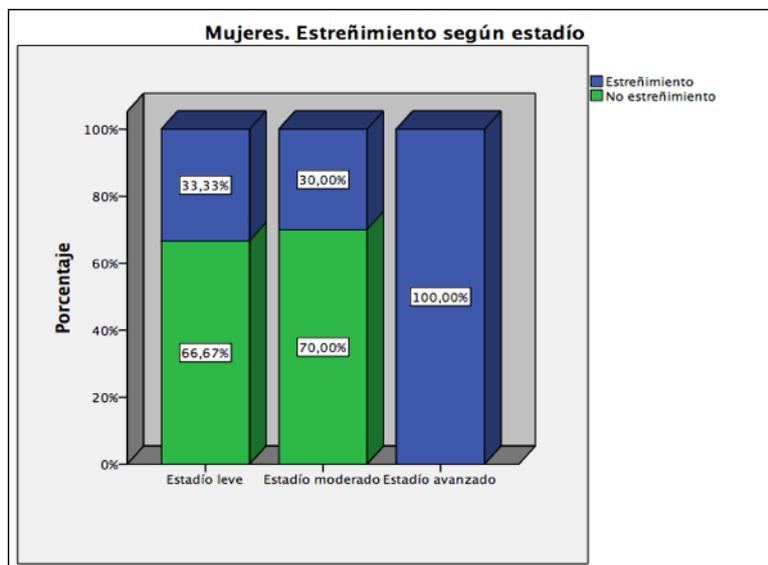


Figura 61a. Mujeres. Estreñimiento según estadio. El 33.33% de las mujeres en estadio leve, el 30% en estadio moderado y el 100% en estadio avanzado tuvieron estreñimiento (p=0.024).

En los 21 varones preguntados por estreñimiento, el 33.33% (2 pacientes) de los que estaban en estadio leve, el 28.57% (2 pacientes) en estadio moderado y el 87.50% (7 pacientes) de los que estaban en estadio avanzado tuvieron estreñimiento (p=0.030) (**figura 61b**).

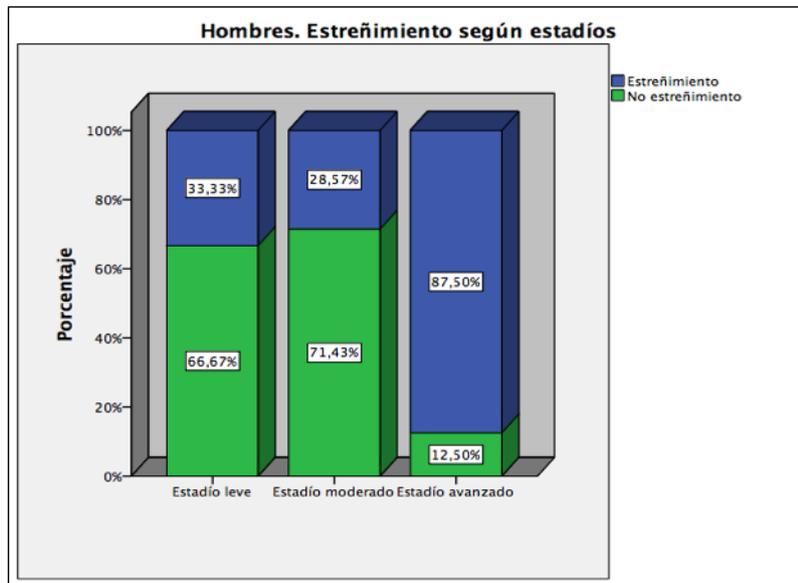


Figura 61b. Varones. Estreñimiento según estadios. El 33.33% de los varones en estadio leve, el 28.57% en estadio moderado y el 87.50% en estadio avanzado tuvieron estreñimiento ($p=0.030$).

3) Tratamiento del estreñimiento.

De los 19 pacientes con estreñimiento, estaba reflejada la existencia o no de tratamiento en 17 de ellos (**figura 62a**) que los que el 76.47% (13 pacientes) tenían tratamiento y 4 (23.53%) no lo tenían (**figura 62b**).

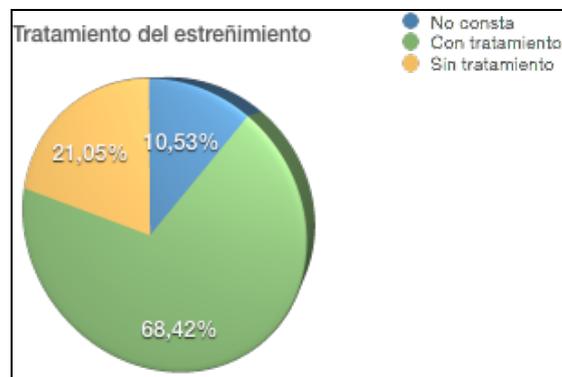


Figura 62a Tratamiento del estreñimiento en los pacientes con EP. En el 10.53% no constaba existencia de tratamiento a pesar del diagnóstico de estreñimiento.

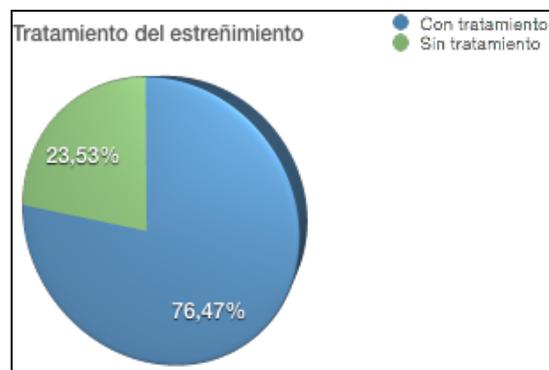


Figura 62b Tratamiento del estreñimiento en los pacientes con EP en los que se anotó. El 76.47% estaban tratados y el 23.53% no tenían tratamiento.

3a. Tratamiento de estreñimiento y estadio.

El 33.33% de los pacientes con estreñimiento en estadio leve, el 100% en estadio moderado y el 63.64% en estadio avanzado estaban tratados (no se recogía el dato en 2 pacientes en estadio avanzado (18.18%) (**figura 63a**) ($p=0.109$). No se anotó el tratamiento del estreñimiento en estadio con demencia. Si solo tenemos en cuenta los pacientes en los que se preguntó y anotó el tratamiento del estreñimiento en estadio avanzado, el 22.22% de los pacientes con diagnóstico de estreñimiento no estuvieron tratados para dicho síntoma en éste estadio ($p=0.107$) (**figura 63b**).

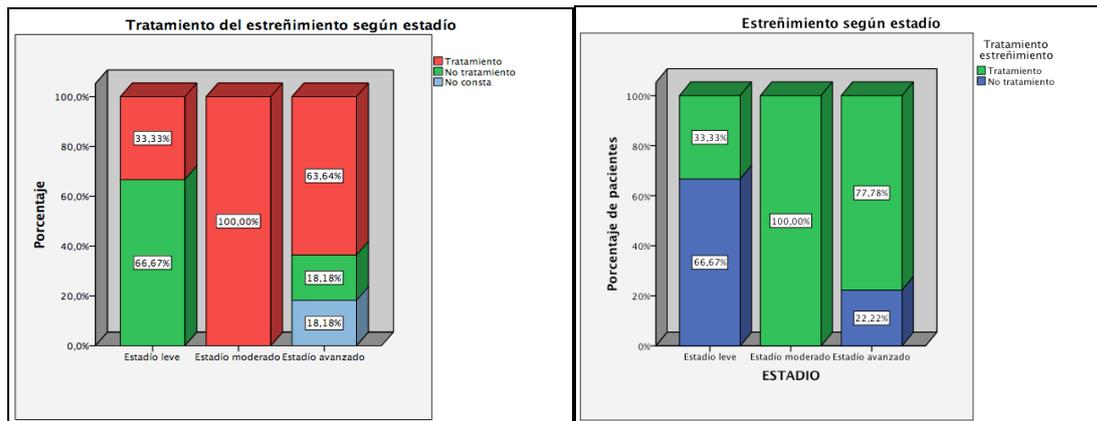


Figura 63a. Tratamiento según estadio. No tuvieron tratamiento el 66.67% de los pacientes con estreñimiento en estadio leve, estándolo en el 100% de los pacientes en estadio moderado. No se pudo averiguar si existía tratamiento en el 18.18% de los pacientes en estadio avanzado. ($p=0.109$). **Figura 63b.** Tratamiento según estadio en pacientes anotados. El 66.67% de los pacientes con estreñimiento en estadio leve y el 77.78% en estadio avanzado no fueron tratados ($p=0.107$).

C) Análisis de pacientes preguntados por ningún, 1, 2, 3 o 4 síntomas (tabla 14)

1) **Número de síntomas preguntados.**

De los 156 pacientes, 29 pacientes (18.59%) no fueron preguntados por ningún síntoma, 32 pacientes (20.51%) fueron preguntados por 1 síntomas, 57 pacientes (36.54%) por 2 síntomas, 26 pacientes (16.67%) por 3 síntomas y 12 pacientes (7.69%) por los 4 síntomas (**figura 64**).

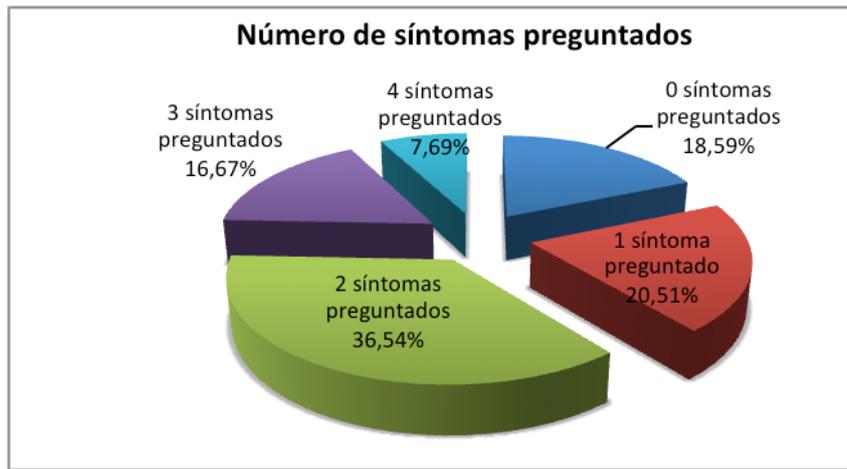


Figura 64: Porcentaje de pacientes preguntados por los diferentes síntomas. Veintinueve pacientes (18.59%) no fueron preguntados por ningún síntoma, 32 (20.51%) fueron preguntados por 1 síntomas, 57 (36.54%) por 2 síntomas, 26 (16.67%) por 3 síntomas y 12 (7.69%) fueron preguntados por los 4 síntomas.

2) Análisis de pacientes preguntados por ningún síntoma (29 pacientes).

El 55.2% eran varones. La edad media fue de 73.03±10.04 años con una evolución media de la EP de 6.50±4.15 años. El 41.38% (12 pacientes) estaban en estadio leve, 20.69% (6 pacientes) en estadio moderado, 13.79% (4 pacientes) en estadio avanzado y 24.14% (7 pacientes) con demencia (figura 65).

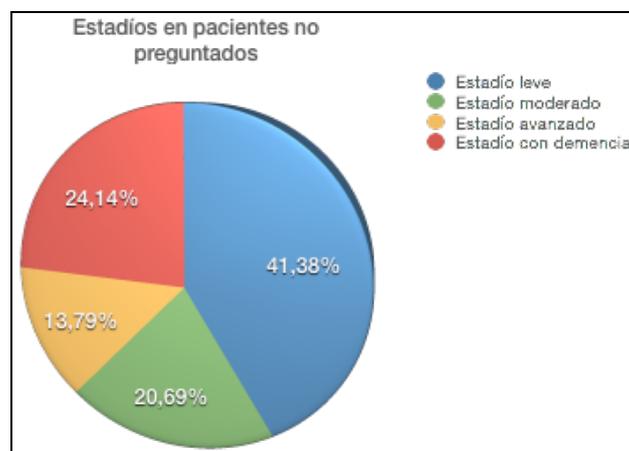


Figura 65: Estadios en los pacientes que no fueron preguntados por ningún síntoma. El 41.38% estaban en estadio leve, 20.69% en estadio moderado, 13.79% en estadio avanzado y 24.14% con demencia.

3) Análisis de pacientes preguntados solo por 1 síntoma (32 pacientes).

El 71.9% eran varones. La edad media fue de 73.13±10.59 años con una evolución media de 8.91±5.50 años de evolución de la EP. El 28.13% (9 pacientes) de los pacientes estaban en estadio leve, 31.25% (10 pacientes) en estadio moderado, 21.88% (7 pacientes) en estadio avanzado y 18.75% (6 pacientes) con demencia (figura 66).

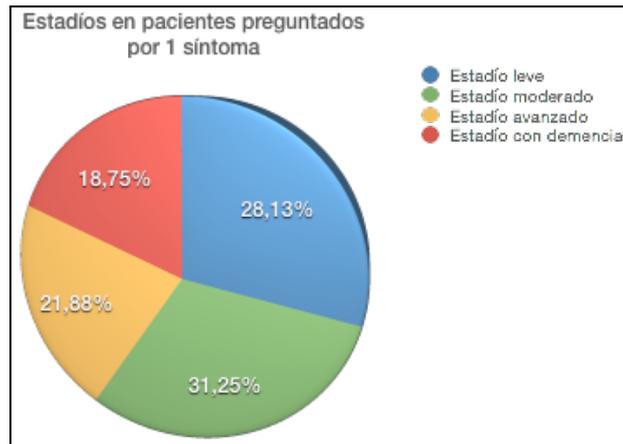


FIGURA 66: Estadios en los pacientes preguntados solo por un TNM. El 28.13% estaban en estadio leve, el 31.25% en estadio moderado, 21.88% en estadio avanzado y el 18.75% tuvieron demencia.

3a. Pacientes preguntados por alteraciones del sueño, depresión, fatiga y estreñimiento. De los 32 pacientes, el 59.38% (19 pacientes) fueron preguntados solo por alteraciones del sueño, el 3.13% (1 paciente) solo por fatiga, 31.25% (10 pacientes) solo por depresión y el 6.25% (2 pacientes) por estreñimiento (**figura 67**).

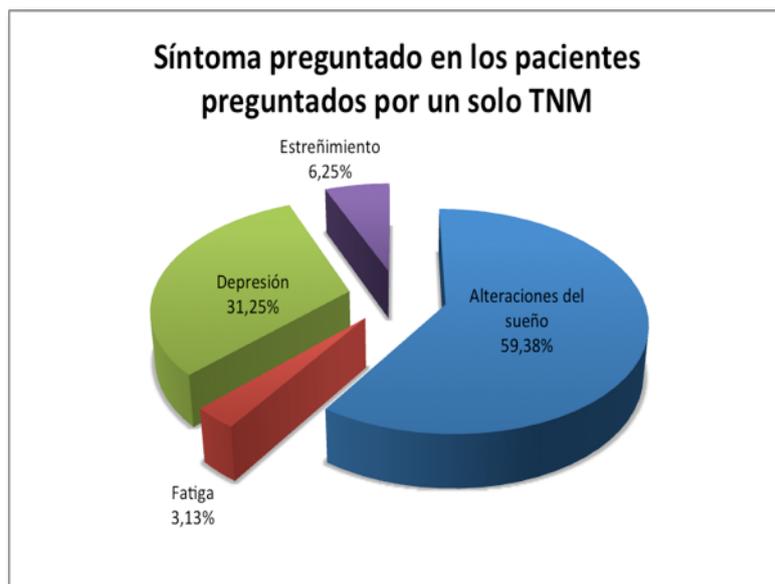


Figura 67: Pacientes preguntados por un solo TNM. El 59.38% fueron preguntados solo por alteraciones del sueño, 3.13% solo por fatiga, 31.25% solo por depresión y el 6.25% solo por estreñimiento.

3b. Pacientes que presentaban alteraciones del sueño, depresión fatiga y estreñimiento. El 73.68% de los pacientes preguntados por las alteraciones del sueño lo presentaban. El único paciente preguntado por la fatiga la presentaba (100%), el 70% de los pacientes preguntados por la depresión la presentaban y los dos pacientes preguntados por el estreñimiento (100%) la presentaban (**figura 68**).

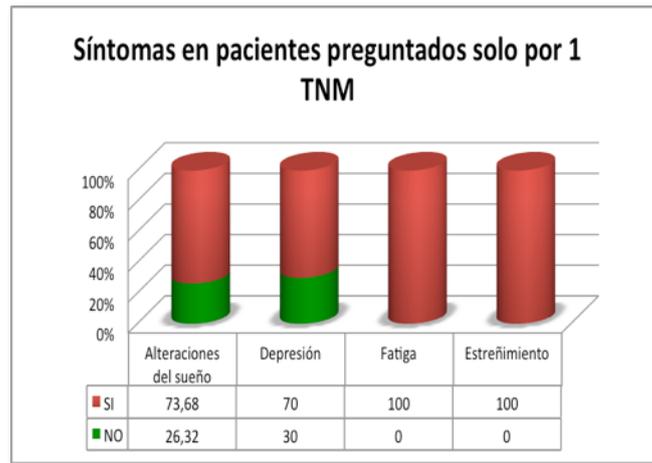


Figura 68: Pacientes preguntados por un solo TNM y porcentaje de ellos que lo presentaban. El 73.68% de los pacientes preguntados por alteraciones del sueño, el 100% de los pacientes preguntados por fatiga, el 70% de los pacientes preguntados por la depresión el 100% de los pacientes preguntados por estreñimiento presentaron el síntoma.

4) Análisis de pacientes preguntados solo por 2 síntomas (57 pacientes).

El 52.6% de los pacientes eran varones. La edad media fue de 73.46±8.38 años con un tiempo medio de evolución de la enfermedad de 7.27±5.45 años. El 29.82% (17 pacientes) de los pacientes estaban en estadio leve, el 31.58% (18 pacientes) en estadio moderado, el 31.58% (18 pacientes) en estadio avanzado y el 7.02% (4 pacientes) en estadio con demencia (**figura 69**).

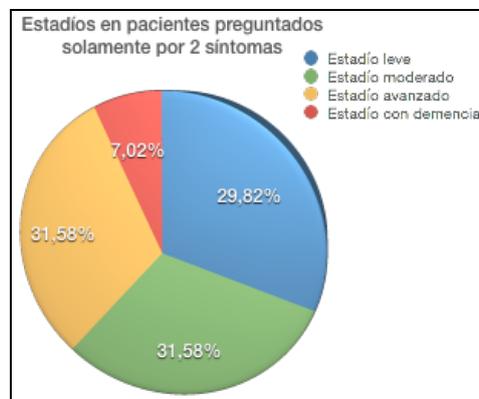


Figura 69. Estadio en los pacientes preguntados solo por 2 TNM. El 29.82% de los pacientes estaban en estadio leve, el 31.58% en estadio moderado, el 31.58% en estadio avanzado y el 7.02% en estadio con demencia.

4a. Síntomas preguntados. El 75.44% (43 pacientes) fueron preguntados por alteraciones del sueño y depresión (S+D), 3.51% (2 pacientes) fueron preguntados por alteraciones del sueño y fatiga (S+F), 8.77% (5 pacientes) fueron preguntados por alteraciones del sueño estreñimiento (S+E), 7.02% (4 pacientes) fueron preguntados por fatiga y depresión (F+D), 5.26% (3 pacientes) fueron preguntados por depresión y estreñimiento (D+E) y ninguno por fatiga y estreñimiento (F+E) (**figura 70**).

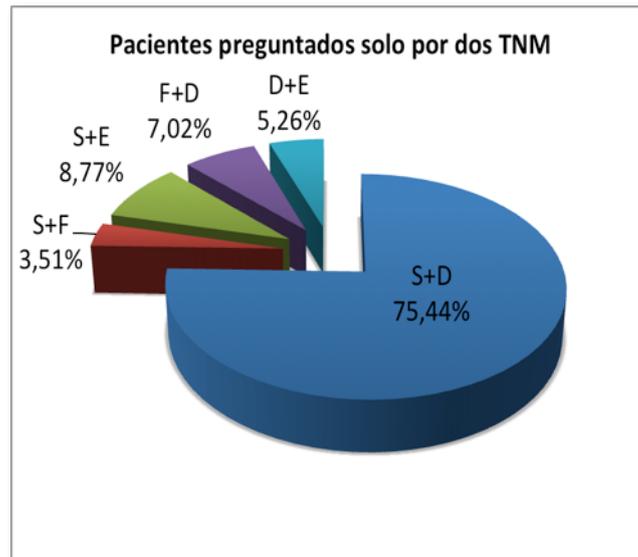


Figura 70. Pacientes preguntados solo por 2 TNM. Fueron preguntados el 75.44% por S+D, 3.51% por S+F, 8.77% por S+E, 7.02% por F+D, 5.26% por D+E y ninguno por F+E. **S+D:** alteraciones del sueño y depresión; **S+E:** alteraciones del sueño y estreñimiento; **S+F:** alteraciones del sueño y fatiga; **D+E:** depresión y estreñimiento; **F+D:** depresión y fatiga; **D+E:** depresión y estreñimiento; **F+E:** estreñimiento y fatiga.

4b. Síntomas en pacientes preguntados por solo 2 síntomas. De los 57 pacientes preguntados por 2 síntomas, 50 pacientes fueron preguntados por las alteraciones del sueño de los que 45 pacientes (90%) lo tuvieron. Seis fueron preguntados por la fatiga y todos la tuvieron (100%), 8 pacientes fueron preguntados por el estreñimiento de los que 3 lo presentaban (37.50%) y 50 pacientes fueron preguntados por la depresión que la que 39 pacientes (78%) la presentaron (**figura 71**).

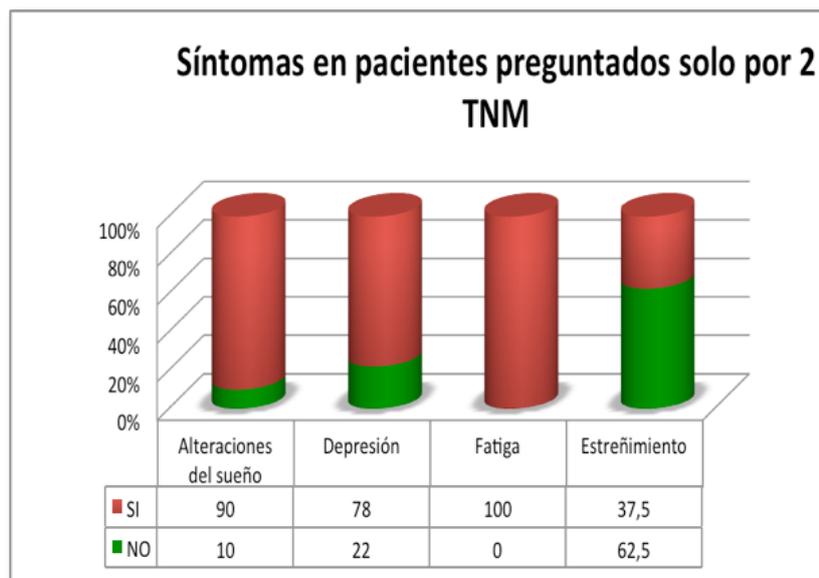


Figura 71. Pacientes preguntados solo por 2 TNM y porcentaje de pacientes que presentaban el síntoma. El 90% de los pacientes preguntados por alteraciones del sueño, el 78% de los preguntados por depresión, el 100% de los preguntados por fatiga y el 37.5% de los preguntados por estreñimiento tuvieron el síntoma.

5) Análisis de pacientes preguntados solo por 3 síntomas (26 pacientes).

El 53.8% fueron varones. La edad media era de 74.81±7.63 años con una evolución media de la EP de 7.54±7.44 años. El 26.92% (7 pacientes) de los pacientes estaban en estadio leve, el 30.77% (8 pacientes) en estadio moderado, el 38.46% (10 pacientes) en estadio avanzado y el 3.85% (1 paciente) con demencia (**figura 72**).

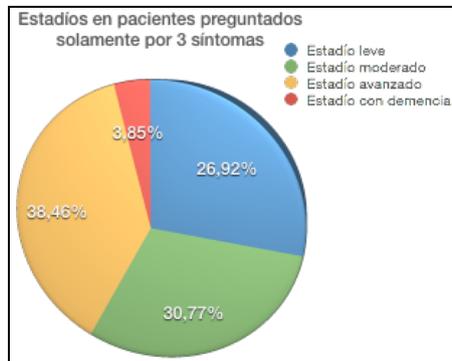


Figura 72: Estadio en los pacientes preguntados solo por 3 TNM. El 26.92% de los pacientes estaban en estadio leve, el 30.77% en estadio moderado, el 38.46% en estadio avanzado y el 3.85% con demencia.

5a. Síntomas preguntados.

El 57.69% (10 pacientes) fueron preguntados por alteraciones del sueño, depresión y fatiga (S+D+F), el 38.46% (15 pacientes) fueron preguntados por las alteraciones del sueño, depresión y estreñimiento (S+D+E), el 3.85% (1 paciente) fue preguntado por depresión, estreñimiento y fatiga (D+E+F) y ningún (0 pacientes) fue preguntado por alteraciones del sueño, fatiga y estreñimiento (S+F+E) (**figura 73**).

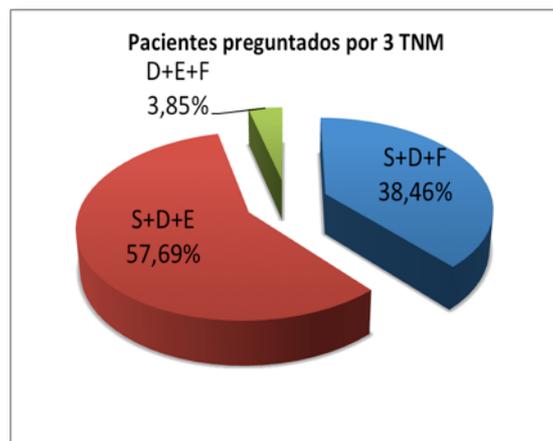


Figura 73. Pacientes preguntados solo por 3 TNM. **S+D+F:** Alteraciones del sueño, depresión y fatiga. **S+D+E:** Alteraciones del sueño, depresión y estreñimiento. **D+E+F:** depresión, estreñimiento y fatiga. Diez pacientes fueron preguntados por S+D+F, 15 pacientes fueron preguntados por S+D+E, 1 paciente fue preguntado por D+E+F y ningún paciente fue preguntado por S+F+E.

5b. Síntomas en pacientes preguntados por solo 3 síntomas (figuras 74 y 75).

a) 38.46% (10 pacientes) tuvieron los 3 síntomas (6 pacientes tuvieron S+D+F, 3 pacientes tuvieron S+D+E, 1 paciente tuvo D+E+F, 0 pacientes tuvieron S+F+E).

- b) 26.92% (7 pacientes) tuvieron 2 síntomas (3 pacientes tuvieron D+E, 2 pacientes tuvieron D+S, 1 pacientes tuvieron D+F, 1 pacientes tuvieron S+E, 0 pacientes tuvieron S+F, 0 pacientes tuvieron F+E);
- c) 15.38% (4 pacientes) tuvieron un solo síntoma (2 tuvieron D, 1 tuvieron F, 1 tuvieron E, 0 tuvieron S);
- d) 19.23% (5 pacientes) no tuvieron ningún síntoma.

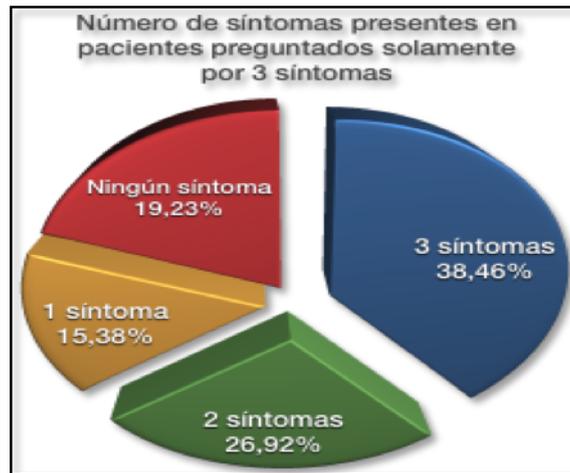


Figura 74. Número de síntomas presentes en pacientes preguntados por 3 síntomas solamente. **S:** Alteraciones del sueño; **F:** Fatiga; **D:** Depresión; **S+D:** Alteraciones del sueño más depresión; **S+F:** Alteraciones del sueño y fatiga; **D+F:** Depresión y fatiga; **D+E:** Depresión más estreñimiento; **S+D+F:** Alteraciones del sueño más depresión y fatiga; **S+D+E:** Alteraciones del sueño, depresión y estreñimiento; **S+F+E:** Alteraciones del sueño, fatiga y estreñimiento; **D+E+F:** depresión, estreñimiento y fatiga. Del total de 26 pacientes preguntados por 3 síntomas, 10 pacientes (38.46 %) tuvieron los 3 síntomas. Siete pacientes (26.92 %) tuvieron 2 síntomas. Cuatro pacientes (15.38 %) tuvieron un solo síntoma. Cinco pacientes (19.23 %) no tuvieron ningún síntoma.

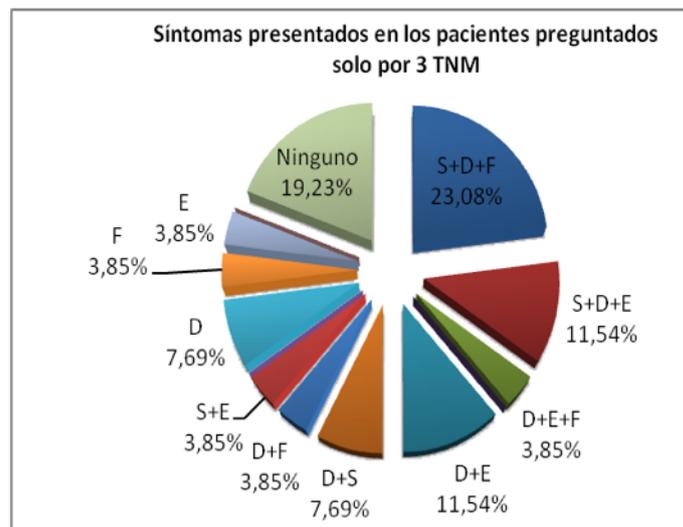


Figura 75. Síntomas presentados en los pacientes preguntados solo por 3 trastornos no motores (TNM) estudiados. **S:** Alteraciones del sueño; **F:** Fatiga; **D:** Depresión; **S+D:** Alteraciones del sueño más depresión; **S+F:** Alteraciones del sueño y fatiga; **D+F:** Depresión y fatiga; **D+E:** Depresión más estreñimiento; **S+D+F:** Alteraciones del sueño más depresión y fatiga; **S+D+E:** Alteraciones del sueño, depresión y estreñimiento; **S+F+E:** Alteraciones del sueño, fatiga y estreñimiento; **D+E+F:** depresión, estreñimiento y fatiga. Seis pacientes tuvieron S+D+F, 3 pacientes tuvieron S+D+E, 1 paciente tuvo D+E+F, 0 pacientes tuvieron S+F+E, 3 pacientes tuvieron D+E, 2 pacientes tuvieron S+D, 1 pacientes tuvieron D+F, 1 pacientes tuvieron S+E, 0 pacientes tuvieron S+F, 0 pacientes tuvieron F+E, 2 tuvieron D, 1 tuvieron F, 1 tuvieron E, 0 tuvieron S.

De los 26 pacientes, 25 pacientes fueron preguntados por las alteraciones del sueño de los que 12 pacientes (48%) lo presentaban. Veintiséis fueron preguntados por la depresión de los que 18 pacientes (69.2%) la presentaban. Once fueron preguntados por la fatiga de los que 9 (81.8%) la presentaron. Dieciséis fueron preguntados por el estreñimiento además de otros 2 síntomas y 9 (56.3%) la presentaron (**figura 76**).

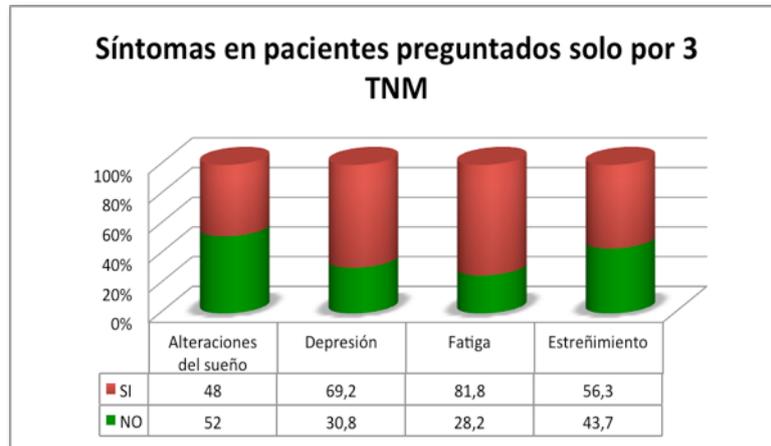


Figura 76. Pacientes preguntados solo por 3 TNM y porcentaje de pacientes que presentaban el síntoma. El 48% presentaba alteraciones del sueño, 69.2% depresión, 81.8% fatiga y 56.3% estreñimiento la presentaron.

5.b.1. Pacientes preguntados solo por alteraciones del sueño, fatiga y depresión (S+D+F)

De los 10 pacientes preguntados solo por S+D+F, 6 (60%) presentaron los 3 síntomas (**tabla 13**), 1 paciente (10%) tuvo 2 síntomas (0 pacientes tuvieron S+D, 0 pacientes tuvieron S+F, 1 pacientes tuvieron D+F), 1 paciente (10%) tuvieron un solo síntoma (0 pacientes tuvieron solo S, 0 pacientes tuvieron solo D y 1 paciente tuvieron solo F) y 2 pacientes (20%) no tuvieron síntomas (**figura 77**).

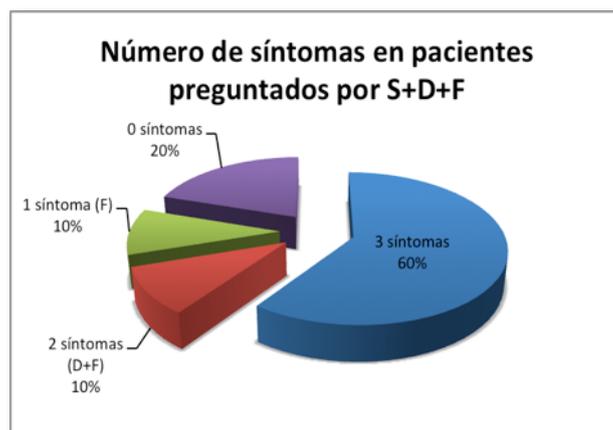


Figura 77. Número de síntomas en los pacientes preguntados solo por las alteraciones del sueño más la depresión y la fatiga. **S:** Alteraciones del sueño; **F:** Fatiga; **D:** Depresión; **S+D:** Alteraciones del sueño más depresión; **S+F:** Alteraciones del sueño y fatiga; **D+F:** Depresión y fatiga; **S+D+F:** Alteraciones del sueño más depresión y fatiga. De los 10 pacientes preguntados por S+D+F, 6 pacientes (60%) presentaron los 3 síntomas, 1 paciente (10%) tuvo 2 síntomas (0 pacientes tuvieron S+D, 0 pacientes tuvieron S+F, 1 pacientes tuvieron D+F), 1 paciente (10%) tuvieron un solo síntoma (0 pacientes tuvieron solo S, 0 pacientes tuvieron solo D y 1 paciente tuvieron solo F) y 2 pacientes (20%) no tuvieron síntomas.

5.b.2. Pacientes preguntados solo por alteraciones del sueño, depresión y estreñimiento (S+D+E)

De los 15 pacientes preguntados por S+D+E, 3 (20%) tuvieron los 3 síntomas (**tabla 13**), 6 pacientes (40%) tuvieron 2 síntomas (3 pacientes tuvieron S+D, 1 pacientes tuvieron S+E, 2 pacientes tuvieron D+E), 3 pacientes (20%) tuvieron un solo síntoma (0 pacientes tuvieron solo S, 2 paciente tuvo solo D y 1 pacientes tuvieron solo E) y 3 pacientes (20%) tuvieron ningún síntoma (**figura 78**).



Figura 78. Pacientes preguntados solo por alteraciones del sueño, depresión y estreñimiento (S+D+E). **S:** Alteraciones del sueño; **D:** depresión; **E:** estreñimiento; **S+D:** alteraciones del sueño y depresión; **S+E:** alteraciones del sueño y estreñimiento; **D+E:** depresión y estreñimiento, **S+D+E:** alteraciones del sueño, depresión y estreñimiento. De los pacientes preguntados por S+D+E, el 20% tuvieron los 3 síntomas, 40% tuvieron 2 síntomas, 20% tuvieron un solo síntoma y 20% tuvieron ningún síntoma.

5.b.3: Pacientes preguntados solo por alteraciones del sueño, fatiga y estreñimiento (S+F+E)

Un solo paciente fue preguntado y tuvo los tres síntomas (100%).

6) Análisis de los pacientes preguntados por los 4 síntomas (12 pacientes).

El 41.7% (5 pacientes) fueron varones. La edad media fue de 69.25±11.10 años con una evolución media de la EP de 5.33±3.80 años. Cinco (41.67%) estaban en estadio leve, 6 (50%) en estadio moderado, 1 (8.33%) en estadio avanzado y ninguno (0%) en estadio con demencia (**figura 79**).

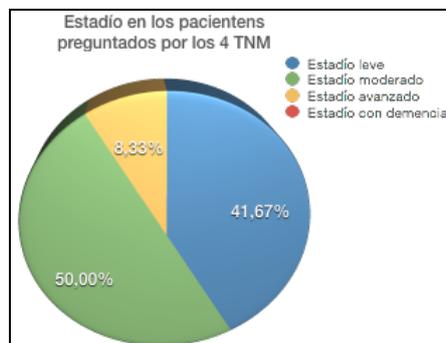


Figura 79. Estadio en los pacientes preguntados por los 4 trastornos no motores (TNM). Cinco pacientes (41.67%) estaban en estadio leve, 6 pacientes (50%) en estadio moderado, 1 paciente (8.33%) en estadio avanzado y ninguno (0%) en estadio con demencia

6a. Síntomas preguntados (figuras 80 y figura 81):

- El 8.33% (1 paciente) no tuvo ningún síntoma y estaba en estadio leve en el momento de recogida de los datos.
- El 33.33% (4 pacientes) tuvieron solamente 1 solo síntoma. Uno estaba en estadio leve (alteración del sueño) y 3 en estadio moderado (alteración del sueño o depresión o estreñimiento).
- El 33.33% (4 pacientes) tuvieron solamente 2 síntomas. Tres pacientes estaban en estadio leve (depresión más estreñimiento o alteraciones del sueño más estreñimiento o alteraciones del sueño más fatiga) y 1 paciente en estadio avanzado que tenía alteración de sueño más depresión.
- El 8.33% (1 paciente) tuvo solamente 3 síntomas y estaba en estadio moderado y eran alteraciones del sueño más depresión más fatiga.
- El 16.67% (2 pacientes) tuvieron solamente 4 síntomas. Un paciente estaba en estadio moderado y otro en estadio avanzado.

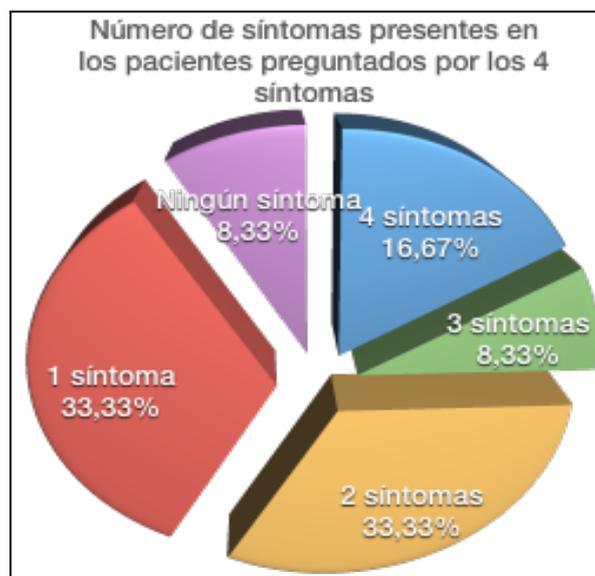


Figura 80. Número de síntomas presentes en los pacientes preguntados por los 4 trastornos no motores (TNM) estudiados. 1 paciente (8.33%) no tuvo ningún TNM, 4 pacientes (33.33%) tuvieron 1 TNM, 4 pacientes (33.33%) tuvieron 2 TNM, 1 paciente (8.33%) tuvo 3 TNM y 2 pacientes (16.67%) tuvieron los 4 TNM.

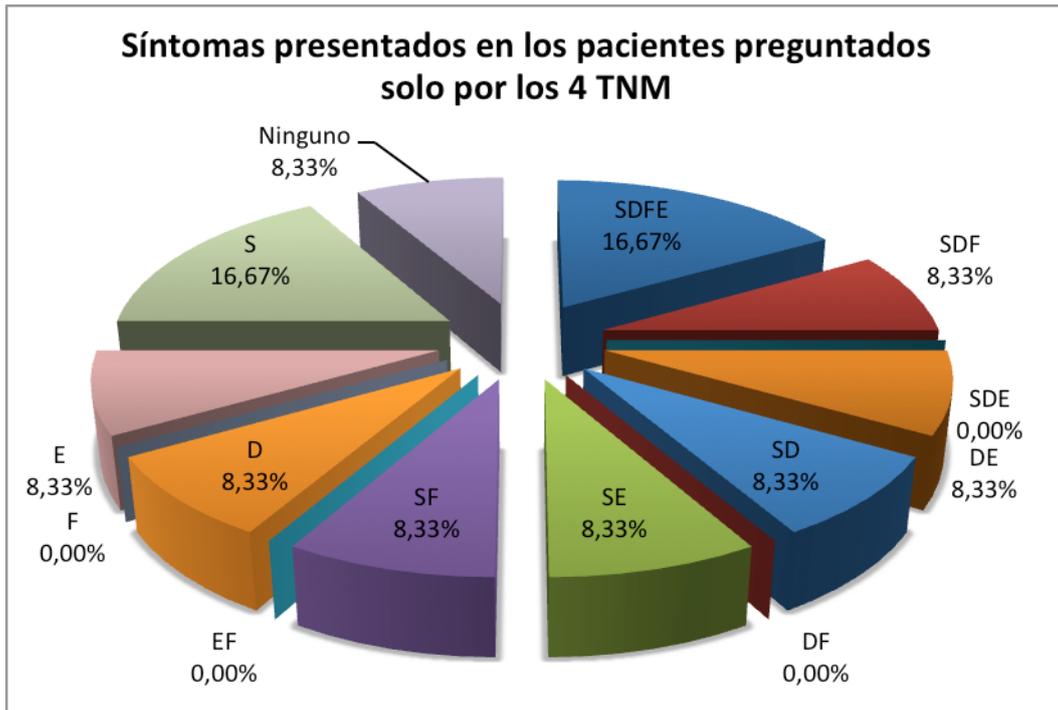


Figura 81. Síntomas en los pacientes preguntados por los 4 TNM estudiados. **S:** Alteraciones del sueño; **D:** depresión; **E:** estreñimiento; **F:** Fatiga; **SD:** alteraciones del sueño y depresión; **SE:** alteraciones del sueño y estreñimiento; **SF:** alteraciones del sueño y fatiga; **DE:** depresión y estreñimiento; **DF:** depresión y fatiga; **DE:** depresión y estreñimiento; **EF:** estreñimiento y fatiga; **SDE:** alteraciones del sueño, depresión y estreñimiento; **SDF:** alteraciones del sueño, depresión y fatiga; **SEF:** alteraciones del sueño, estreñimiento y fatiga; **FED:** fatiga estreñimiento y depresión; **SDFE:** alteraciones del sueño, depresión, fatiga y estreñimiento. Un paciente (8.33%) no tuvo ningún síntoma, 4 pacientes (33.33%) tuvieron solamente 1 solo síntoma (2 alteración del sueño, 1 depresión y 1 estreñimiento), 4 pacientes (33.33%) tuvieron solamente 2 síntomas (depresión más estreñimiento o alteraciones del sueño más estreñimiento o alteraciones del sueño más fatiga o alteración de sueño más depresión), 1 paciente (8.33%) tuvo solamente 3 síntomas (alteraciones del sueño más depresión más fatiga) y 2 pacientes (16.67%) tuvieron solamente 4 síntomas.

6b. Síntomas en pacientes preguntados por solo 4 síntomas (tabla 13)

Ocho pacientes (66.7%) tenían alteraciones del sueño, 4 pacientes (33.3%) tuvieron fatiga, 6 pacientes (50%) tuvieron depresión y 5 pacientes (41.7%) estreñimiento (figura 82).

Cuatro (33.33%) de los 12 pacientes tuvieron alteraciones del sueño y depresión, 4 (33.33%) tuvieron alteraciones del sueño y fatiga, 3 (25%) tuvieron alteraciones del sueño y estreñimiento, 3 (25%) tuvieron depresión y fatiga, 3 (25%) tuvieron depresión y estreñimiento, 2 (16.67%) tuvieron estreñimiento y fatiga.

Dos (16.67%) de los 12 pacientes tuvieron alteraciones del sueño mas depresión y estreñimiento, 3 (25%) tuvieron alteraciones del sueño más depresión y fatiga, 2 (16.67%) tuvieron alteraciones del sueño mas fatiga y estreñimiento y 2 (16.67%) tuvieron fatiga mas depresión y estreñimiento. Dos (16.67%) de los 12 pacientes tuvieron los 4 síntomas.

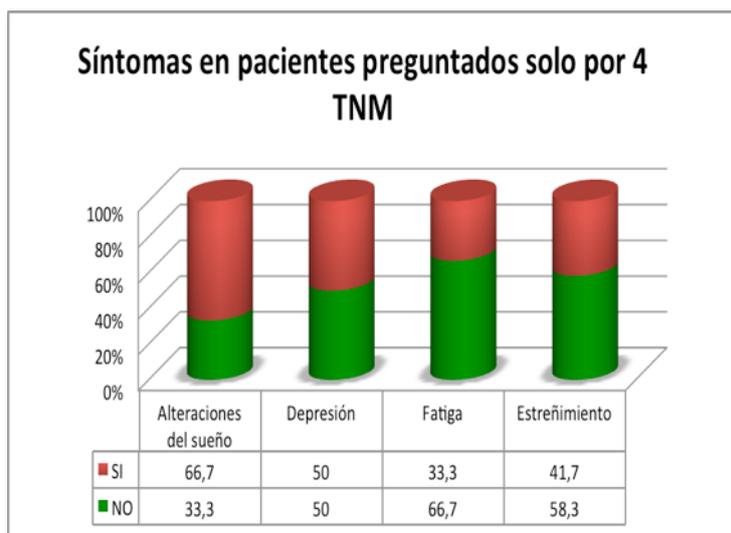


Figura 82. Presencia de síntomas en los pacientes preguntados por los 4 TNM. El 66.7% tuvieron alteraciones del sueño, el 33.3% fatiga, el 50% depresión y el 41.7% estreñimiento.

	0 síntomas preguntados	1 síntoma preguntado	2 síntomas preguntados	3 síntomas preguntados	4 síntomas preguntados
Sexo, varón (%)	55.2%	71.9%	52.6%	53.8%	41.7%
Edad media (años) ± DE	73.03±10.04	73.13±10.59	73.46±8.38	74.81±7.63	69.25±11.10
Tiempo evolución (años) ± DE	6.50±4.15	8.91±5.50	7.27±5.45	7.54±7.44	5.33±3.80
Estadio leve	41.38%	28.13%	29.82%	26.92%	41.67%
Estadio moderado	20.69%	31.25%	31.58%	30.77%	50%
Estadio avanzado	13.79%	21.88%	31.58%	38.46%	8.33%
Estadio con demencia	24.14%	18.75%	7.02%	3.85%	0%
Existencia de síntomas en los pacientes preguntados					
Alteraciones del sueño	-	73.68%	90%	48%	66.7%
Depresión	-	70%	78%	69.2%	50%
Fatiga	-	100%	100%	81.8%	33.3%
Estreñimiento	-	100%	37.50%	56.3%	41.7%
S+D	-	-	76.74%	44%	33.33%
S+F	-	-	100%	60%	33.33%
S+E	-	-	20%	26.67%	25%
D+F	-	-	50%	72.73%	25%
D+E	-	-	33.33%	43.75%	25%
F+E	-	-	No preguntado	100%	16.67%
S+D+F	-	-	-	60%	25%
S+D+E	-	-	-	20%	16.67%
D+E+F	-	-	-	3.85%	16.67%
S+F+E	-	-	-	100%	16.67%
S+D+F+E	-	-	-	-	16.67%

Tabla 14. Pacientes preguntados por ninguno, uno, dos, tres o los 4 síntomas no motores y características de cada uno de ellos.

D) Análisis de asociación de síntomas no motores en los 156 pacientes (tabla 15)

D.1) Alteraciones del sueño y depresión: De los 156 pacientes, 80 pacientes (51.28%) (41 varones y 39 mujeres) fueron preguntados por las alteraciones del sueño y la depresión. Cincuenta y nueve pacientes tuvieron alteraciones del sueño, 59 pacientes tuvieron depresión y 48 pacientes tuvieron ambos síntomas. El 81.36% de los pacientes con depresión y el 52.38% de los pacientes sin depresión tuvieron alteraciones del sueño ($p=0.01$) (**figura 83**). Los pacientes con depresión tuvieron un RR de tener alteraciones del sueño de 3.97 (IC 95%, 1.35-11.66) respecto a los pacientes sin depresión.

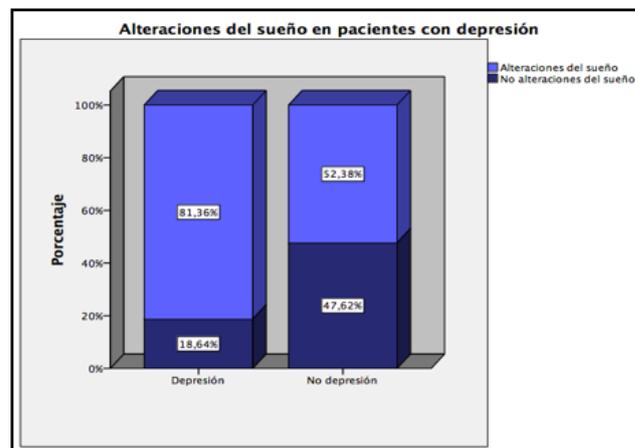


Figura 83: Alteraciones del sueño en pacientes con depresión. El 81.36% de los pacientes con depresión y el 52.38% de los pacientes sin depresión tuvieron alteraciones del sueño ($p=0.01$).

El 81.36% de los pacientes con alteraciones del sueño y el 52.38% de los pacientes sin alteraciones del sueño tuvieron depresión ($p=0.01$) (**figura 84**). Los pacientes con alteraciones del sueño tuvieron un RR de 3.97 (IC 95%, 1.35-11.66) de tener depresión respecto a los pacientes sin alteraciones del sueño.

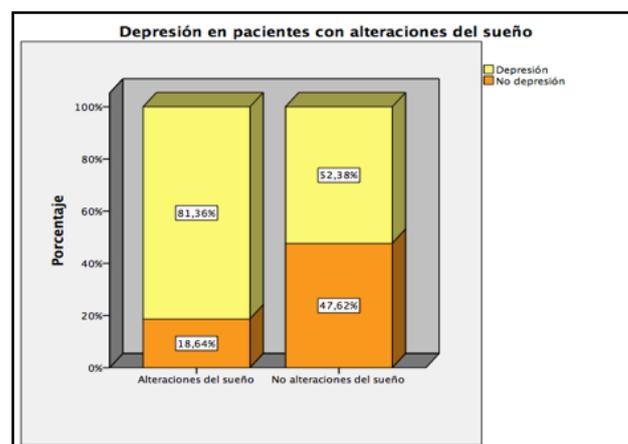


Figura 84. Depresión en los pacientes con alteraciones del sueño. El 81.36% de los pacientes con alteraciones del sueño y el 52.38% de los pacientes sin alteraciones del sueño tuvieron depresión ($p=0.01$).

D.2) Alteraciones del sueño y fatiga: De los 156 pacientes, 24 (15.38%) (11 varones y 13 mujeres) fueron preguntados por alteraciones del sueño y fatiga. Dieciséis pacientes tuvieron alteraciones del sueño, 14 tuvieron fatiga y 12 tuvieron ambos síntomas. El 75% de los pacientes con alteraciones del sueño y el 25% de los pacientes sin alteraciones del sueño tuvieron fatiga ($p=0.032$) (**figura 85**). Los pacientes alteraciones del sueño tuvieron un RR de 9.00 (IC 95%, 1.27-63.90] de tener fatiga comparado con los pacientes sin alteraciones del sueño.

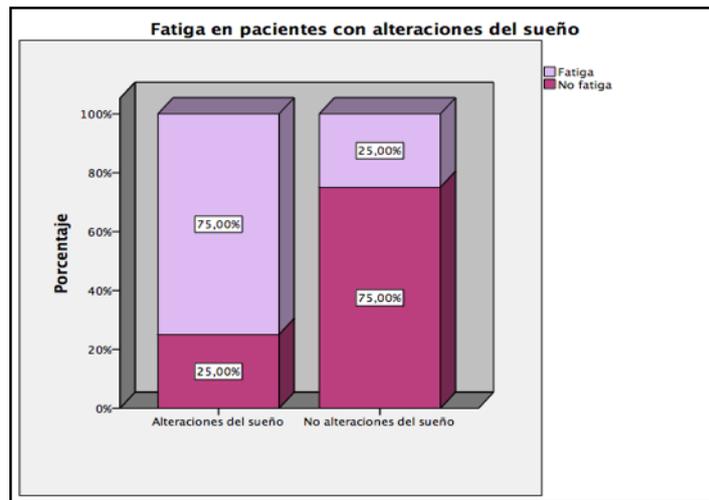


Figura 85. Alteraciones del sueño en pacientes con fatiga. La fatiga estaba presente en el 75% de los pacientes con alteraciones del sueño mientras que solo estaba presente en el 25% de los pacientes que no tenían alteraciones del sueño ($p=0.032$).

El 85.71% de los pacientes con fatiga y el 40% de los pacientes sin fatiga tuvieron alteraciones del sueño ($p=0.032$) (**figura 86**). Los pacientes con fatiga tuvieron un RR de presentar alteraciones del sueño de 9.00 (IC 95%, 1.27-63.89) respecto a los pacientes sin fatiga.

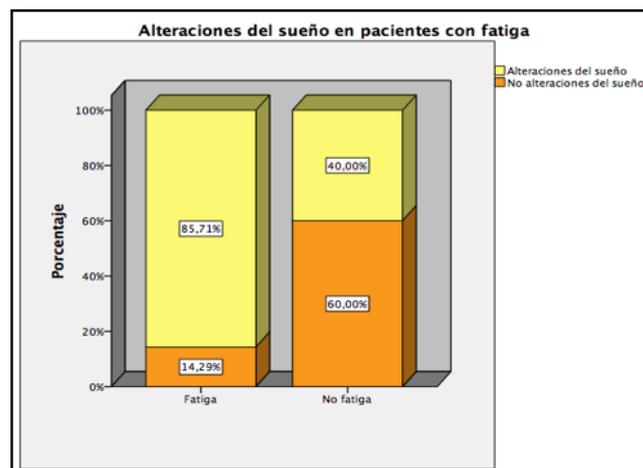


Figura 86. Alteraciones del sueño en pacientes con fatiga. Las alteraciones del sueño estaban presentes en el 85.71% de los pacientes con fatiga mientras que solo estaban presentes en el 40% de los pacientes sin fatiga ($p=0.032$).

D.3) Alteraciones del sueño y estreñimiento: Treinta y dos (18 varones y 14 mujeres) de los 156 pacientes fueron preguntados por las alteraciones del sueño y el estreñimiento. Catorce tuvieron estreñimiento, 18 tuvieron alteraciones del sueño y 8 tuvieron ambos síntomas. El 44.44% de los pacientes con alteraciones del sueño y el 42.86% de los pacientes sin alteraciones del sueño tuvieron estreñimiento ($p=0.928$) (figura 87).

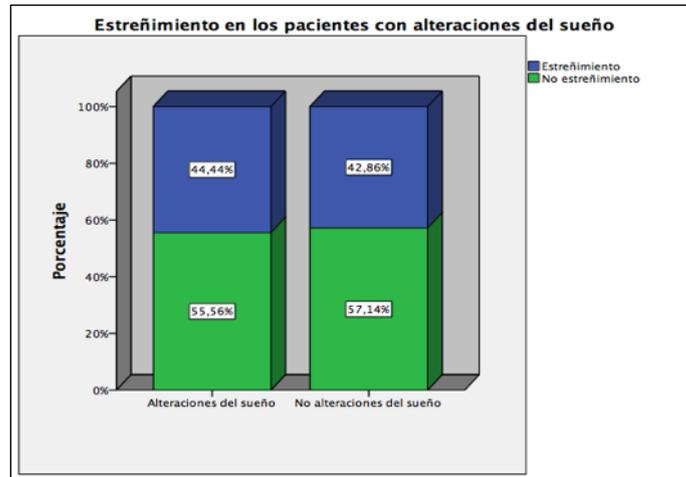


Figura 87. Estreñimiento en pacientes con alteraciones del sueño. El estreñimiento estaba presente en 8 (44.44%) de los 18 pacientes con alteraciones del sueño y en 6 (42.86%) de los 14 pacientes sin alteraciones del sueño ($p=0.928$).

El 57.14% de los pacientes con estreñimiento y el 55.56% de los pacientes sin estreñimiento tuvieron alteraciones del sueño (figura 88) ($p=0.928$).

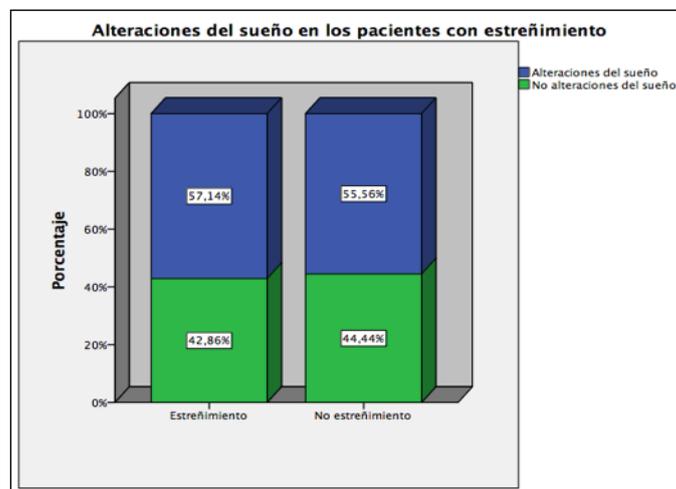


Figura 88. Alteraciones del sueño en pacientes con estreñimiento. Las alteraciones del sueño estaban presentes en 8 (57.14%) de los 14 pacientes con estreñimiento y en 10 (55.56%) de los 18 pacientes sin estreñimiento ($p=0.928$).

D.4) Depresión y estreñimiento: Treinta y uno (16 varones y 15 mujeres) de los 156 pacientes fueron preguntados por la depresión y el estreñimiento. Dieciséis tuvieron estreñimiento, 18 tuvieron depresión y 11 tuvieron ambos síntomas. El 61.11% de los

pacientes con depresión y el 38.46% de los pacientes sin depresión tuvieron estreñimiento ($p=0.213$) (**figura 89**).

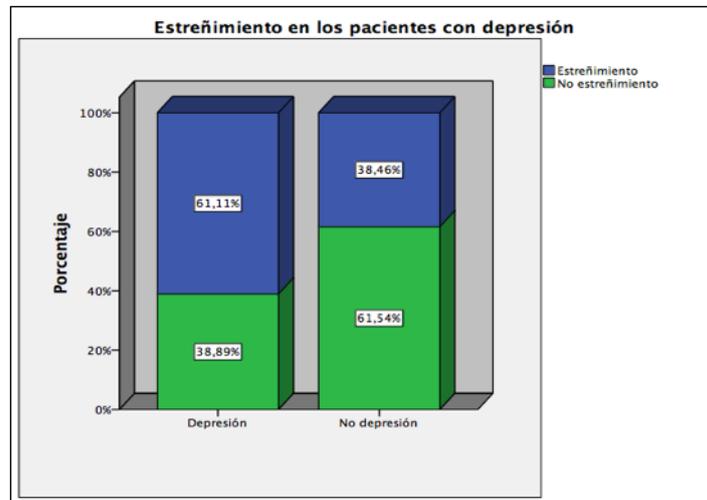


Figura 89. Estreñimiento en los pacientes con depresión. El estreñimiento estaba presente en 11 (61.11%) de los 18 pacientes con depresión y en 5 (38.46%) de los 13 pacientes sin depresión ($p=0.213$).

El 68.75% de los pacientes con estreñimiento y el 46.67% de los pacientes sin estreñimiento tuvieron depresión (**figura 90**) ($p=0.213$).

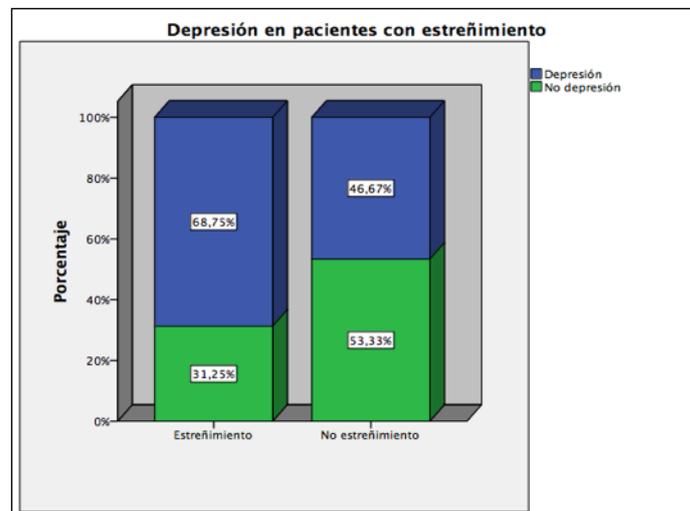


Figura 90. Depresión en los pacientes con estreñimiento. La depresión estaba presente en 11 (68.75%) de los 16 pacientes con estreñimiento y en 7 (46.67%) de los 15 pacientes sin estreñimiento ($p=0.213$).

D.5) Fatiga y estreñimiento: Trece (5 varones y 8 mujeres) de los 156 pacientes fueron preguntados por la fatiga y el estreñimiento. Cinco tuvieron fatiga, 6 tuvieron estreñimiento y 3 tuvieron ambos. El 60% (3 pacientes) de los 5 pacientes con fatiga y el 37.5% (3 pacientes) de los 8 pacientes sin fatiga tuvieron estreñimiento ($p=0.592$) (**figura 91**).

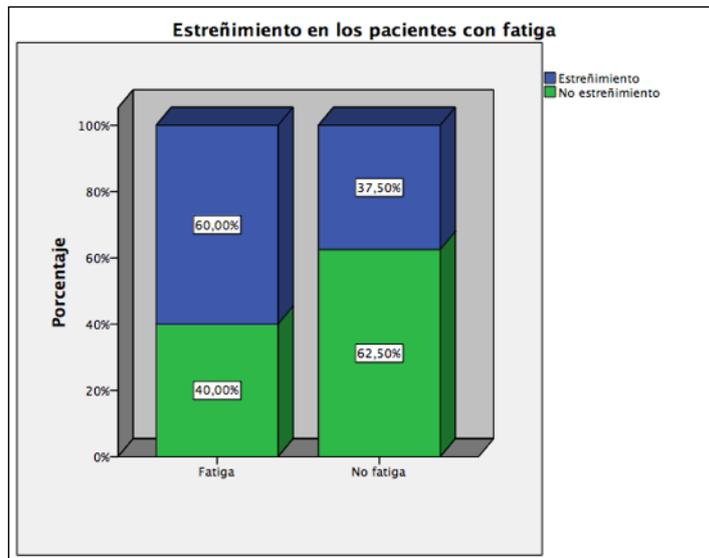


Figura 91. Estreñimiento en pacientes con fatiga. El 60% de los pacientes con fatiga y el 37.5% de los pacientes sin fatiga tuvieron estreñimiento ($p=0.592$).

El 50% de los 6 pacientes con estreñimiento y el 28.6% de los pacientes sin estreñimiento tuvieron fatiga (**figura 92**) ($p=0.592$).

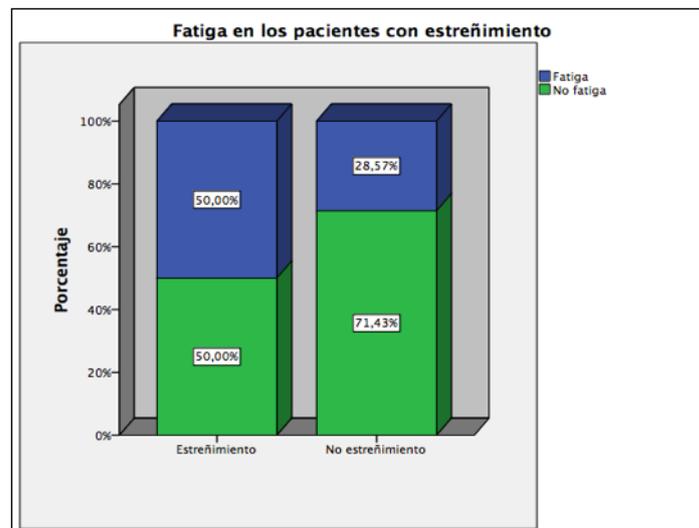


Figura 92. Fatiga en los pacientes con estreñimiento. La fatiga estaba presente en 3 (50%) de los 6 pacientes con estreñimiento y en 2 (28.6%) de los 7 pacientes sin estreñimiento ($p=0.592$).

D.6) Fatiga y depresión: Veintisiete (17.31%) (11 varones y 16 mujeres) de los 156 pacientes fueron preguntados por fatiga y depresión. Dieciséis pacientes tuvieron depresión, 17 pacientes tuvieron fatiga y 13 tuvieron ambos síntomas. El 81.25% de los pacientes con depresión y el 36.36% de los pacientes sin depresión tuvieron fatiga ($p=0.04$) (**figura 93**). Los pacientes con depresión tenían un RR de presentar fatiga de 7.58 (IC 95%, 1.31-43.92) respecto a los pacientes sin depresión.

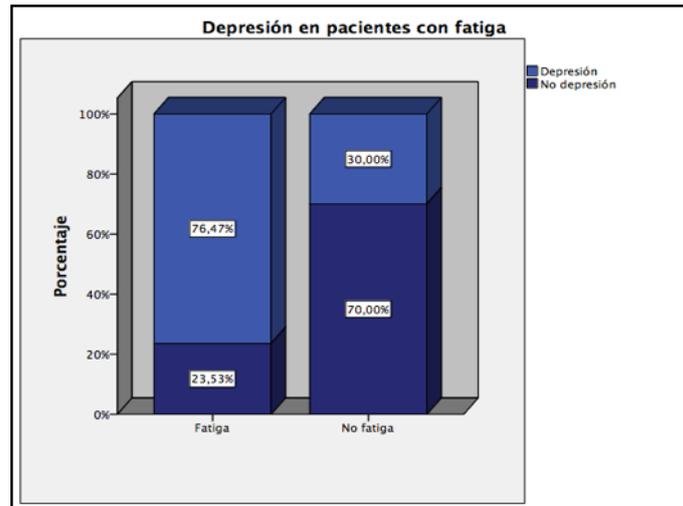


Figura 93. Depresión en pacientes con fatiga. La depresión estaba presente en el 76.47% de los pacientes con fatiga mientras que los pacientes sin fatiga la depresión se presentaba solo en el 30% de los casos ($p=0.04$).

El 76.47% de los pacientes con fatiga y el 30% de los pacientes sin fatiga tuvieron depresión ($p=0.04$) (**figura 94**). Los pacientes con fatiga tuvieron un RR de presentar depresión de 7.58 (IC 95%, 1.31-43.92) respecto a los pacientes sin fatiga.

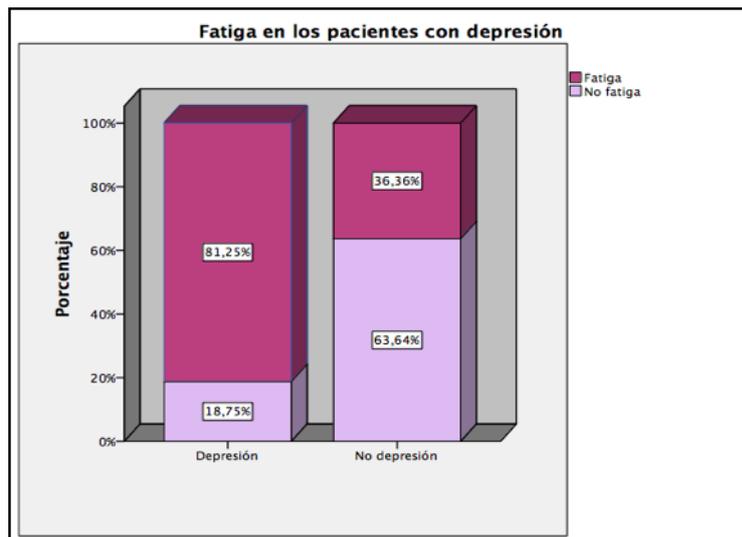


Figura 94. Fatiga en los pacientes con depresión. La fatiga estaba presente en el 81.25% de los pacientes con depresión (los pacientes sin depresión solo presentaban fatiga en el 36.36%) ($p=0.04$).

D.7) Relación entre las alteraciones del sueño, depresión y la fatiga (tabla 15 y tabla 16).

El 14.10% (22 de los 156 pacientes) de los pacientes fueron preguntados por alteraciones del sueño, depresión y fatiga (9 varones y 13 mujeres) de los que el 40.91% (9 pacientes) tuvieron 3 síntomas, 13.64% (3 pacientes) tuvieron 2 síntomas (1 paciente con depresión y alteraciones del sueño, 1 paciente con depresión y fatiga y 1 paciente con fatiga y alteraciones del sueño), 27.27% (6 pacientes) tuvieron un solo

síntoma (3 pacientes solo alteraciones del sueño, 2 pacientes solo depresión y 1 paciente solo fatiga). El 18.18% (4 pacientes) no tuvieron ningún síntoma (**figura 95 y figura 96**).

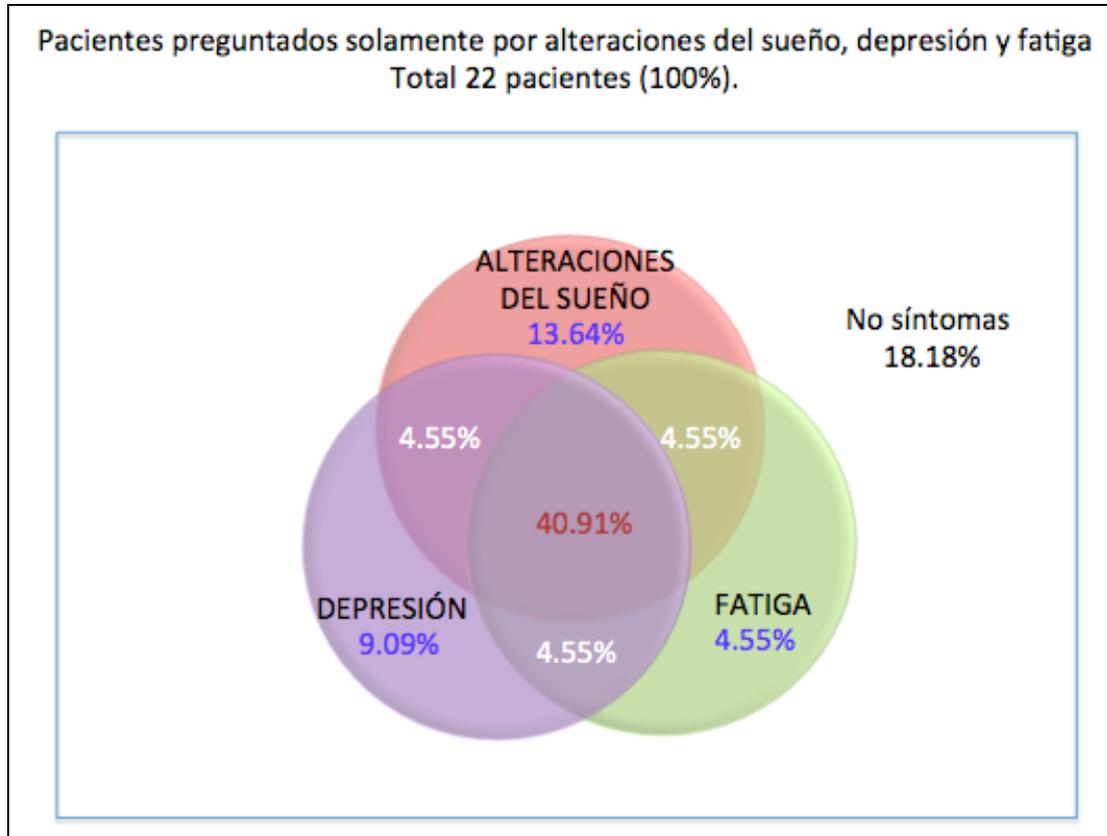


Figure 95. Existencia de alteraciones del sueño, depresión y fatiga en los pacientes preguntados por los 3 síntomas. El 63.64% tuvieron alteraciones del sueño, el 59.09% tuvieron depresión y el 54.55% tuvieron fatiga. El 40.91% tuvieron los 3 síntomas, el 4.55% tuvo alteraciones de sueño y depresión, el 4.55% tuvo fatiga y depresión y el 4.55% tuvo alteraciones del sueño y depresión. El 13.64% solo tuvo alteraciones del sueño, el 9.09% solo tuvo depresión y el 4.55% solo tuvo fatiga.

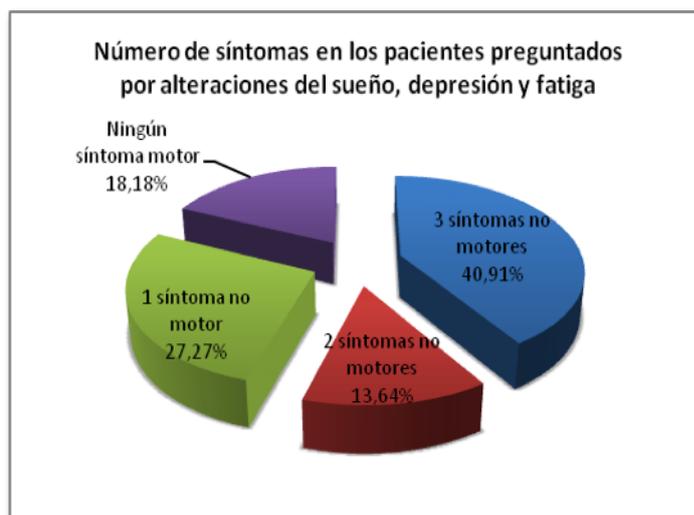
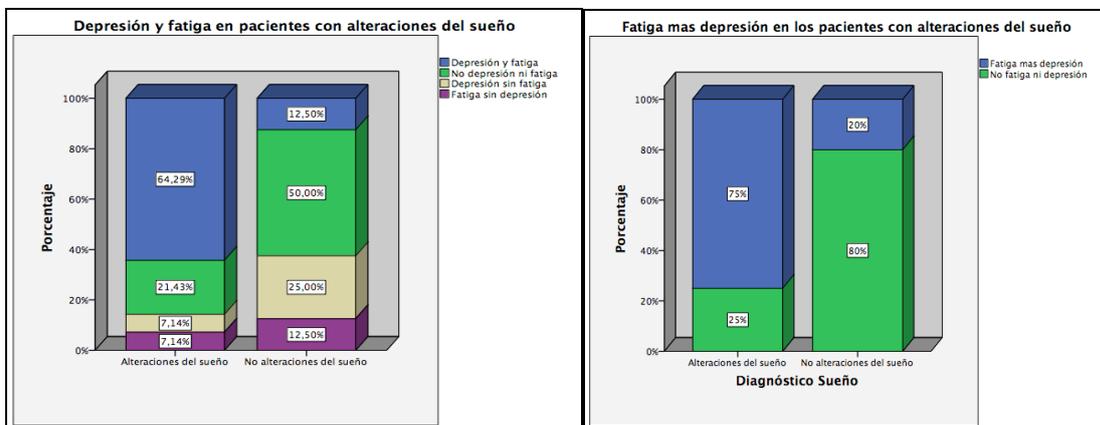


Figura 96. Número de síntomas en los pacientes preguntados por alteraciones del sueño, depresión y fatiga. El 40.91% tuvo los 3 síntomas, el 13.64% tuvo 2 síntomas, el 27.27% tuvo un solo síntoma y el 18.18% no tuvo ningún síntoma.

De los 22 pacientes preguntados por alteraciones del sueño, depresión y fatiga, el 63.64% (14 pacientes) tuvo alteraciones del sueño, el 59.09% (13 pacientes) tuvo depresión y el 54.55% (12 pacientes) tuvo fatiga.

D.7.1) Relación de las alteraciones del sueño con la depresión mas fatiga.

El 64.29% de los 14 pacientes con alteraciones del sueño tenían fatiga mas depresión y solo el 12.50% de los 8 pacientes sin alteraciones del sueño tuvieron fatiga mas depresión ($p=0.103$) (**figura 97a**). Si comparamos solo los pacientes con y sin ambos síntomas observamos que el 75% (9 pacientes) de los 12 pacientes con alteraciones del sueño y el 20% (1 paciente) de los 5 pacientes sin alteraciones del sueño presentan depresión más fatiga ($p=0.101$) (**figura 97b**).



Figuras 97a. Depresión más fatiga en los pacientes con alteraciones del sueño. El 64.29% de los 14 pacientes con alteraciones del sueño tenían fatiga mas depresión y solo el 12.5% de los 8 pacientes sin alteraciones del sueño tuvieron fatiga mas depresión ($p=0.103$). **Figura 97b.** Si comparamos solo los pacientes con y sin ambos síntomas observamos que el 75% (9 pacientes) de los 12 pacientes con alteraciones del sueño y el 20% (1 paciente) de los 5 pacientes sin alteraciones del sueño presentan depresión más fatiga ($p=0.101$).

D.7.2) Relación de la fatiga mas depresión con las alteraciones del sueño.

El 90% (9 pacientes) de los 10 pacientes con depresión más fatiga y el 42.86% (3 pacientes) de los 7 pacientes sin depresión ni fatiga tuvieron alteraciones del sueño ($p=0.101$) (**figura 98**).

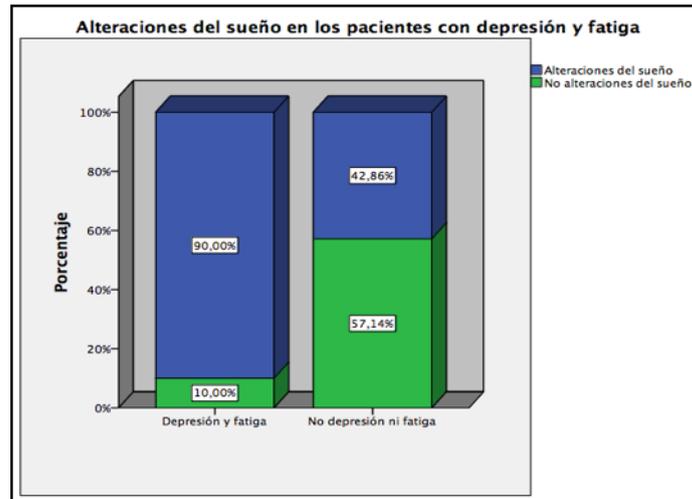


Figura 98. Alteraciones del sueño en los pacientes con depresión mas fatiga. Nueve (90%) de los 10 pacientes con depresión mas fatiga tenían alteraciones del sueño mientras que solo 3 (42.86%) de los 7 pacientes sin depresión ni fatiga tenían alteraciones del sueño (p=0.101).

D.7.3) Relación de la depresión con las alteraciones del sueño mas fatiga.

El 69.23% (9 pacientes) de los 13 pacientes con depresión y el 11.11% (1 paciente) de los 9 pacientes sin depresión tuvieron alteraciones del sueño más fatiga (p=0.039) (**figura 99a**). Si solo tenemos en cuenta a los pacientes que tuvieron ambos y ningún síntoma (16 pacientes) observamos que el 81.82% de los pacientes con depresión y el 20% de los pacientes sin depresión presentan alteraciones del sueño mas fatiga (p=0.036) (**figura 99b**). Los pacientes con depresión tuvieron un RR 18.00 (IC 95%, 1.24-260.92) de tener alteraciones del sueño mas fatiga respecto a los pacientes sin depresión.

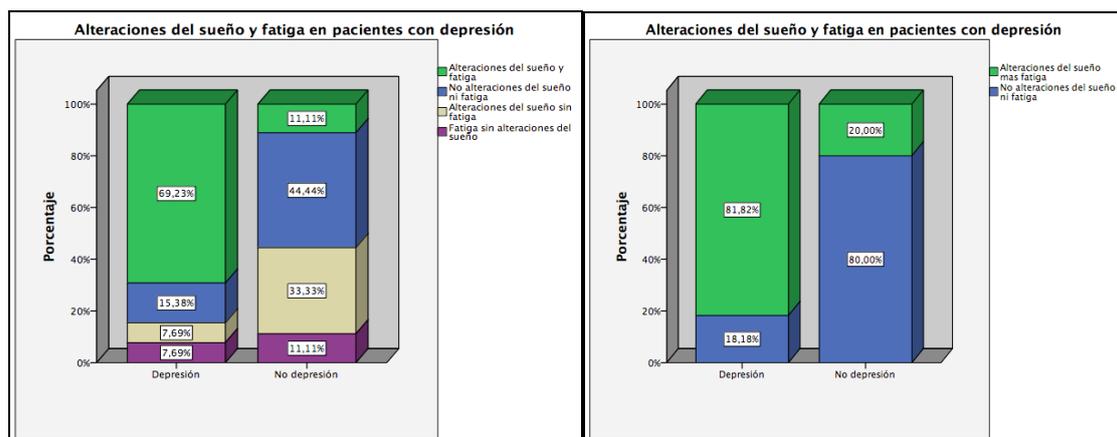


Figura 99a. Alteraciones de sueño y fatiga en los pacientes con depresión. Nueve (69.23%) de los 13 pacientes con depresión tuvieron alteraciones del sueño mas fatiga mientras que solo 1 (11.11%) de los 9 pacientes sin depresión presentaban alteraciones del sueño y fatiga (p=0.039). **Figura 99b.** Si solo tenemos en cuenta a los pacientes que tuvieron ambos síntomas y los que no tuvieron ningún síntoma (16 pacientes) observamos que el 81.82% de los pacientes con depresión y el 20% de los pacientes sin depresión presentan alteraciones del sueño mas fatiga (p=0.036).

D.7.4) Relación de las alteraciones del sueño mas fatiga con la depresión.

El 90% (9 pacientes) de los 10 pacientes con alteraciones del sueño mas fatiga y el 33.33% (2 pacientes) de los 6 pacientes sin alteraciones del sueño ni fatiga tuvieron depresión ($p=0.036$) (**figura 100**). Los pacientes con alteraciones del sueño mas fatiga tuvieron un RR de 18.00 (IC 95%, 1.24-260.92) de tener depresión respecto a los pacientes sin alteraciones del sueño.

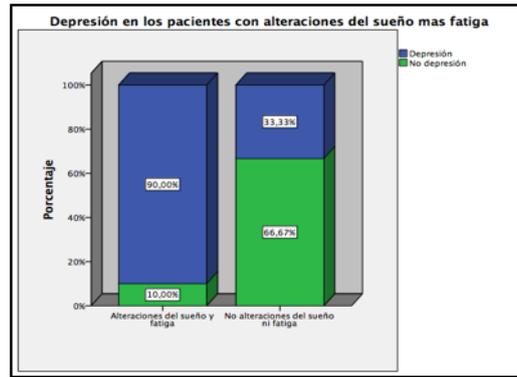


Figura 100. Depresión en los pacientes con alteraciones del sueño mas fatiga. El 90% de los pacientes con alteraciones del sueño mas fatiga tenían depresión mientras que solo el 33.33% de los pacientes sin alteraciones del sueño y sin fatiga tenían depresión ($p=0.036$).

D.7.5) Relación de la fatiga con las alteraciones del sueño más depresión.

El 75% (9 pacientes) de los 12 pacientes con fatiga y el 10% (1 paciente) de los 10 pacientes sin fatiga tuvieron alteraciones del sueño y depresión ($p=0.015$) (**figura 101a**). Si solo tenemos en cuenta los pacientes que tuvieron ambos o ninguno de los 2 síntomas (15 pacientes) observamos que el 90% de los pacientes con fatiga y el 20% de los pacientes sin fatiga tuvieron alteraciones del sueño mas depresión ($p=0.017$) (**figura 101b**). Los pacientes con fatiga tuvieron un RR de 36 (IC 95%, 1.77-731.56) de presentar alteraciones del sueño mas depresión respecto a los pacientes sin fatiga.

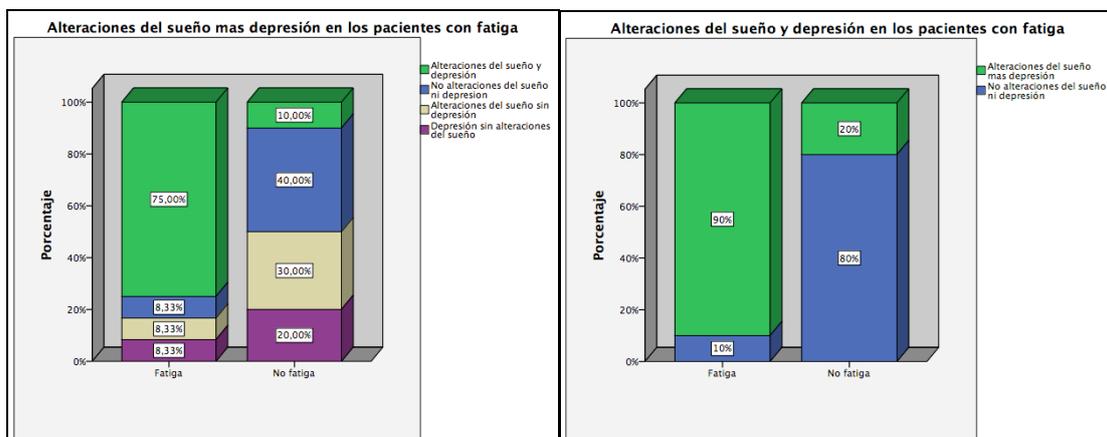


Figura 101a. Alteraciones del sueño y depresión en los pacientes con fatiga. El 75% de los pacientes con fatiga tenían alteraciones del sueño mas depresión y solo el 10% de los pacientes sin fatiga tenían alteraciones del sueño y depresión ($p=0.015$). **Figura 101b.** Si solo tenemos en cuenta los pacientes con o sin ambos síntomas, el 90% de los pacientes con fatiga y el 20% de los pacientes sin fatiga tuvieron alteraciones del sueño mas depresión ($p=0.017$).

D.7.6) Relación de las alteraciones del sueño mas depresión con la fatiga.

Si solo tenemos en cuenta a los pacientes con o sin alteraciones del sueño mas depresión, el 90% (9 pacientes) de los 10 pacientes con alteraciones del sueño y depresión y el 20% (1 paciente) de los 5 pacientes sin alteraciones del sueño ni depresión tuvieron fatiga ($p=0.017$) (**figura 102**). Los pacientes con alteraciones del sueño y depresión tuvieron un RR de 36 (IC 95%, 1.77-731.56) de presentar fatiga respecto a los pacientes sin alteraciones del sueño.

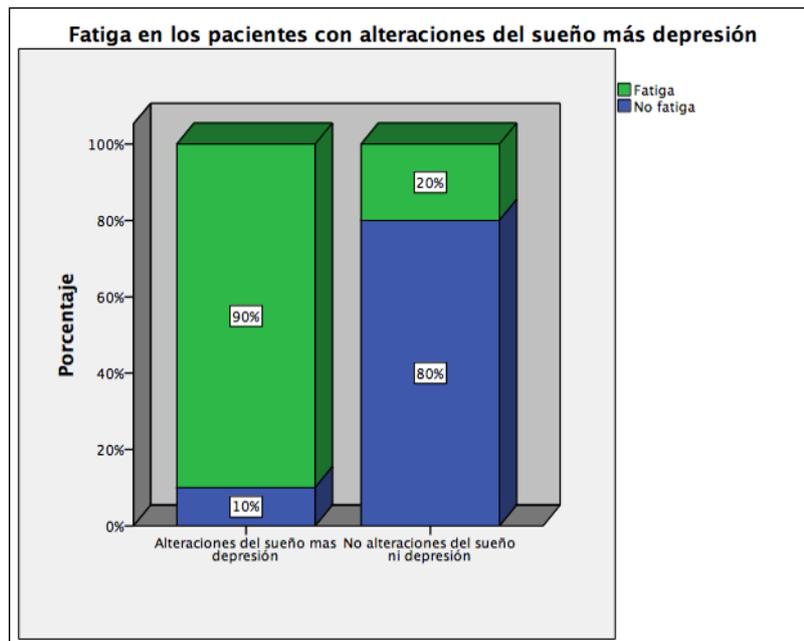


Figura 102. Fatiga en los pacientes con alteraciones del sueño más depresión. Nueve (90%) de los 10 pacientes con alteraciones del sueño mas depresión y 1 (20%) de los 5 pacientes que no tenían ni alteraciones del sueño ni depresión tuvieron fatiga ($p=0.017$).

D.8) Relación entre las alteraciones del sueño, depresión y la estreñimiento (tabla 15)

Veintisiete (15 varones y 12 mujeres) de los 156 pacientes fueron preguntados por estos tres síntomas. Cinco pacientes tuvieron los 3 síntomas, 10 pacientes tuvieron 2 síntomas (4 pacientes depresión más estreñimiento, 2 estreñimiento mas alteraciones del sueño y 4 depresión mas alteraciones del sueño), 8 pacientes tuvieron 1 síntoma (3 tuvieron alteraciones del sueño, 3 tuvieron depresión y 2 tuvieron estreñimiento) y 4 pacientes ningún síntoma (**figura 103 y 104**).

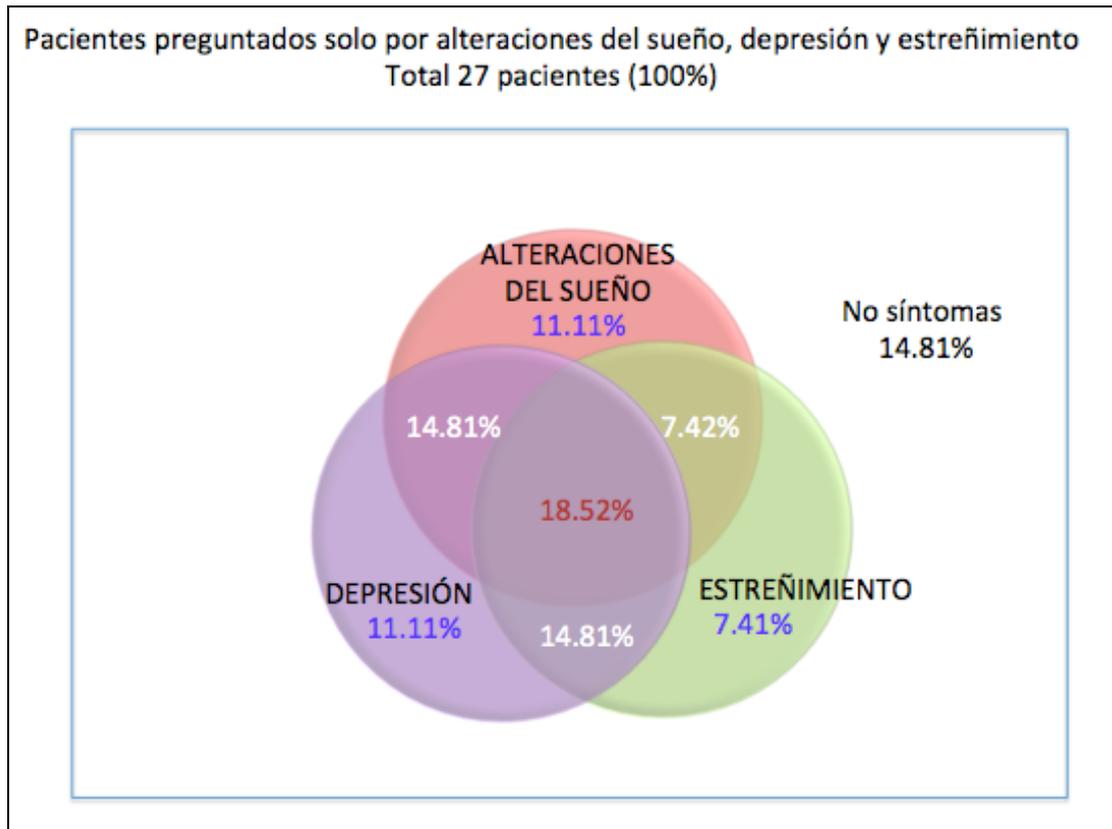


Figura 103. Pacientes preguntados por las alteraciones del sueño, depresión y estreñimiento. El 11.11% tuvo solo alteraciones del sueño, el 7.41% solo estreñimiento, el 11.11% solo depresión. El 14.81% tuvo alteraciones del sueño y depresión, el 7.42% tuvo alteraciones del sueño y estreñimiento y el 14.81% tuvo depresión y alteraciones del sueño. El 18.52% tuvo los tres síntomas.



Figura 104. Número de síntomas en los pacientes preguntados por alteraciones del sueño, depresión y estreñimiento. Veintisiete (15 varones y 12 mujeres) de los 156 pacientes fueron preguntados por estos tres síntomas. Cinco pacientes tuvieron los 3 síntomas, 10 pacientes tuvieron 2 síntomas, 8 pacientes tuvieron 1 síntoma y 4 pacientes ningún síntoma.

De los 27 pacientes, 14 pacientes tuvieron alteraciones del sueño, 16 pacientes tuvieron depresión y 13 tuvieron estreñimiento.

D.8.1) Relación de las alteraciones del sueño con el estreñimiento mas depresión

De los 14 pacientes con alteraciones del sueño 5 pacientes (37.51%) tuvieron estreñimiento más depresión, 3 (21.43%) no tuvieron ningún síntoma, 2 (14.29%) tuvieron solo estreñimiento y 4 (28.57%) tuvieron solo depresión mientras que de los 13 pacientes que no tuvieron alteraciones del sueño, 4 (30.77%) tuvieron estreñimiento y depresión, 4 (30.77%) no tuvieron ningún síntoma, 2 (15.38%) tuvieron estreñimiento sin depresión y 3 (23.08%) depresión sin estreñimiento (**figura 105**).

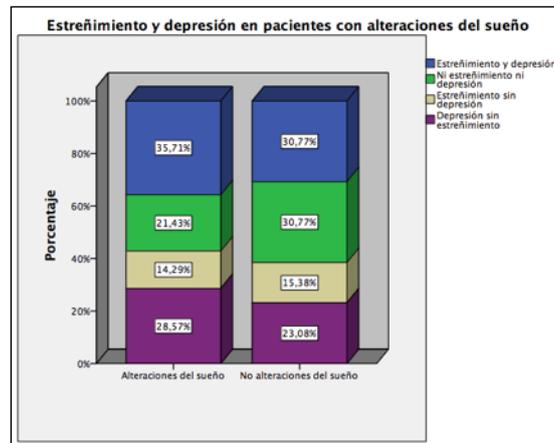


Figura 105. Estreñimiento y depresión en pacientes con alteraciones del sueño. El 37.51% de los pacientes con alteraciones del sueño tuvieron estreñimiento más depresión, el 21.43% no tuvieron ningún síntoma, el 14.29% tuvieron solo estreñimiento y el 28.57% tuvieron solo depresión mientras que de los pacientes que no tuvieron alteraciones del sueño, el 30.77% tuvieron estreñimiento y depresión, el 30.77% no tuvieron ningún síntoma, 15.38% tuvieron estreñimiento sin depresión y el 23.08%) depresión sin estreñimiento (p=0.948).

D.8.2) Relación del estreñimiento mas depresión con las alteraciones del sueño

El 55.56% (5 pacientes) de los 9 pacientes con estreñimiento y depresión y el 42.86% (3 pacientes) de los 7 pacientes sin estreñimiento ni depresión tuvieron alteraciones del sueño (**figura 106**) (p=0.948).

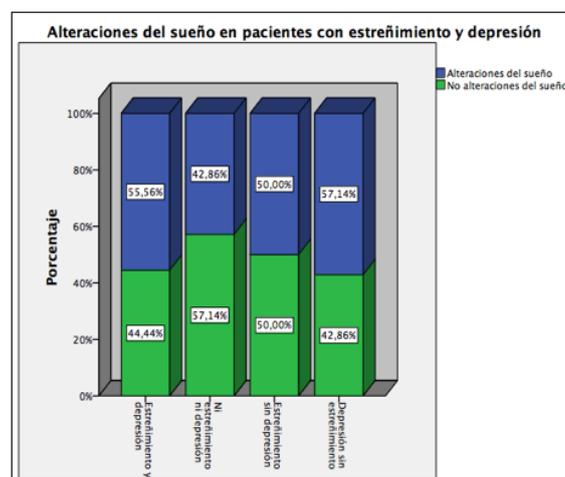


Figura 106. Alteraciones del sueño en pacientes con estreñimiento y depresión. Cinco (55.56%) los 9 pacientes que tuvieron estreñimiento y depresión tenían también alteraciones del sueño mientras que solo 3 (42.86%) de los 7 pacientes sin estreñimiento ni depresión tuvieron alteraciones del sueño (p=0.948).

D.8.3) Relación de la depresión con las alteraciones del sueño mas estreñimiento

Dieciséis de los 27 pacientes tuvieron depresión. De estos 16 pacientes, 3 (18.75%) no tenían ni alteraciones del sueño ni depresión, 5 (31.25%) tenían alteraciones del sueño y depresión, 4 (25%) tuvieron alteraciones del sueño sin depresión y 4 (25%) tuvieron estreñimiento sin alteraciones del sueño mientras que de los 11 pacientes sin depresión 4 (36.36%) no tenían ni alteraciones del sueño ni depresión, 2 (18.18%) tenían alteraciones del sueño y depresión, 3 (27.27%) tuvieron alteraciones del sueño sin depresión y 2 (18.18%) tuvieron estreñimiento sin alteraciones del sueño (**figura 107**).

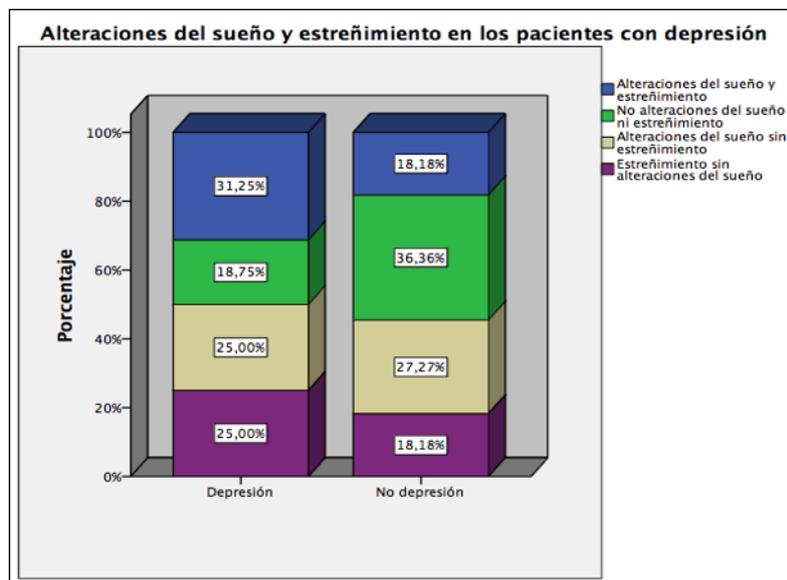


Figura 107. Alteraciones del sueño y estreñimiento en pacientes con depresión. De 16 pacientes, 3 (18.75%) no tenían ni alteraciones del sueño ni depresión, 5 (31.25%) tenían alteraciones del sueño y depresión, 4 (25%) tuvieron alteraciones del sueño sin depresión y 4 (25%) tuvieron estreñimiento sin alteraciones del sueño mientras que de los 11 pacientes sin depresión 4 (36.36%) no tenían ni alteraciones del sueño ni depresión, 2 (18.18%) tenían alteraciones del sueño y depresión, 3 (27.27%) tuvieron alteraciones del sueño sin depresión y 2 (18.18%) tuvieron estreñimiento sin alteraciones del sueño (p=0.714).

D.8.4) Relación de las alteraciones del sueño mas estreñimiento con la depresión

El 71.43% (5 pacientes) de los 7 pacientes con alteraciones del sueño y estreñimiento y el 42.86% (3 pacientes) de los 7 pacientes sin alteraciones del sueño ni estreñimiento tuvieron depresión (**figura 108**) (p=0.592).

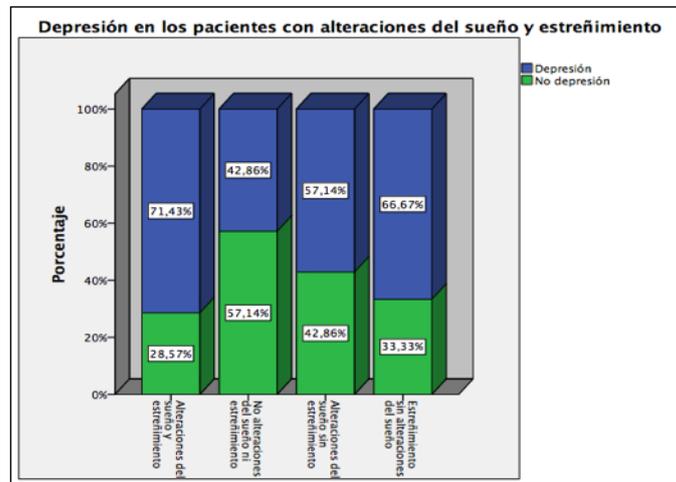


Figura 108. Depresión en los pacientes con alteraciones del sueño y estreñimiento. Cinco (71.43%) de los 7 pacientes con alteraciones del sueño y estreñimiento tuvieron depresión mientras que 3 (42.86%) de los 7 pacientes sin alteraciones del sueño ni estreñimiento tuvieron depresión ($p=0.592$).

D.8.5) Relación del estreñimiento con las alteraciones del sueño mas depresión

De los 13 pacientes con estreñimiento, 5 pacientes (38.46%) tuvieron alteraciones del sueño mas depresión, 2 (15.38%) pacientes no tuvieron alteraciones del sueño ni depresión, 2 (15.38%) tuvieron alteraciones del sueño sin depresión y 4 (30.77%) tuvieron depresión sin alteraciones del sueño. De los 14 pacientes sin estreñimiento 4 pacientes (28.57%) tuvieron alteraciones del sueño y depresión, 4 (28.57%) no tuvieron ni alteraciones del sueño ni depresión, 3 (21.43%) tuvieron alteraciones del sueño sin depresión y 3 (21.43%) tuvieron depresión sin alteraciones del sueño (figura 109).

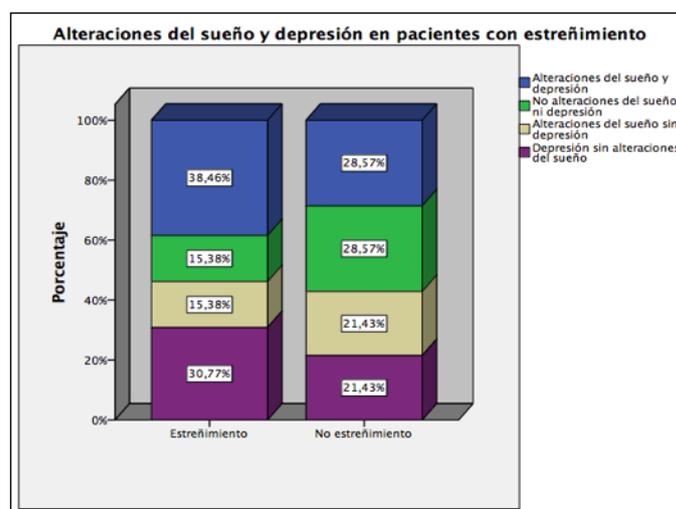


Figura 109. Alteraciones del sueño y depresión en pacientes con estreñimiento. De los 13 pacientes con estreñimiento, 5 pacientes (38.46%) tuvieron alteraciones del sueño mas depresión, 2 (15.38%) pacientes no tuvieron alteraciones del sueño ni depresión, 2 (15.38%) tuvieron alteraciones del sueño sin depresión y 4 (30.77%) tuvieron depresión sin alteraciones del sueño. De los 14 pacientes sin estreñimiento 4 pacientes (28.57%) tuvieron alteraciones del sueño y depresión, 4 (28.57%) no tuvieron ni alteraciones del sueño ni depresión, 3 (21.43%) tuvieron alteraciones del sueño sin depresión y 3 (21.43%) tuvieron depresión sin alteraciones del sueño ($p=0.777$).

D.8.6) Relación de las alteraciones del sueño mas depresión con el estreñimiento

El 55.56% (5 pacientes) de los 9 pacientes con alteraciones del sueño mas depresión y el 33.33% (2 pacientes) de los 6 sin alteraciones del sueño ni depresión tuvieron estreñimiento (**figura 110**) (p=0.777).

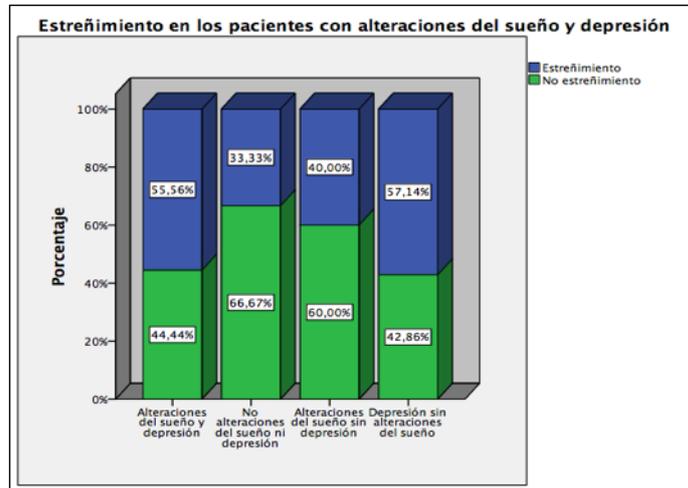


Figura 110. Estreñimiento en pacientes con alteraciones del sueño y depresión. De los 9 pacientes con alteraciones del sueño y depresión, 5 pacientes (55.56%) tuvieron estreñimiento mientras que de los 6 pacientes sin alteraciones del sueño ni depresión 2 pacientes (33.33%) tuvieron estreñimiento (p=0.777).

D.9) Relación de las alteraciones del sueño, fatiga y el estreñimiento (tabla 15).

Doce (5 varones y 7 mujeres) de los 156 pacientes fueron preguntados por alteraciones del sueño, fatiga y estreñimiento. De los 12 pacientes preguntados, 2 pacientes tuvieron los 3 síntomas, 3 pacientes tuvieron solo 2 síntomas (2 pacientes con alteraciones del sueño más fatiga y un paciente con alteraciones del sueño mas estreñimiento), 5 pacientes tuvieron un solo síntoma (2 pacientes tuvieron solo estreñimiento, 3 pacientes alteraciones del sueño y ninguno solo fatiga) y 2 pacientes no tuvieron ningún síntoma (**figura 111 y 112**).



Figura 111. Número de síntomas en los pacientes preguntados por alteraciones del sueño, fatiga y estreñimiento. De los 12 pacientes preguntados, 2 pacientes tuvieron los 3 síntomas, 3 pacientes tuvieron solo 2 síntomas, 5 pacientes tuvieron un solo síntoma y 2 pacientes no tuvieron ningún síntoma.

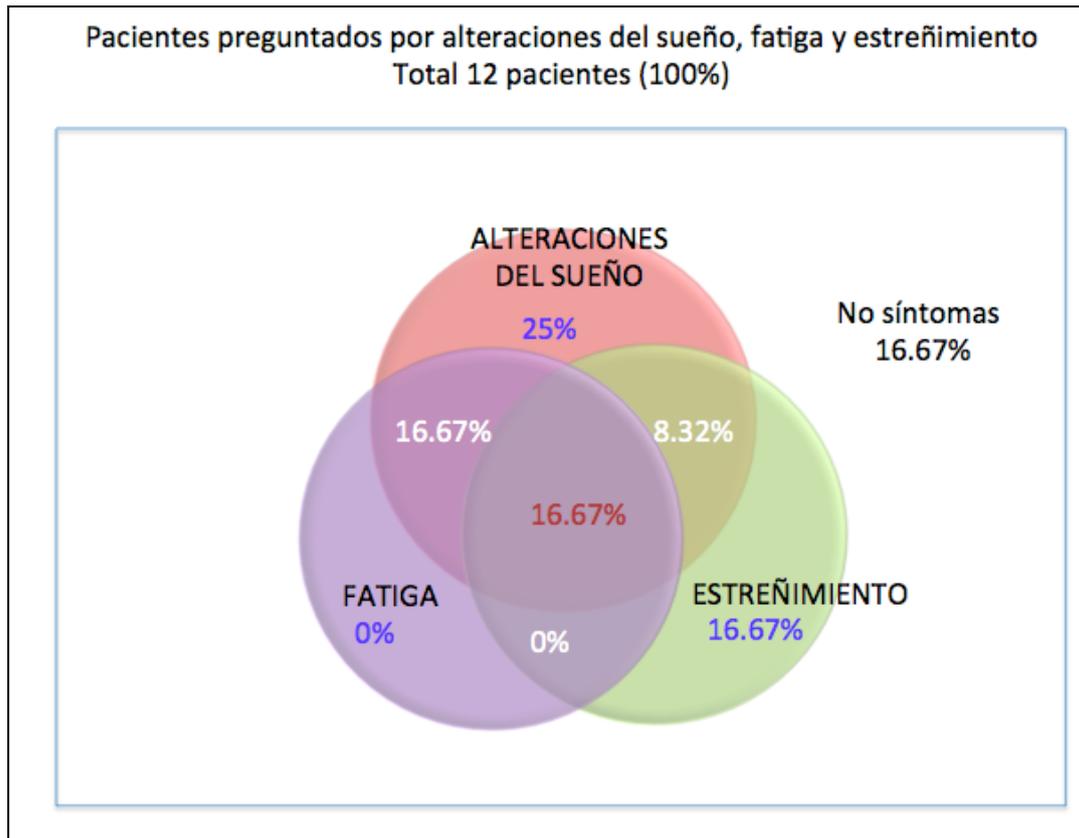


Figura 112. Pacientes preguntados por alteraciones del sueño, fatiga y estreñimiento. El 25% solo tuvieron alteraciones del sueño, el 16.67% tuvo solo estreñimiento y ninguno solo fatiga. El 16.67% tuvo fatiga más alteraciones del sueño, el 8.32% tuvo alteraciones del sueño y estreñimiento y ninguno tuvo fatiga y estreñimiento solamente. El 16.67% de los pacientes tuvieron los 3 síntomas.

En general, de los 12 pacientes, 8 tuvieron alteraciones del sueño, 4 tuvieron fatiga y 5 tuvieron estreñimiento.

D.9.1) Relación de las alteraciones del sueño con la fatiga más estreñimiento

De los 8 pacientes con alteraciones del sueño, 2 (25%) tuvieron estreñimiento más fatiga, 3 (37.5%) no tuvieron estreñimiento ni fatiga, 1 (12.5%) tuvo estreñimiento sin fatiga y 2 (25%) tuvieron fatiga sin estreñimiento. De los 4 pacientes sin alteraciones del sueño, ninguno tuvo estreñimiento más fatiga (0%), 2 (50%) no tuvieron ni estreñimiento ni fatiga, 2 (50%) tuvieron estreñimiento sin fatiga y ninguno (0%) tuvo fatiga sin estreñimiento ($p=0.193$) (**figura 113a**). Si solo tenemos en cuenta los pacientes con y sin estreñimiento más fatiga, el 40% de los pacientes con alteraciones del sueño y ninguno de los pacientes sin alteraciones del sueño tuvieron estreñimiento más fatiga ($p=1.0$) (**figura 113b**).

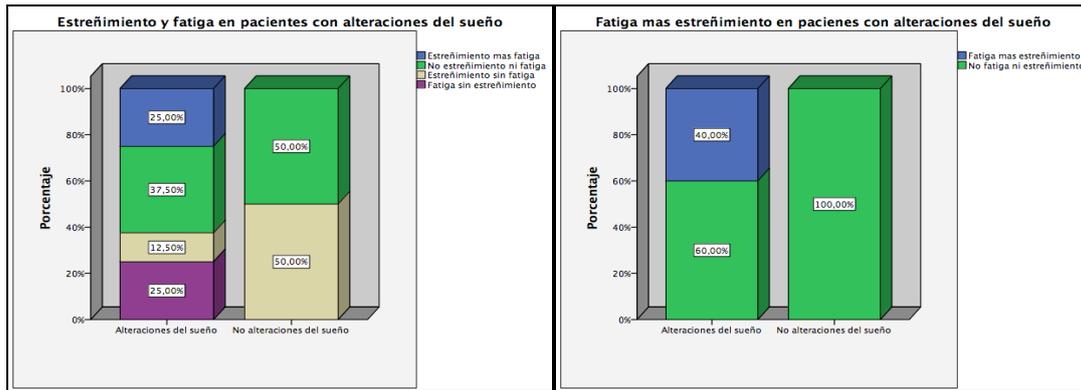


Figura 113a. Estreñimiento y fatiga en pacientes con alteraciones del sueño. De los 8 pacientes con alteraciones del sueño, 2 (25%) tuvieron estreñimiento mas fatiga, 3 (37.5%) no tuvieron estreñimiento ni fatiga, 1 (12.5%) tuvo estreñimiento sin fatiga y 2 (25%) tuvieron fatiga sin estreñimiento. De los 4 pacientes sin alteraciones del sueño, ninguno tuvo estreñimiento mas fatiga (0%), 2 (50%) no tuvieron ni estreñimiento ni fatiga, 2 (50%) tuvieron estreñimiento sin fatiga y ninguno (0%) tuvo fatiga sin estreñimiento (p=0.193). **Figura 113b.** Si solo tenemos en cuenta los pacientes con y sin estreñimiento más fatiga, el 40% de los pacientes con alteraciones del sueño y ninguno de los pacientes sin alteraciones del sueño tuvieron estreñimiento mas fatiga (p=1.0).

D.9.2) Relación de la fatiga mas estreñimiento con las alteraciones del sueño

El 100% de los 2 pacientes con estreñimiento mas fatiga y el 60% (3 pacientes) de los 5 sin estreñimiento ni fatiga tuvieron alteraciones del sueño (**figura 114**) (p=0.193).

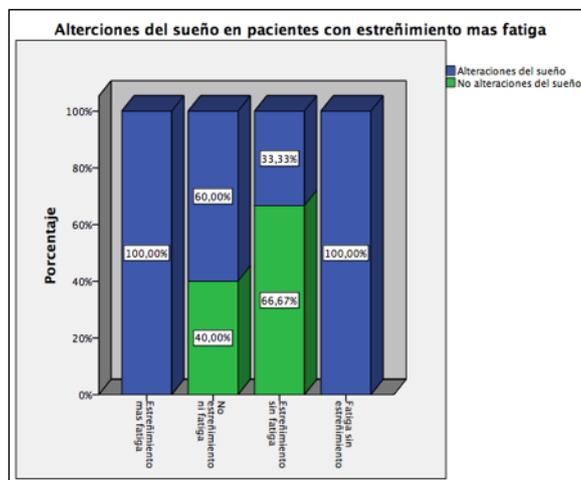


Figura 114. Alteraciones del sueño en pacientes con estreñimiento y fatiga. Dos de los 12 pacientes tuvieron estreñimiento mas fatiga y de ellos todos (100%) tuvieron alteraciones del sueño. Los 5 pacientes sin estreñimiento ni fatiga solo 3 (60%) tuvieron alteraciones del sueño (p=0.193).

D.9.3) Relación de la fatiga con las alteraciones del sueño mas estreñimiento

Cuatro de los 12 pacientes tuvieron fatiga y de ellos 2 pacientes (50%) tuvieron alteraciones del sueño más estreñimiento, ninguno (0%) no tuvo alteraciones del sueño ni estreñimiento, 2 (50%) tuvieron alteraciones del sueño sin estreñimiento y ninguno (0%) tuvo estreñimiento sin fatiga. De los 8 pacientes sin fatiga, 1 (12.50%) tuvo alteraciones del sueño y estreñimiento, 2 (25%) no tuvieron ni alteraciones del sueño ni estreñimiento, 3 (37.50%) tuvieron alteraciones del sueño sin estreñimiento y 2 (25%) tuvieron estreñimiento sin alteraciones del sueño (p=0.193) (**figura 115a**). Si

solo tenemos en cuenta a los pacientes con y sin alteraciones del sueño, el 100% de los 2 pacientes con fatiga y el 33.33% (1 paciente) de los 3 pacientes sin fatiga tuvieron alteraciones del sueño mas estreñimiento ($p=0.4$) (**figura 115b**).

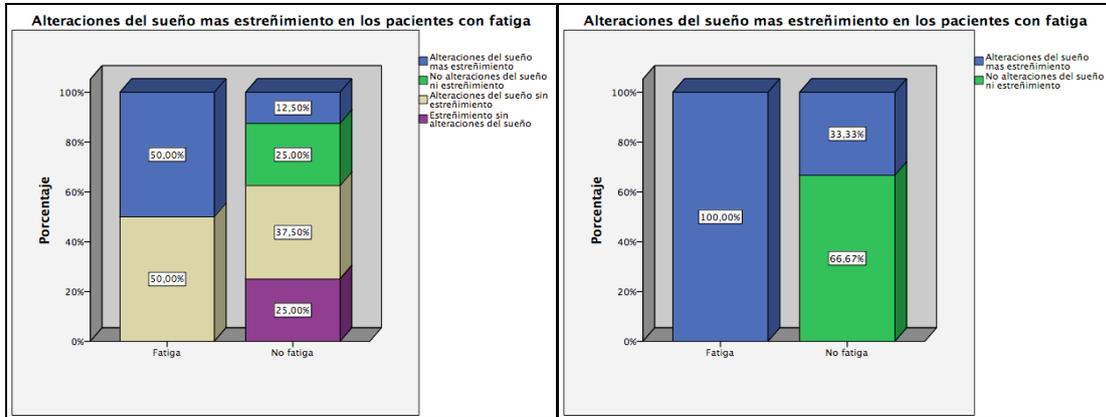


Figura 115a. Alteraciones del sueño y estreñimiento en pacientes con fatiga. Cuatro de los 12 pacientes tuvieron fatiga y de ellos el 50% tuvo alteraciones del sueño mas estreñimiento, ninguno (0%) no tuvo alteraciones del sueño ni estreñimiento, 2 (50%) tuvieron alteraciones del sueño sin estreñimiento y ninguno (0%) tuvo estreñimiento sin fatiga. De los 8 pacientes sin fatiga, 1 (12.50%) tuvo alteraciones del sueño y estreñimiento, 2 (25%) no tuvieron ni alteraciones del sueño ni estreñimiento, 3 (37.50%) tuvieron alteraciones del sueño sin estreñimiento y 2 (25%) tuvieron estreñimiento sin alteraciones del sueño ($p=0.193$). **Figura 115b.** Si solo tenemos en cuenta a los pacientes con y sin alteraciones del sueño, el 100% de los pacientes con fatiga y el 33.33% de los pacientes sin fatiga tuvieron alteraciones del sueño mas estreñimiento ($p=0.4$).

D.9.4) Relación de las alteraciones del sueño mas estreñimiento con la fatiga

El 66.67% (2 pacientes) de los 3 pacientes con alteraciones del sueño más estreñimiento y ninguno (0%) de los pacientes sin alteraciones del sueño ni estreñimiento tuvieron fatiga (**figura 116a**) ($p=0.193$). Si solo tenemos en cuenta los pacientes con y sin alteraciones del sueño y estreñimiento ($p=0.4$) (**figura 116b**).

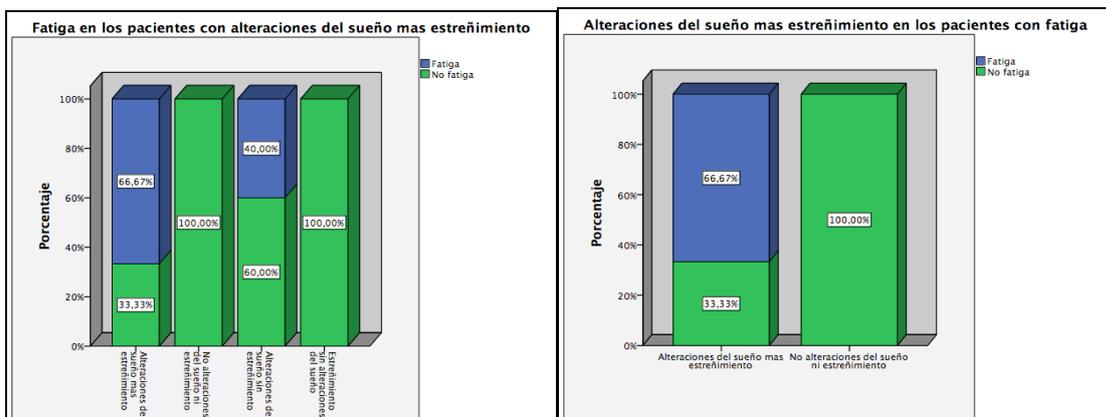


Figura 116a. Fatiga en pacientes con alteraciones del sueño y estreñimiento. Tres de los 12 pacientes tuvieron alteraciones del sueño y estreñimiento y de ellos 2 (66.67%) tuvieron fatiga. Los 2 pacientes que no tuvieron ni alteraciones del sueño ni estreñimiento ninguno (0%) tuvo fatiga ($p=0.193$). **Figura 116b.** Si solo tenemos en cuenta los pacientes con y sin alteraciones del sueño y estreñimiento ($p=0.4$).

D.9.5) Relación del estreñimiento con las alteraciones del sueño mas fatiga

Cinco de los 12 pacientes tenían estreñimiento y de ellos, 2 pacientes (40%) tuvieron alteraciones del sueño y fatiga, 2 (40%) no tuvieron ni alteraciones del sueño ni fatiga y uno (20%) tuvo alteraciones del sueño sin fatiga y ninguno (0%) tuvo solo fatiga. De los 7 pacientes sin estreñimiento 2 pacientes (28.57%) tuvieron alteraciones de sueño mas fatiga, otros 2 pacientes (28.57%) no tuvieron ni alteraciones del sueño ni fatiga y 3 (42.86%) tuvieron alteraciones del sueño sin fatiga (**figura 117a**). Si solo tenemos en cuenta los pacientes con y sin alteraciones del sueño mas fatiga, el 50% de los pacientes con estreñimiento y el 50% de los pacientes sin estreñimiento tuvieron alteraciones del sueño mas fatiga ($p=1.0$) (**figura 117b**).

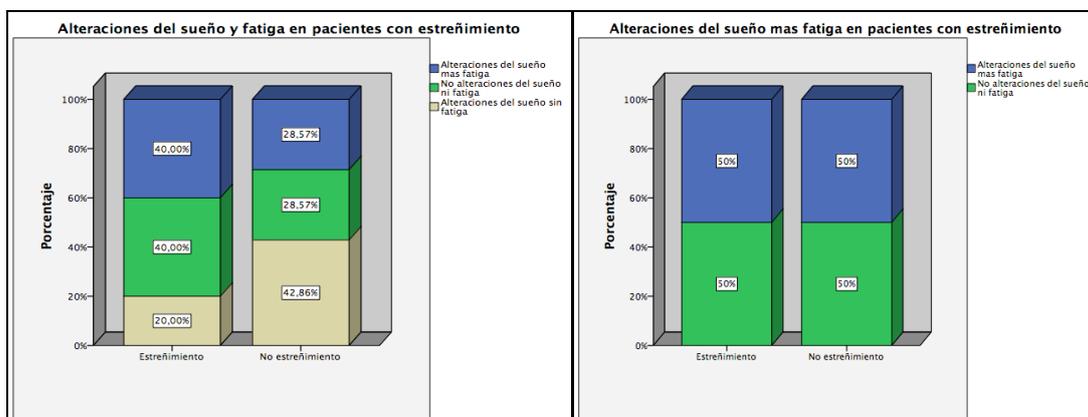


Figura 117a. Alteraciones del sueño y fatiga en pacientes con estreñimiento. El 40% tuvieron alteraciones del sueño y fatiga, el 40% no tuvieron ni alteraciones del sueño ni fatiga, el 20% tuvo alteraciones del sueño sin fatiga y ninguno (0%) tuvo solo fatiga. De los pacientes sin estreñimiento el 28.57% tuvo alteraciones de sueño mas fatiga, el 28.57% no tuvo ni alteraciones del sueño ni fatiga y el 42.86% tuvo alteraciones del sueño sin fatiga ($p=0.701$). **Figura 117b.** Si solo tenemos en cuenta los pacientes con y sin alteraciones del sueño mas fatiga, el 50% de los pacientes con estreñimiento y el 50% de los pacientes sin estreñimiento tuvieron alteraciones del sueño mas fatiga ($p=1.0$).

D.9.6) Relación de las alteraciones del sueño mas fatiga con el estreñimiento

El 50% (2 pacientes) de los 4 pacientes con alteraciones del sueño mas fatiga y el 50% (2 pacientes) de los 4 pacientes sin alteraciones del sueño ni fatiga tuvieron estreñimiento (**figura 118a**) ($p=0.701$). Si solo tenemos en cuenta los pacientes con y sin alteraciones del sueño y fatiga ($p=1.0$) (**figura 118b**).

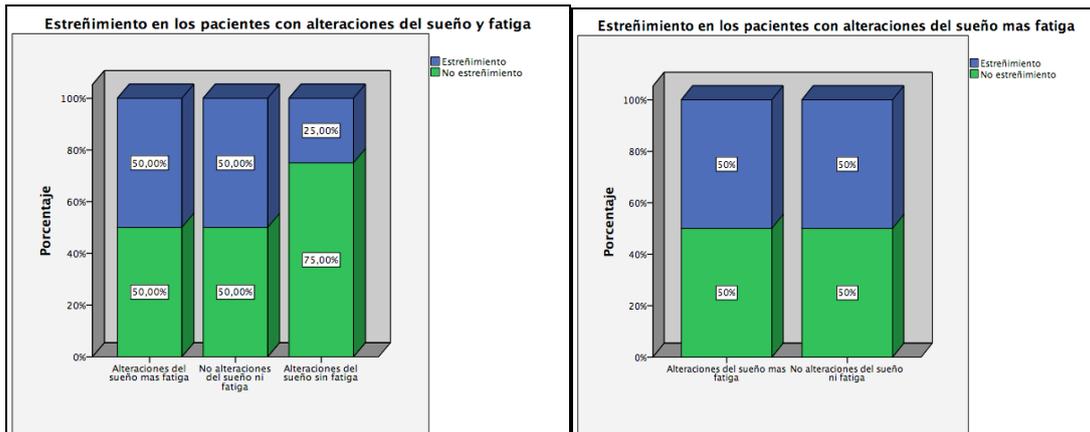


Figura 118a. Estreñimiento en pacientes con alteraciones del sueño y fatiga. Cuatro de los 12 pacientes tuvieron alteraciones del sueño y fatiga y de ellos 2 (50%) tuvieron estreñimiento. Lo mismo pasaba con los 4 de los 12 pacientes que no tuvieron alteraciones del sueño ni fatiga de los que 2 (50%) tuvieron estreñimiento (p=0.701). **Figura 118b.** Si solo tenemos en cuenta los pacientes con y sin alteraciones del sueño y fatiga (p=1.0).

D.10) Relación entre la fatiga, depresión y el estreñimiento (tabla 15).

De los 156 pacientes, 13 (8 mujeres y 5 varones) fueron preguntados por depresión, estreñimiento y fatiga. Tres pacientes tuvieron los 3 síntomas, 2 pacientes tuvieron solo 2 síntomas (1 paciente depresión más estreñimiento y un paciente fatiga mas depresión), 5 pacientes tuvieron 1 solo síntomas (2 pacientes solo estreñimiento, 2 pacientes solo depresión y un paciente solo fatiga) y 3 pacientes no tuvieron ningún síntoma (figura 119 y 120).



Figura 119. Número de síntomas en los pacientes preguntados por fatiga, depresión y estreñimiento. De los 156 pacientes, 13 (8 mujeres y 5 varones) fueron preguntados por depresión, estreñimiento y fatiga. Tres pacientes tuvieron los 3 síntomas, 2 pacientes tuvieron solo 2 síntomas (1 paciente depresión más estreñimiento y un paciente fatiga mas depresión), 5 pacientes tuvieron 1 solo síntomas (2 pacientes solo estreñimiento, 2 pacientes solo depresión y un paciente solo fatiga) y 3 pacientes no tuvieron ningún síntoma.

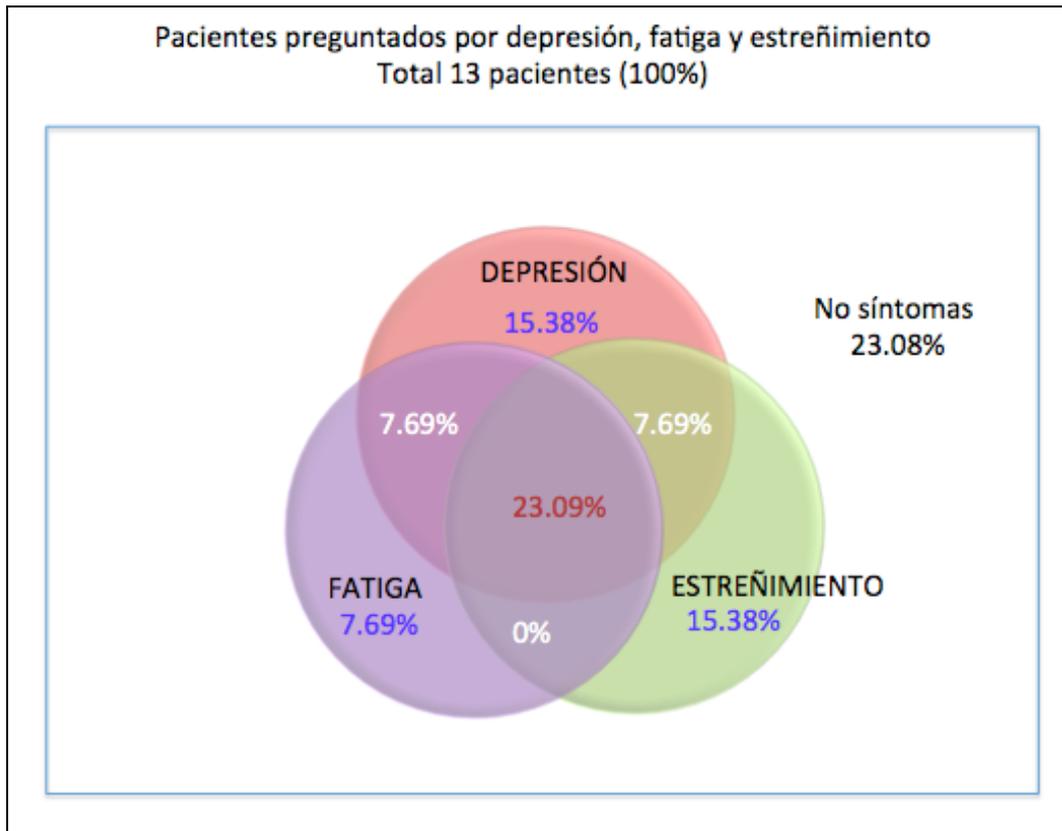


Figura 120. Pacientes preguntados por depresión, fatiga y estreñimiento. El 15.38% tenía solo depresión, el 15.38% tenía solo estreñimiento, el 7.69% tenía solo fatiga. El 7.69% tenía depresión y fatiga, el 7.69% tenía solo depresión y estreñimiento y ninguno tuvo solo fatiga y estreñimiento. El 23.09% de los pacientes tuvieron los 3 síntomas.

En general de los 13 pacientes 5 tuvieron fatiga, 7 tuvieron depresión y 6 tuvieron estreñimiento.

D.10.1) Relación de la fatiga con el estreñimiento más depresión

Cinco de los 13 pacientes tuvieron fatiga y de ellos, 3 pacientes (60%) tuvieron estreñimiento más depresión, 1 (20%) no tuvo estreñimiento ni depresión y 1 (20%) tuvo depresión sin estreñimiento. Ocho pacientes no tenían fatiga y de ellos 1 (12.50%) tuvo estreñimiento mas depresión, 3 (37.50%) no tuvo estreñimiento ni depresión, 2 (25%) tuvieron estreñimiento sin depresión y otros 2 (25%) tuvieron depresión sin estreñimiento ($p=0.212$) (**figura 121a**). Si solo tenemos en cuenta los pacientes con o sin estreñimiento mas depresión, el 75% (3 pacientes) de los 4 pacientes con fatiga y el 25% (1 paciente) de los 4 pacientes sin fatiga tuvieron estreñimiento mas depresión ($p=0.486$) (**figura 121b**).

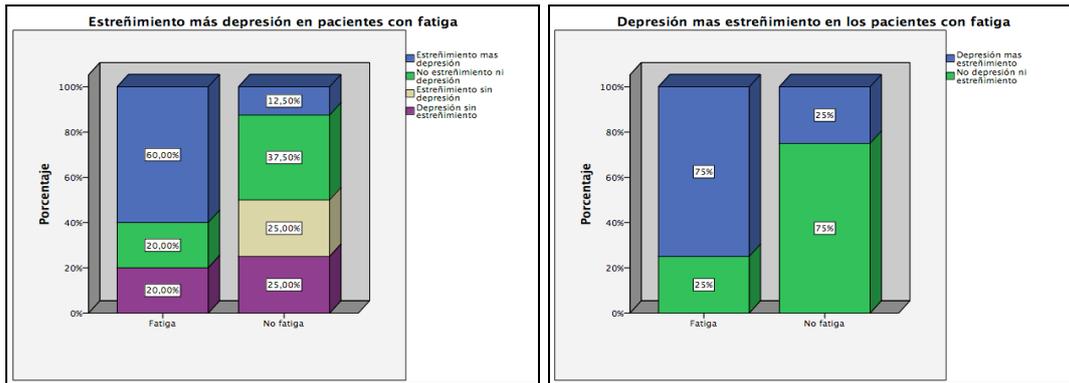


Figura 121a. Estrangamiento y depresión en pacientes con fatiga. Cinco de los 13 pacientes tuvieron fatiga y de ellos, 3 pacientes (60%) tuvieron estrangamiento más depresión, 1 (20%) no tuvo estrangamiento ni depresión y 1 (20%) tuvo depresión sin estrangamiento. Ocho pacientes no tenían fatiga y de ellos 1 (12.50%) tuvo estrangamiento mas depresión, 3 (37.50%) no tuvo estrangamiento ni depresión, 2 (25%) tuvieron estrangamiento sin depresión y otros 2 (25%) tuvieron depresión sin estrangamiento (p=0.212). **Figura 121b.** Si solo tenemos en cuenta los pacientes con o sin estrangamiento mas depresión, el 75% (3 pacientes) de los 4 pacientes con fatiga y el 25% (1 paciente) de los 4 pacientes sin fatiga tuvieron estrangamiento mas depresión (p=0.486).

D.10.2) Relación del estrangamiento mas depresión con la fatiga

El 75% (3 pacientes) de los 4 pacientes con estrangamiento más depresión y el 25% (1 paciente) de los 4 pacientes sin estrangamiento ni depresión tuvieron fatiga (**figura 122a**) (p=0.212). Si solo tenemos en cuenta los pacientes con y depresión y estrangamiento (p=0.486) (**figura 122b**).

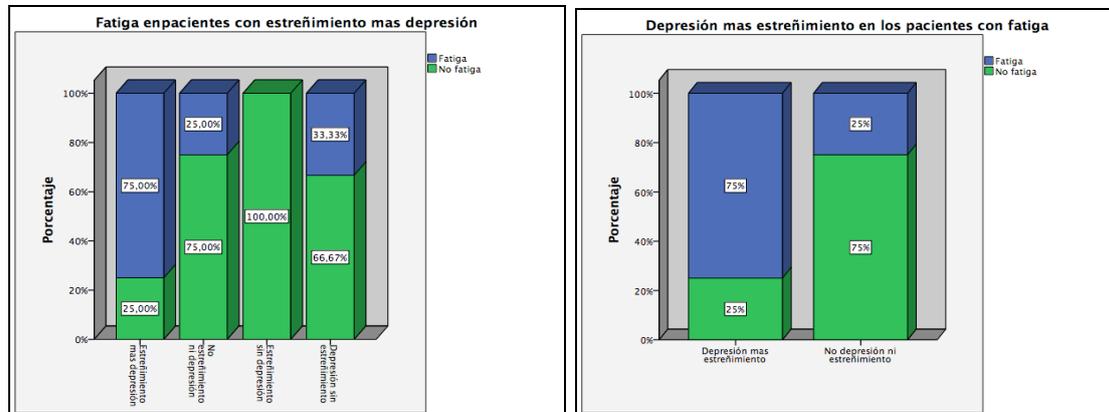


Figura 122a. Fatiga en pacientes con depresión y estrangamiento. Cuatro de los 13 pacientes tuvieron estrangamiento mas depresión y de ellos 3 (75%) tuvieron fatiga. Cuatro de los 13 pacientes no tuvieron estrangamiento ni depresión y de ellos, 1 paciente (25%) tuvo fatiga (p=0.212). **Figura 122b.** Si solo tenemos en cuenta los pacientes con y depresión y estrangamiento (p=0.486).

D.10.3) Relación del estrangamiento con la depresión más fatiga

Seis de los 13 pacientes tuvieron estrangamiento y de ellos 3 pacientes (50%) tuvieron depresión y fatiga, 2 (33.33%) no tuvieron depresión ni fatiga, 1 paciente (16.67%) tuvo depresión sin fatiga y ninguno (0%) tuvo fatiga sin depresión. Siete paciente no tuvieron estrangamiento y de ellos 1 (14.29%) tuvo depresión mas fatiga, 3 (42.86%) no tuvieron depresión ni fatiga, 2 pacientes (14.29%) tuvieron depresión sin fatiga y 1 (14.29%) tuvieron fatiga sin depresión (p=0.408) (**figura 123a**). Si solo tenemos en

cuenta los pacientes con y sin depresión mas fatiga, el 60% (3 pacientes) de los 5 pacientes con estreñimiento y el 25% (1 paciente) de los 4 pacientes sin estreñimiento tuvieron depresión más fatiga ($p=0.524$) (**figura 123b**).

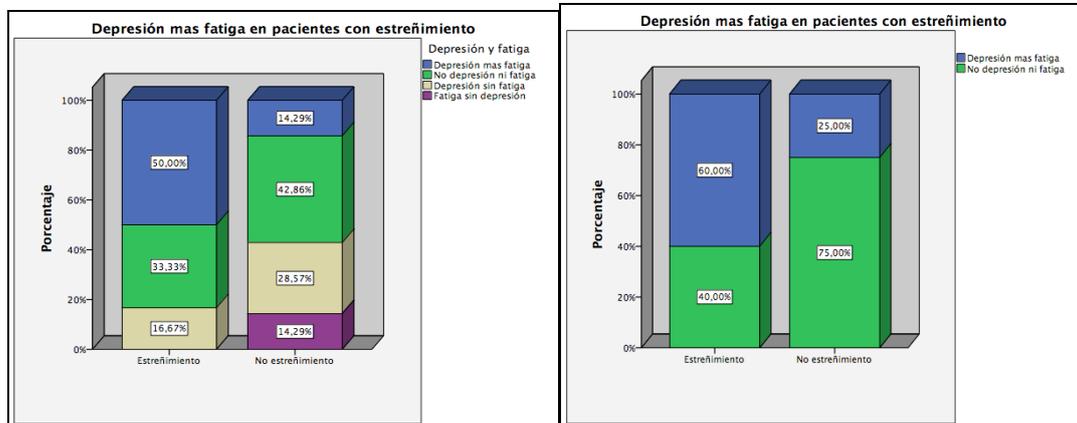


Figura 123a. Depresión y fatiga en pacientes con estreñimiento. Seis de los 13 pacientes tuvieron estreñimiento y de ellos 3 pacientes (50%) tuvieron depresión y fatiga, 2 (33.33%) no tuvieron depresión ni fatiga, 1 paciente (16.67%) tuvo depresión sin fatiga y ninguno (0%) tuvo fatiga sin depresión. Siete paciente no tuvieron estreñimiento y de ellos 1 (14.29%) tuvo depresión mas fatiga, 3 (42.86%) no tuvieron depresión ni fatiga, 2 pacientes (14.29%) tuvieron depresión sin fatiga y 1 (14.29%) tuvieron fatiga sin depresión ($p=0.408$). **Figura 123b.** Si solo tenemos en cuenta los pacientes con y sin depresión mas fatiga, el 60% (3 pacientes) de los 5 pacientes con estreñimiento y el 25% (1 paciente) de los 4 pacientes sin estreñimiento tuvieron depresión más fatiga ($p=0.524$).

D.10.4) Relación de la depresión mas fatiga con el estreñimiento

El 75% (3 pacientes) de los 4 pacientes con depresión más fatiga y el 40% (2 pacientes) de los 5 pacientes sin alteraciones depresión ni fatiga tuvieron estreñimiento ($p=0.408$) (**figura 124a**). Si solo tenemos en cuenta los pacientes con y sin depresión mas fatiga ($p=0.524$) (**figura 124b**).

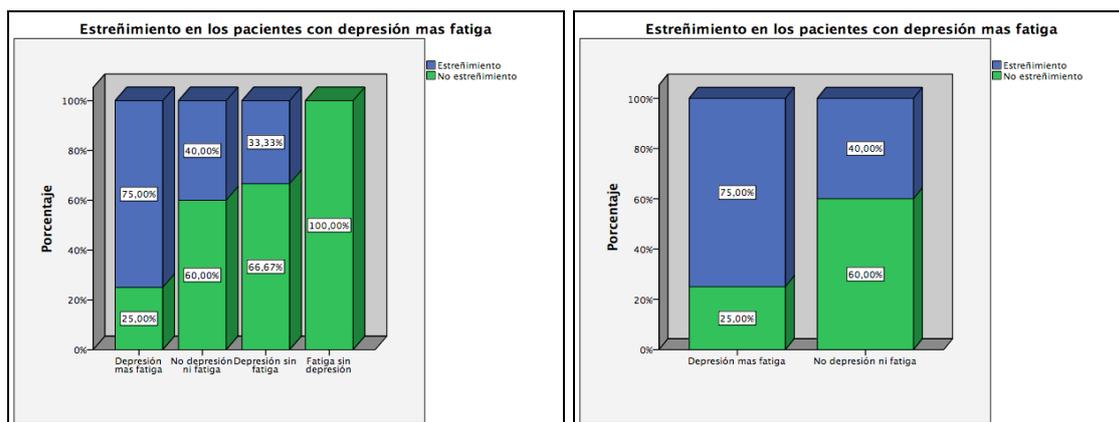


Figura 124a. Estreñimiento en pacientes con depresión y fatiga. Cuatro de los 13 pacientes tuvieron depresión más fatiga y de ellos 3 (75%) tuvieron estreñimiento. Cinco pacientes no tuvieron ni depresión ni fatiga y de ellos 2 (40%) tuvieron estreñimiento ($p=0.408$). **Figura 124b.** Si solo tenemos en cuenta los pacientes con y sin depresión mas fatiga ($p=0.524$).

D.10.5) Relación de la depresión con el estreñimiento mas fatiga

Siete de los 13 pacientes tuvieron depresión y de ellos 3 (42.86%) tuvieron estreñimiento mas fatiga, 2 (28.57%) no tuvieron estreñimiento ni fatiga, 1 (14.29%) tuvieron estreñimiento sin fatiga y 1 (14.29%) tuvo fatiga sin estreñimiento. Seis de los 13 pacientes no tuvo estreñimiento y de ellos ninguno tuvo estreñimiento mas fatiga (0%), 3 (50%) no tuvieron estreñimiento ni fatiga, 2 (33.33%) tuvieron estreñimiento sin fatiga y 1 (16.67%) tuvo fatiga sin estreñimiento ($p=0.202$) (**figura 125a**). Si solo tenemos en cuenta los pacientes con estreñimiento más depresión y los pacientes sin estreñimiento ni depresión tampoco encontramos diferencias entre los pacientes con y sin fatiga ($p=0.196$) (**figura 125b**).

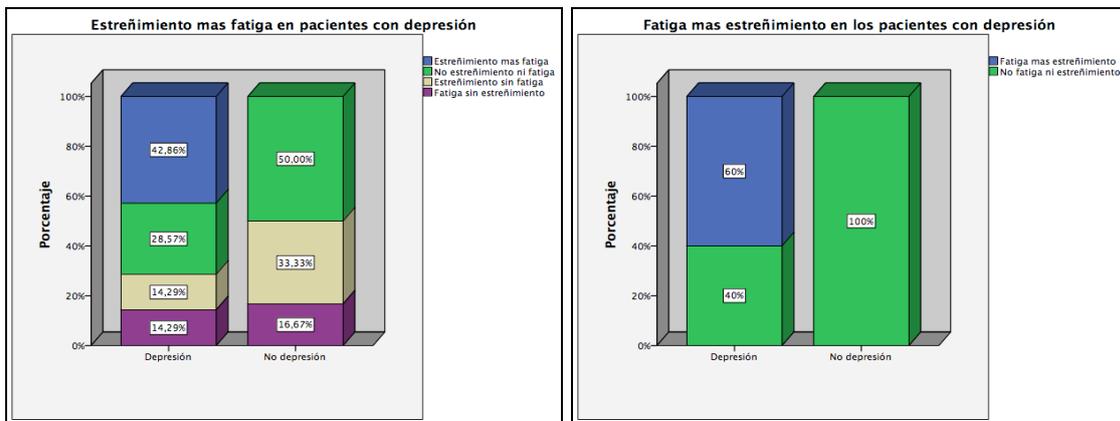


Figura 125a. Estreñimiento y fatiga en pacientes con depresión. Siete de los 13 pacientes tuvieron depresión y de ellos 3 (42.86%) tuvieron estreñimiento mas fatiga, 2 (28.57%) no tuvieron estreñimiento ni fatiga, 1 (14.29%) tuvieron estreñimiento sin fatiga y 1 (14.29%) tuvo fatiga sin estreñimiento. Seis de los 13 pacientes no tuvo estreñimiento y de ellos ninguno tuvo estreñimiento mas fatiga (0%), 3 (50%) no tuvieron estreñimiento ni fatiga, 2 (33.33%) tuvieron estreñimiento sin fatiga y 1 (16.67%) tuvo fatiga sin estreñimiento ($p=0.202$). **Figura 125b.** Si solo tenemos en cuenta los pacientes con estreñimiento más depresión y los pacientes sin estreñimiento ni depresión tampoco encontramos diferencias entre los pacientes con y sin fatiga ($p=0.196$).

D.10.6) Relación del estreñimiento mas fatiga con la depresión

El 100% de los 3 pacientes con estreñimiento más fatiga y el 40% (2 pacientes) de los 5 pacientes sin estreñimiento ni fatiga tuvieron depresión ($p=0.202$) (**figura 126a**). Si solo analizamos los pacientes que tienen ambos o ningún síntoma sigue sin haber diferencias estadísticamente significativas (**figura 126b**) ($p=0.196$).

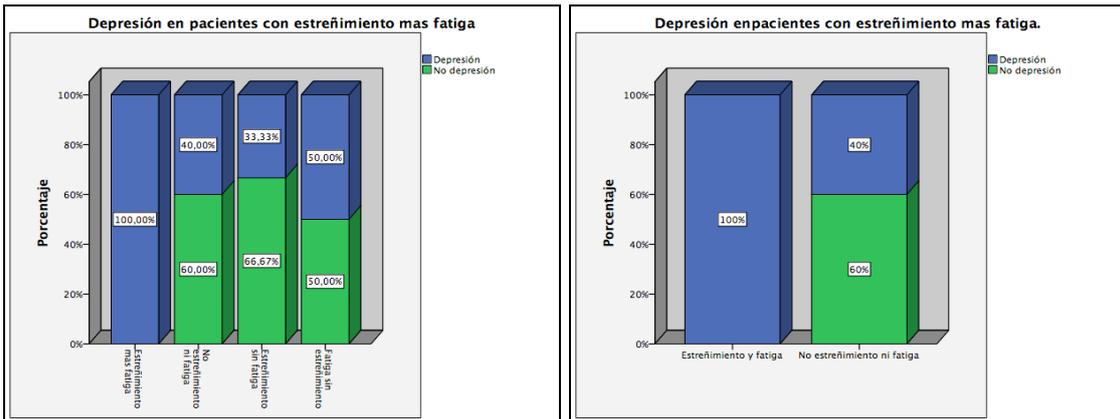


Figura 126a. Depresión en pacientes con estreñimiento y fatiga. El 100% de los 3 pacientes con estreñimiento más fatiga y el 40% (2 pacientes) de los 5 pacientes sin estreñimiento ni fatiga tuvieron depresión (p=0.202). **Figura 126b.** Si solo se tienen en cuenta si tienen o no ambos síntomas (p=0.196).

D.11) Relación de los 4 síntomas (alteraciones del sueño, depresión, fatiga y estreñimiento).

Doce de los 156 pacientes fueron preguntados por alteraciones del sueño, depresión, fatiga y estreñimiento.

D.11.1) Relación de los pacientes con alteraciones del sueño, depresión mas fatiga con el estreñimiento.

El 40% (2 pacientes) de los 5 pacientes con estreñimiento y el 14.29% (1 paciente) de los 7 pacientes sin estreñimiento tuvieron alteraciones del sueño, depresión y fatiga (p=0.682) (figura 127).

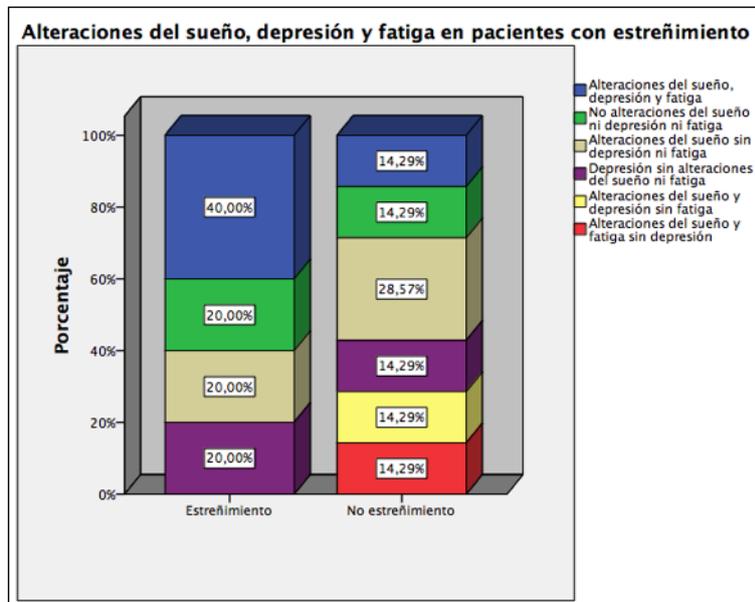


Figura 127. Alteraciones del sueño, depresión y fatiga en pacientes con estreñimiento. El 40% (2 pacientes) de los 5 pacientes con estreñimiento y el 14.29% (1 paciente) de los 7 pacientes sin estreñimiento tuvieron alteraciones del sueño, depresión y fatiga (p=0.682).

D.11.2) Relación del estreñimiento con las alteraciones del sueño mas

depresión mas fatiga.

El 66.67% (2 pacientes) de los 3 pacientes con alteraciones del sueño, fatiga mas depresión y el 50% (1 paciente) de los 2 pacientes sin alteraciones del sueño ni fatiga ni depresión tuvieron estreñimiento (p=0.682) (**figura 128**).

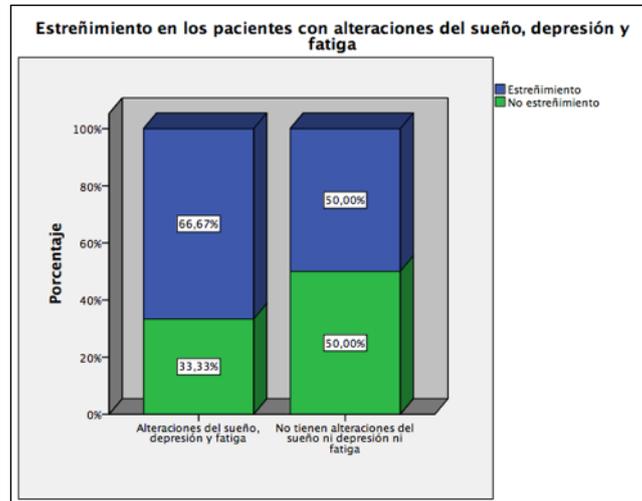


Figura 128. Estreñimiento en pacientes con alteraciones del sueño, depresión y fatiga. El 66.67% (2 pacientes) de los 3 pacientes con alteraciones del sueño, fatiga mas depresión y el 50% (1 paciente) de los 2 pacientes sin alteraciones del sueño ni fatiga ni depresión tuvieron estreñimiento (p=1.0).

D.11.3) Relación de las alteraciones del sueño mas depresión mas

estreñimiento con la fatiga.

El 50% (2 pacientes) de los 4 pacientes con fatiga y ninguno (0%) de los 8 pacientes sin fatiga tuvieron alteraciones del sueño, depresión y estreñimiento (p=0.276) (**figura 129**).

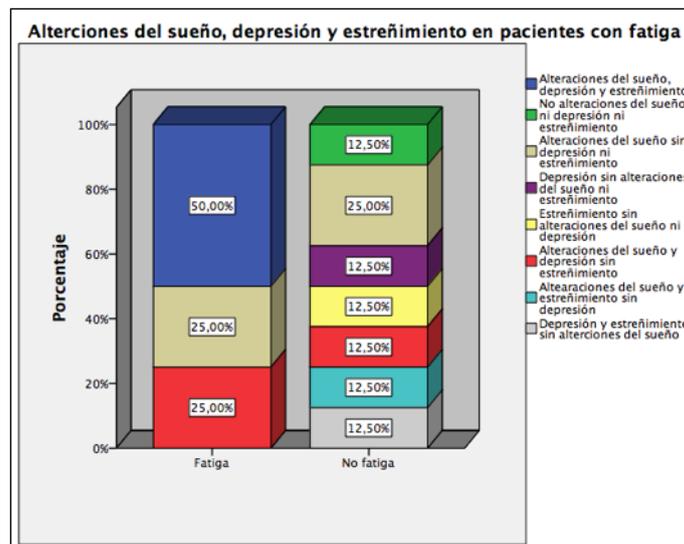


Figura 129. Alteraciones del sueño, depresión y estreñimiento en los pacientes con fatiga. El 50% de los pacientes con fatiga y ninguno de los pacientes sin fatiga tuvieron alteraciones del sueño, depresión y estreñimiento (p=0.276).

D.11.4) Relación de la fatiga con las alteraciones del sueño mas depresión mas estreñimiento.

El 100% de los 2 pacientes con alteraciones del sueño mas depresión mas estreñimiento tuvieron fatiga y ninguno de los pacientes (1 paciente) sin alteraciones del sueño ni depresión ni estreñimiento ($p=0.276$) (**figura 130**)

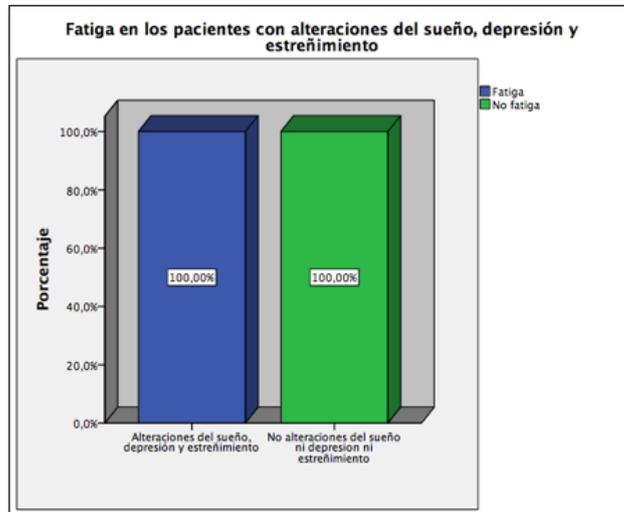


Figura 130. Fatiga en pacientes con alteraciones del sueño, depresión y estreñimiento. El 100% de los 2 pacientes con alteraciones del sueño mas depresión mas estreñimiento tuvieron fatiga y ninguno de los pacientes (1 paciente) sin alteraciones del sueño ni depresión ni estreñimiento ($p=0.276$).

D.11.5) Relación de las alteraciones del sueño, fatiga mas estreñimiento con la depresión.

El 33.33% (2 pacientes) de los 6 pacientes con depresión y ninguno (0%) de los 6 pacientes sin depresión tuvieron alteraciones del sueño, fatiga y estreñimiento ($p=0.480$) (**figura 131**).

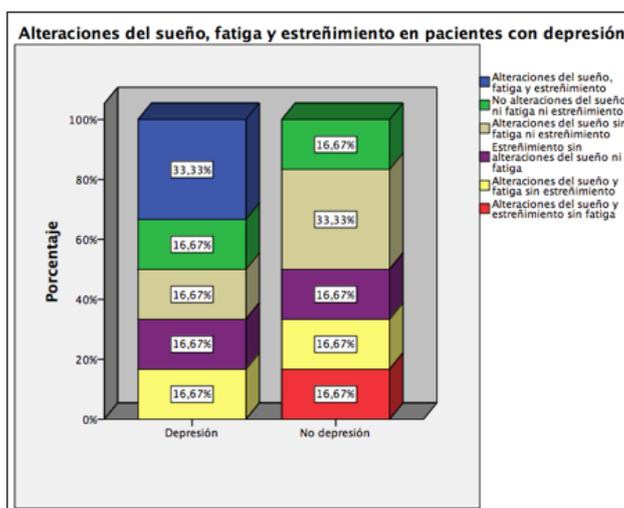


Figura 131. Alteraciones del sueño, fatiga y estreñimiento en los pacientes con depresión. El 33.33% (2 pacientes) de los 6 pacientes con depresión y ninguno de los 6 pacientes sin depresión tuvieron alteraciones del sueño, fatiga y estreñimiento ($p=0.480$).

D.11.6) Relación de la depresión con las alteraciones del sueño mas fatiga mas estreñimiento.

El 100% de los 2 pacientes con alteraciones del sueño mas fatiga mas estreñimiento y el 50% (1 paciente) de los 2 pacientes sin alteraciones del sueño ni fatiga ni estreñimiento tuvieron depresión (p=0.480) (**figura 132**).

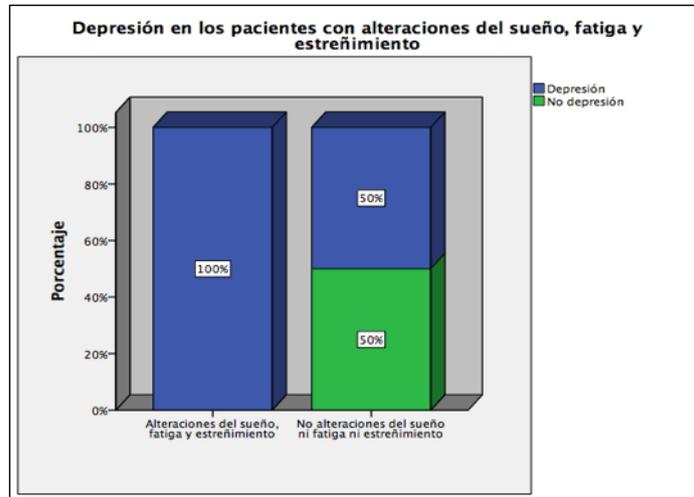


Figura 132. Depresión en pacientes con alteraciones del sueño, fatiga y estreñimiento. El 100% de los 2 pacientes con alteraciones del sueño mas fatiga mas estreñimiento y el 50% (1 paciente) de los 2 pacientes sin alteraciones del sueño ni fatiga ni estreñimiento tuvieron depresión (p=1.0)

D.11.7) Relación de la depresión, fatiga mas estreñimiento con las alteraciones del sueño.

El 25% (2 pacientes) de los 8 pacientes con alteraciones del sueño y ninguno (0%) de los 4 pacientes sin alteraciones del sueño tuvieron fatiga, estreñimiento y depresión (p=0.433) (**figura 133**).

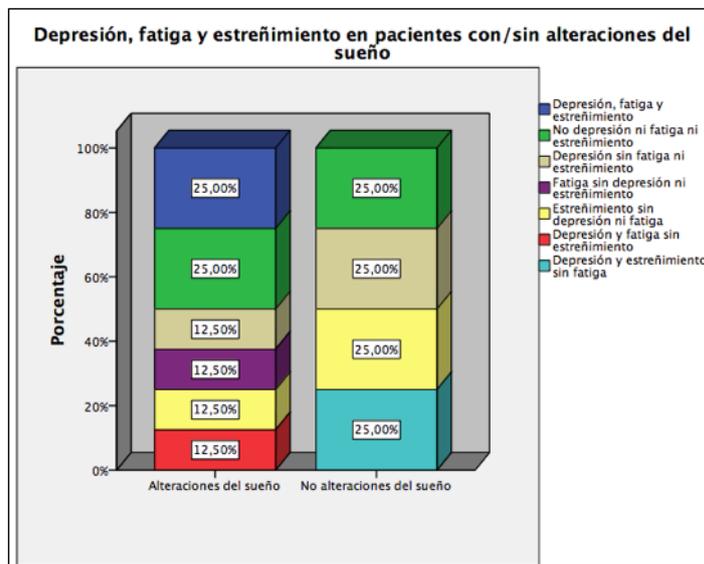


Figura 133. Fatiga, depresión y estreñimiento en pacientes con alteraciones del sueño. El 25% (2 pacientes) de los 8 pacientes con alteraciones del sueño y ninguno de los 4 pacientes sin alteraciones del sueño tuvieron fatiga, estreñimiento y depresión (p=0.433).

D.11.8) Relación de las alteraciones del sueño con la depresión mas fatiga mas estreñimiento.

El 100% (2 pacientes) de los pacientes con fatiga mas estreñimiento mas depresión y el 66.67% (2 pacientes) de los 3 pacientes sin fatiga ni estreñimiento ni depresión tuvieron alteraciones del sueño ($p=0.433$) (**figura 134**).

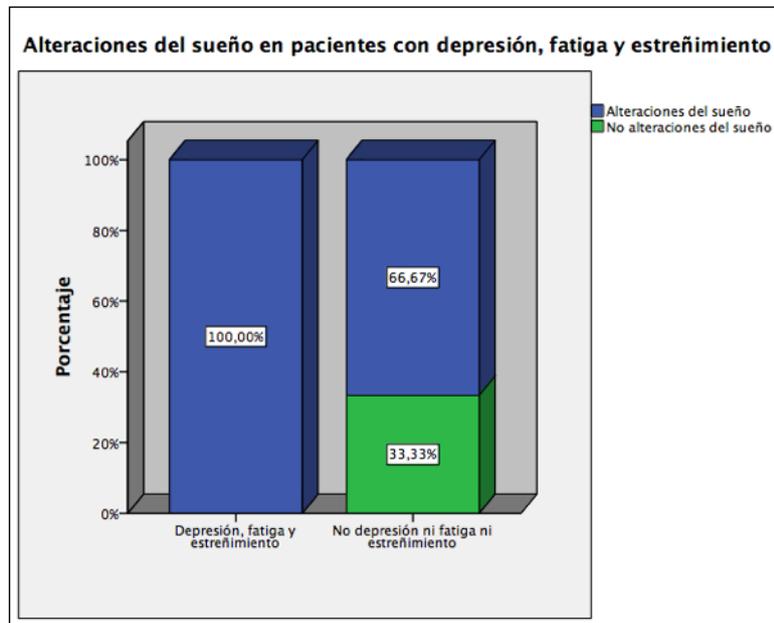


Figura 134. Alteraciones del sueño en pacientes con fatiga, estreñimiento y depresión. El 100% de los 2 pacientes con fatiga mas estreñimiento mas depresión y el 66.67% (2 pacientes) de los 3 pacientes sin fatiga ni estreñimiento ni depresión tuvieron alteraciones del sueño ($p=0.433$).

	S (+)	S (-)	p	D (+)	D (-)	p	F (+)	F (-)	p	E (+)	E (-)	p
Prevalencia	74.53%			71.43%			66.67%			50%		
No preguntados		32.05%			37.18%			80.77%			75.64%	
Pacientes indetectados		32.05%			37.18%			80.77%			75.64%	
Pacientes tratados	78.48%			93.94%			67%			76.47%		
Edad en años (DE)	72.89 (8.80)	74.74 (9.25)	0.353	72.74 (9.11)	72.29 (9.55)	0.735	73.30 (9.43)	67.50 (7.67)	0.814	78.42 (6.94)	71.05 (9.16)	0.008
Sexo, varón (%)	54.4%	66.6%	0.267	51.43%	46.4%	0.655	55%	30%	0.183	57.9%	52.6%	0.744
Duración en años (DE)	8.33 (5.05)	5.67 (6.08)	0.045	8.15 (6.39)	4.64 (2.71)	0.000	7.1 (6.52)	4.70 (4.30)	0.239	8.05 (7.44)	5.37 (3.20)	0.161
Estadio H&Y, n (%)												
≤ 2 (Leve)	26.58%	48.15%		25.7%	42.9%		25%	60%		15.8%	31.6%	
>2 and ≤3 (Moderado)	25.32%	37.04%		30%	50%		40%	40%		26.3%	63.2%	
> 3 (Severo)	34.18%	14.81%	0.017	37.1%	7.1%	0.01	30%	0%	0.051	57.9%	5.3%	0.001
Demencia	13.92%	0%		7.1%	0%		5%	0%		0%	0%	
S	-	-	-	81.36%	52.38%	0.01	85.71%	40%	0.032	57.14%	55.56%	0.928
D	81.36%	52.38%	0.01	-	-	-	76.47%	30%	0.04	68.75%	46.67%	0.213
F	75%	25%	0.032	81.25%	36.36%	0.04	-	-	-	50%	28.6%	0.592
E	44.44%	42.86%	0.928	61.11%	38.46%	0.213	60%	37.5%	0.592	-	-	-
S+D	-	-	-	-	-	-	75%	10%	0.015	38.46%	28.57%	0.777
S+F	-	-	-	69.23%	11.11%	0.039	-	-	-	40%	28.57%	0.701
S+E	-	-	-	31.25%	18.18%	0.714	50%	12.50%	0.193	-	-	-
D+F	64.29%	12.50%	0.103	-	-	-	-	-	-	50%	14.29%	0.408
D+E	37.51%	30.77%	0.948	-	-	-	60%	12.50%	0.212	-	-	-
F+E	25%	0%	0.193	42.86%	0%	0.202	-	-	-	-	-	-
S+D+F	-	-	-	-	-	-	-	-	-	40%	14.29%	0.682
S+D+E	-	-	-	-	-	-	50%	0%	0.276	-	-	-
F+E+D	25%	0%	0.433	-	-	-	-	-	-	-	-	-
S+E+F	-	-	-	33.33%	0%	0.480	-	-	-	-	-	-

Tabla 15. Características clínicas de los 156 pacientes con/sin los diferentes trastornos no motores estudiados. **S(+):** Pacientes con alteraciones del sueño, **S(-):** Pacientes sin alteraciones del sueño; **D(+):** Pacientes con depresión, **D(-):** Pacientes sin depresión; **F(+):** Pacientes con fatiga, **F(-):** Pacientes sin fatiga; **E(+):** Pacientes con estreñimiento, **E(-):** Pacientes sin estreñimiento.

S: Alteraciones del sueño; **D:** depresión; **E:** estreñimiento; **F:** Fatiga; **S+D:** alteraciones del sueño y depresión; **S+E:** alteraciones del sueño y estreñimiento; **S+F:** alteraciones del sueño y fatiga; **D+E:** depresión y estreñimiento; **D+F:** depresión y fatiga; **D+E:** depresión y estreñimiento; **E+F:** estreñimiento y fatiga; **S+D+E:** alteraciones del sueño, depresión y estreñimiento; **S+D+F:** alteraciones del sueño, depresión y fatiga; **S+E+F:** alteraciones del sueño, estreñimiento y fatiga; **F+E+D:** fatiga, estreñimiento y depresión. **p:** Significación estadística.

	S+D+	S-D-	p	S+F+	S-F-	p	S+E+	S-E-	p
Depresión				90%	33.33%	0.036	71.43%	42.86%	0.592
Fatiga	90%	20%	0.017				66.67%	0%	0.193
Estreñimiento	55.56%	33.33%	0.777	50%	50%	1.0			

	D+F+	D-F-	p	D+E+	D-E-	p	F+E+	F-E-	p
Alteraciones del sueño	90%	42.90%	0.049	55.56%	42.86%	0.948	100%	60%	0.193
Depresión							100%	40%	0.202
Fatiga				75%	25%	0.212			
Estreñimiento	75%	40%	0.408						

Tabla 16. Pacientes preguntados por alteraciones del sueño, depresión y fatiga. Existencia de un tercer síntoma cuanto los pacientes tenían 2 TNM en relación con los pacientes que no tenían ningún síntoma. **S+D+**: Alteraciones del sueño y depresión. **S-D-**: No alteraciones del sueño ni depresión. **S+F+**: Alteraciones del sueño y fatiga. **S-F-**: No alteraciones del sueño ni fatiga. **S+E+**: Alteraciones del sueño y estreñimiento. **S-E-**: No alteraciones del sueño ni estreñimiento. **D+F+**: Depresión y fatiga. **D-F-**: No depresión ni fatiga. **D+E+**: Depresión y estreñimiento. **D-E-**: No depresión ni estreñimiento. **F+E+**: Fatiga y estreñimiento. **F-E-**: No fatiga ni estreñimiento.

DISCUSIÓN

6. DISCUSIÓN

6.1. Discusión del método

El estudio pretende evaluar en que grado están siendo preguntados los síntomas no motores estudiados (alteraciones del sueño, depresión, fatiga y estreñimiento) en la población a estudio, en este caso los pacientes con EP diagnosticados en la región de Murcia.

El estudio tiene el inconveniente de ser un estudio retrospectivo que requiere indagar en las historias clínicas de los pacientes que en ocasiones están incompletas y el síntoma estudiado aunque se haya preguntado puede haberse no anotado por lo que el hecho de que no esté escrito en la historia clínica no quiere decir expresamente que no se haya preguntado por lo que los datos registrados pueden ser inferiores a los reales. Asimismo, la investigación sobre la existencia o no del síntoma a estudio está realizado sobre los pacientes en los que existe constancia de que al menos fueron preguntados y no tiene en cuenta los pacientes que no fueron preguntados por lo que no tenemos certeza absoluta del porcentaje de pacientes afectados del síntoma a estudio.

En la recogida de datos no se anotó la edad, tiempo de evolución o estadio que presentaba el paciente cuando el síntoma apareció por primera vez sino la edad, tiempo de evolución y estadio que tenía el paciente en el momento actual de recogida de los datos por lo que los datos deben ser interpretados en éste contexto y de forma acumulativa, es decir, un paciente podría haber tenido depresión en estadio leve cuando llevaba 3 años de evolución pero ahora si por ejemplo estaba en estadio avanzado y llevaba 10 años de evolución debemos interpretar que el paciente hasta el estadio avanzado y con 10 años de evolución en algún momento se le preguntó por depresión aunque puede que estuviera en estadio leve cuando la presentó. Lo correcto hubiera sido anotar la edad, tiempo de evolución y estadio en el que aparecían cada uno de los síntomas conforme van siendo revisados en las consultas de neurología para ver cuando aparecen unos y otros a lo largo del tiempo porque deducirlo de la historia clínica de forma retrospectiva presta a cometer errores. Para averiguar si se diagnostican correctamente los TNM deberían rellenarse uno de los múltiples test o escalas disponibles a tal efecto como la NMSS o la NMSQuest por parte del paciente o ayudado por el cuidador antes de la entrevista con el médico para una vez finalizada ésta averiguar tanto la prevalencia de los distintos TNM de forma objetiva como el grado en que son preguntados por el médico o referidos espontáneamente por el paciente así como la edad, tiempo de evolución de la EP y el

estadio que tiene el paciente en el momento del diagnóstico. Esto podría ser tenido en cuenta en futuros proyectos de investigación con la colaboración de los médicos de Atención Primaria, neurólogos así como pacientes, familiares, cuidadores e incluso asociaciones de pacientes con EP.

6.2 Discusión de los resultados

1. Porcentaje de pacientes preguntados por cada uno de éstos 4 TNM

De los 156 pacientes hasta un 18.59% no fueron preguntados por ningún síntoma lo que supone que casi la quinta parte de los pacientes no son preguntados nunca por ninguno de éstos TNM y tan solo el 7.69% fueron preguntados por los 4 TNM, es decir menos del 10% lo que demuestra lo infradiagnosticados que están los TNM. Por otro lado el 20.51% fueron preguntados por 1 síntoma, el 36.54% fueron preguntados por 2 síntomas y el 16.67% fueron preguntados por 3 síntomas, es decir, la mayoría de los pacientes fueron preguntados por 2 síntomas.

No se preguntó por alteraciones del sueño al 32.05% de los pacientes, por depresión al 37.18%, por fatiga al 80.77% y por estreñimiento al 75.64%, es decir, aproximadamente la tercera parte de los pacientes no fueron preguntados ni por alteraciones del sueño ni depresión y mas del 75% no fueron preguntados por fatiga o estreñimiento con lo que la mayoría de los pacientes, aún teniendo el TNM no pudo ser tratado.

2. Frecuencia de los 4 TNM analizados

Alteraciones del sueño

Las alteraciones del sueño en general afectan a un 60-90% de los pacientes con EP (Martínez-Martin, 2009), sobre todo a las mujeres (Smith et al, 1997), siendo las más frecuentes el ESD, el insomnio, y los sueños vívidos (Khoo et al 2013) y aunque su frecuencia es muy variable según los estudios, el ESD puede afectar a más del 50% de los pacientes con EP (Salawu et al, 2015) y el insomnio al 50% incrementándose al 63% en los pacientes con ESD (Zoccollella et al, 2011). En la población general mayor de 65 años se estima en aproximadamente un 50% de los individuos tienen alteraciones del sueño (Rodríguez et al, 2015) variando en función de la alteración de sueño analizada, así el insomnio afecta del 34% (Foley et al, 1995) al 40% (Alessi et al, 2015) y el ESD al 47% de las personas mayores de 65 años (Brodsky et al, 2003) por lo que la mayoría de las alteraciones del sueño son mas frecuentes en los

pacientes con EP. Las alteraciones del sueño en la EP solo se detectan por parte del médico en un 39% quedando sin diagnosticar el resto (Shulman et al, 2002) (**tabla 2**) y los pacientes incluso no declaran el ESD en un 52.4% o el insomnio en un 43.9% (Chaudhuri et al, 2010). En nuestro estudio, las alteraciones del sueño estaban presentes en el 74.53% (79 pacientes) de los pacientes preguntados, cifra acorde con la media de la mayoría de los estudios que la estiman en un 60-90% (Martínez-Martin, 2009). Si estimamos que el 74.53% de los 156 pacientes tendrían alteraciones del sueño (\approx 116 pacientes) y solo hemos detectado 79 pacientes, los otros 37 pacientes han quedado sin diagnosticar, es decir, el 32.06% de los pacientes con alteraciones del sueño no se han detectado y se podrían haber beneficiado del tratamiento (**tabla 14**).

Los pacientes con alteraciones del sueño tuvieron una evolución media de la EP en el momento de la recogida de los datos de 8.33 ± 5.85 años, siendo de 5.67 ± 6.08 años en los pacientes sin alteraciones del sueño (**tabla 6**) pero si analizamos individualmente varones y mujeres encontramos que ésta diferencia se da solo en varones (9.53 ± 6.03 años en varones con alteraciones del sueño y 3.78 ± 2.90 años en varones sin alteraciones del sueño) ya que en las mujeres no existía tal diferencia (**figura 11b**). El 87.10% de los pacientes en estadio avanzado y el 64.06% en estadio leve tuvieron alteraciones del sueño (**figura 15**), es decir, que desde el estadio leve-moderado al avanzado se incrementa en un 23.04% el porcentaje de pacientes con EP que tienen alteraciones del sueño pero si analizamos nuevamente los datos por sexo, vemos que esta diferencia vuelve a ser estadísticamente significativa solo en varones donde se observa que el 57.14% de los varones en estadio leve-moderado y el 88.46% en estadio avanzado tienen alteraciones del sueño (**figura 15b**), es decir se incrementa en un 31.32% al avanzar a dicho estadio y además observamos que las alteraciones del sueño son mas frecuentes en varones con demencia (el 100% de los varones con demencia y el 71.58% de los varones sin demencia han tenido alteraciones del sueño) (**figura 16b**) posiblemente porque las alteraciones del sueño sobre todo el TCSR es un predictor de progresión a demencia como se ha visto en algunos estudios (Anang et al, 2014) y aunque en nuestro caso solo lo observamos en varones haría falta hacer estudios más extensos para valorar este aspecto que podría ser muy interesante de cara a un diagnóstico precoz de demencia o incluso que un correcto diagnóstico y tratamiento de las alteraciones del sueño retrase su aparición. Probablemente aunque ciertas alteraciones del sueño como el TCSR o el SPI pueden estar presente ya en fase premotora de la enfermedad (Braak et al, 2003) pero a medida que avanza la EP se añade el ESD, insomnio por fármacos y otros TNM como

rigidez y bradicinesia que podrían ser más frecuentes en varones, empeorando la calidad del sueño en fases más avanzadas. Harían falta más estudios con mayor número de pacientes para ver si realmente existen diferencias entre sexos.

Por otro lado observamos, que aunque las alteraciones del sueño son frecuentes y potencialmente tratables, hasta un 21.52% de los pacientes no son tratados, no solo empeorando la calidad de vida de los pacientes y familiares sino quizás favoreciendo la progresión a demencia.

Depresión

El estudio PREDICT, realizado en 6 países europeos entre ellos España estimó la prevalencia de depresión en las consultas de atención primaria en un 12.2% (8.5% para varones y 13.9% para mujeres) (King et al, 2008). El diagnóstico de la depresión y sus subtipos (dependiendo de los criterios y las escala utilizadas) puede llegar a afectar hasta el 66% de los pacientes con EP (Dissanayaka et al, 2011) pero solo se detecta en un 21% de los casos (Shulman et al, 2002) (**tabla 2**), asimismo un 39.6% de los pacientes con EP y depresión no lo refieren al médico (Chaudhuri et al, 2010) por lo que es un síntoma frecuente e infradiagnosticado tanto por el médico como por el paciente. En nuestra muestra, al 37.18% no se les había preguntado por la depresión pero el 71.43% (70 pacientes) tenían depresión. Si estimamos que el 71.43% de los 156 pacientes tienen depresión y no hemos preguntado al 37.18% significa que no se había detectado el 37.18% de todos los pacientes con depresión que podrían beneficiarse del tratamiento adecuado (**tabla 10**).

Las mujeres fueron más preguntadas por la depresión ya que el 72.06% de las mujeres y el 55.68% de los varones fueron preguntados por dicho síntoma. Probablemente esta diferencia sea debida a que la depresión en la población general es más frecuente en mujeres (King et al, 2008) y por ello exista tendencia a que sean más preguntadas pero analizando la frecuencia de depresión en varones y mujeres no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas (el 69.39% de las 49 mujeres preguntadas y en el 73.47% de los 49 varones preguntados tuvieron depresión, ($p=0.655$)) (**Figura 23**) por lo que en pacientes con EP, la depresión se da igual de frecuente en varones y en mujeres. Debido a esta igualdad en ambos sexos, que no se da en la población general, habría que sospechar que la EP incrementa el riesgo de depresión en los varones respecto a la población general igualándose a la de las mujeres. Por otro lado observamos que los pacientes con demencia habían sido menos preguntados por la depresión que los pacientes sin demencia ya que se había

preguntado al 67.39% de los pacientes sin demencia y al 27.78% de pacientes con demencia. Esto puede ser debido a que al no preguntarse la depresión no es tratada y podría favorecer la progresión a demencia ya que se ha observado que la depresión puede ser un factor de riesgo para la demencia (Kuiper et al, 2015), lo mismo que se ha observado, como hemos dicho anteriormente que los TCSR son un predictor de demencia en la EP (Anang et al, 2014) de ahí la importancia de su diagnóstico y tratamiento. También observamos que la evolución de la EP fue de 8.15 ± 6.39 en los pacientes con depresión y de 4.64 ± 2.71 años en los pacientes sin depresión (**tabla 8**) es decir, con el incremento de los años era más probable que tuvieran depresión pero al analizar por sexos, y al contrario que en las alteraciones del sueño, solo era significativo en las mujeres ya que la evolución de la EP era de 8.40 ± 6.64 años en las mujeres con depresión y de 3.73 ± 2.68 años en las mujeres sin depresión (**figura 56**) y aunque los varones también mostraban esa tendencia (7.92 ± 6.22 años de evolución de EP en los varones con depresión y de 5.69 ± 2.43 años en los varones sin depresión) la diferencia no fue estadísticamente significativa. Posiblemente la depresión, aunque ya aparezca en etapas precoces de la EP sea progresivamente más frecuente conforme avanza la enfermedad ya que observamos en ambos sexos que en estadio leve-moderado el 60% han tenido depresión incrementándose al 92.86% en estadio avanzado (92.31% varones y 93.33% las mujeres) (**figuras 32a y 32b**).

Seguramente haciendo estudios más amplios demuestren que también en varones con más años de progresión tengan más depresión porque se incrementa con los estadios. La depresión es un síntoma relativamente fácil de diagnosticar y tratar, en nuestro estudio solo el 6.06% de los pacientes con depresión no fueron tratados, y puede ser uno de los TNM que más puede mejorar la CVRS e incluso su tratamiento puede que ayude a disminuir la progresión a demencia en los pacientes con EP.

Fatiga

La presencia de fatiga en la EP puede estar entre el 28% y el 58% (Kluger et al, 2013; Okuma et al, 2009; Sáez-Francàs et al, 2013; Beiske et al, 2010) aunque existen estudios que la estiman hasta en un 88%, sobretodo en los pacientes durante el periodo OFF donde se incrementa en un 186% respecto al periodo ON (Storch et al, 2013). La fatiga en la población general es difícil de estimar ya que se encuentra asociada a numerosas enfermedades como EM, artritis reumatoide, neoplasias malignas, enfermedades crónicas y además es difícil de distinguir de determinados

síntomas como la insuficiencia cardiaca o la insuficiencia respiratoria (Payne et al, 2012). Un estudio más reciente con un total de 402 pacientes y utilizando la escala PFS-16 estima la fatiga en un 33.8% (Stocchi et al, 2014) de los pacientes con EP. En nuestro estudio tuvieron fatiga el 66.67% de los pacientes preguntados, cifra algo superior a la mayoría de los estudios que la sitúan en un máximo del 58% (Kluger et al, 2013; Okuma et al, 2009; Sáez-Francàs et al, 2013; Beiske et al, 2010). Si esto es así, el 66.67% de los pacientes de nuestro estudio (104 de los 156 pacientes) tienen fatiga pero solo fue detectada en 20 pacientes, lo que supone que solo detectó el 19.23% de los pacientes con fatiga no diagnosticándose el 80.77%, cifras tan solo levemente superior al estudio de Shulman (Shulman et al, 2002) (**tabla 2**) donde el neurólogo detecta fatiga en un 14% de los pacientes que la tienen. Lo que se puede extraer del estudio es que aproximadamente el 80% de los pacientes con fatiga no son diagnosticados.

Los varones que alguna vez tuvieron fatiga tenían una edad media mayor (75.27±6.81 años) que los varones que nunca tuvieron fatiga (64.67±4.04 años) sin encontrarse estas diferencias en las mujeres, es decir, los varones con mas edad, sobretudo a partir de los ≈ 65 años tenían más fatiga y al no existir estas diferencias de edad en las mujeres induce a pensar que la fatiga aparece en todas las edades en las mujeres obligando a preguntarnos si existen causas diferentes de fatiga en ambos sexos.

La fatiga se consideraba tratada en el 67% de los pacientes diagnosticados (**figura 47**), cifra difícil de comparar con otros trabajos ya que no existen muchos estudios que valoren el porcentaje de pacientes con fatiga que están tratados. Encontramos también que el tratamiento de la fatiga no se anotaba en los estadios avanzados y con demencia. La explicación pudiera ser que en estos pacientes aunque se había preguntado por la fatiga hace años, ahora estaban en estadio avanzado y/o demencia, al no conocerse tratamiento posible de la fatiga hace unos años cuando los TNM eran más desconocidos, en estos pacientes no se planteaba tratamiento.

Estreñimiento

La presencia de estreñimiento puede estar en torno al 50% de los pacientes con EP (Martínez-Martin et al, 2007) mientras que en los controles de su misma edad suele estar en torno al 7.1% (Khoo et al, 2013). En nuestro estudio cifras similares son encontradas ya que el 50% de los pacientes tienen estreñimiento y si tenemos en cuenta que a 118 pacientes no se les preguntó y solo 19 pacientes fueron

diagnosticados cuando tendría que haber 78 pacientes diagnosticados (el 50% de 156 pacientes) significa que no hemos diagnosticado al 75.64% de los pacientes con estreñimiento, cifras muy elevadas, sobretodo teniendo en cuenta la facilidad para el diagnóstico y lo fácil del tratamiento.

Los pacientes con demencia no habían sido nunca preguntados por el estreñimiento (los pacientes sin demencia el estreñimiento se preguntaba en un 27.54%) (**figura 53d**). Podría ser que al no ser preguntados por el estreñimiento en etapas previas y por tanto no ser tratados, al igual que la depresión y las alteraciones del sueño, sean predictores de posterior desarrollo a demencia. En cualquier caso sería necesario diseñar un estudio específico para aclarar éste punto y descartar se trate de un sesgo de nuestro estudio por el escaso número de pacientes con demencia. Los pacientes con estreñimiento tenían una edad mayor (78.42 ± 6.94 años) que los pacientes sin estreñimiento (71.05 ± 9.16 años) (**tabla 11**) pero si volvemos a analizar de forma individual varones y mujeres observamos que esta diferencia solo se da en los varones (78.91 ± 6.70 años en pacientes con estreñimiento y 71.50 ± 7.72 años en pacientes sin estreñimiento) (**figura 56**) induciendo a pensar que el estreñimiento se da en mujeres en todas las edades pero en los varones de mayor edad, sobretodo a partir de los ≈ 71 años. El estreñimiento es más frecuente en estadios avanzados donde se incrementa en un 60.9% desde el 30.77% del estadio leve-moderado al 91.67% del estadio avanzado (**figura 54d**) por lo que quizás sea un marcador de progreso evolutivo a estadio avanzado y con ello más probabilidad de demencia como hemos visto anteriormente.

Un 23.53% de los pacientes diagnosticados de estreñimiento no son tratados quizás porque a pesar de ser fácil de tratar, no se le da la suficiente importancia para la mejora en la calidad de vida que puede suponer el tratamiento de dicho síntoma.

3. Determinar la interrelación existente entre los 4 TNM.

El 18.59% de los pacientes no fueron preguntados por ningún síntoma, el 20.51% fueron preguntados por 1 síntoma, el 36.54% por 2 síntomas, el 16.67% por 3 síntomas y el 7.69% por los 4 síntomas (**figura 64**), es decir, la mayoría fueron preguntados solo por 2 TNM. De los pacientes no preguntados por ningún síntoma la mayoría (41.38%) estaban en estadio leve en el momento de recogida de los datos (**figura 65**), probablemente porque en dicho estadio aún los TNM son poco sospechados y preguntados dándole más importancia a los TM que son por lo que realmente suele consultar el paciente.

Los pacientes que fueron preguntados por un solo síntoma, el más frecuente fueron las alteraciones del sueño (59.38%) de los que el 73.68% lo presentaban (**figura 67**). En los pacientes preguntados solo por 2 síntomas nos encontramos que la pareja de síntomas más frecuentemente preguntada eran las alteraciones del sueño y depresión. Cuando se preguntaban solo 3 síntomas, lo más preguntado eran las alteraciones del sueño, depresión y estreñimiento seguido de los pacientes preguntados por alteraciones del sueño, depresión y fatiga (**figura 76**). De los pacientes preguntados solo por tres síntomas hasta un 38.46% tuvieron 3 síntomas y 26.92% tuvieron 2 síntomas, es decir, al menos el 60% tienen 2 o más síntomas (**figura 77**) y si tenemos en cuenta a los pacientes preguntados solo por alteraciones del sueño, fatiga y depresión (no fueron preguntados por el estreñimiento), el 60% tuvieron los 3 síntomas, 10% solo 2 síntomas, 10% un síntoma y el 20% no tuvieron ningún síntomas, es decir, que el 70% de estos pacientes tuvieron al menos 2 síntomas (**figura 78**), cifras similares a un estudio previo donde, aunque el 28% de los pacientes preguntados tuvieron los 3 síntomas, el 72% tienen al menos dos de los 3 síntomas estudiados (depresión, ESD y fatiga) (Miwa et al, 2011).

Ninguno de los pacientes preguntados por los 4 síntomas tenía demencia en el momento de la recogida de los datos estando el 50% en estadio moderado. El 16.67% presentaron los 4 síntomas pero la mayoría presentaban 1 (33.33% de los pacientes) o 2 (33.33% de los pacientes) síntomas (**figura 94**). El síntoma que más tenían los pacientes volvía a ser las alteraciones del sueño presentes en el 66.67% de los pacientes, seguida de la depresión (50%), estreñimiento (41.7%) y fatiga (33.3%) (**figura 97**).

Estudios previos han encontrado asociación entre alteraciones del sueño, fatiga y depresión en la EP (Svensson et al, 2012; Okuma et al, 2009; Kurtis et al, 2013) por lo que hemos analizado dichos síntomas en nuestro estudio encontrando asociación entre los 3 síntomas:

Sueño y depresión (figuras 98 y 99).

Cuando analizamos en los 156 pacientes la relación entre alteraciones del sueño y depresión, independientemente que fueran preguntados solo por esos dos síntomas o por algún síntoma más, encontramos que las alteraciones del sueño estaban presente en el 81.36% de los pacientes con depresión exactamente igual que la depresión estaba presente en el 81.36% de los pacientes con alteraciones del sueño (**tabla 10**). En un estudio similar (Miwa et al, 2011) una de las alteraciones del sueño más

frecuentes en la EP, el ESD, esta presente 72.7% de los pacientes con depresión y la depresión esta presente en el 55% de los pacientes con ESD y EP. Posiblemente nosotros obtengamos cifras superiores debido a que tenemos en cuenta más alteraciones del sueño y no solo el ESD pero en cualquier caso se corrobora esta relación entre ambas entidades en la EP.

Depresión y fatiga (figura 108 y 109).

La depresión puede estar presente en el 77.3% de los pacientes con fatiga y en el 20.8% de los pacientes sin fatiga (Miwa et al, 2011). En general, independientemente del número de síntomas que fueran preguntados, los resultados de nuestro estudio son similares al estudio citado anteriormente ya que la depresión estaba presente en el 76.5% de los pacientes con fatiga (en los pacientes sin depresión la fatiga se presentaba solo en el 30% de los casos) pero en nuestro trabajo la relación depresión-fatiga era superior ya que en los pacientes con depresión la fatiga se presentaba en el 81.25% (**tabla 10**), demostrándose una vez mas la asociación entre ambas entidades.

Sueño y fatiga (figura 100 y 101)

En nuestro estudio la fatiga estaba presente en el 75% de los pacientes con alteraciones del sueño, y las alteraciones del sueño estaban presentes en el 85.7% de los pacientes con fatiga (**tabla 10**). En el estudio de Miwa (Miwa et al, 2011) la fatiga se presentaba en el 63.5% de los pacientes con ESD (solo el 29.6% de los pacientes sin ESD tenían fatiga) cifras inferiores a las de nuestro estudio que pueden deberse no solo a la diferente metodología sino también a que nosotros incluimos más alteraciones del sueño. Adicionalmente, Miwa y colaboradores (Miwa et al, 2011) indican que el 55% de los pacientes con ESD tenían depresión, cifra inferior a la encontrada en nuestro estudio que la eleva al 81.36% de los pacientes con alteraciones del sueño que tienen depresión (en los pacientes sin alteraciones del sueño la depresión estaba presente en el 52.38% (**tabla 10**)). Pueden parecer cifras superiores pero nuestro estudio valora más alteraciones del sueño y no solo ESD por lo que pudiera ser que sean otras alteraciones del sueño distintas al exceso de sueño diurno las que contribuyan más a la depresión.

Mas recientemente se ha observado que los pacientes con EP que presentan fatiga puntúan más alto en las escalas de depresión que los pacientes sin fatiga

(Sáez-Francàs et al, 2013). Estos datos siguen confirmando la relación entre fatiga y depresión.

Alteraciones del sueño, depresión y fatiga.

En nuestro trabajo, la relación entre las alteraciones del sueño, la depresión y fatiga queda más patente cuando nos encontramos que el 90% de los pacientes con fatiga mas depresión tienen alteraciones del sueño estando presente solo en el 42.86% de los pacientes sin depresión ni fatiga (**figura 113**). Los pacientes con depresión tienen alteraciones del sueño mas fatiga en un 69.23%, cifra muy superior al 11.11% que presentan los pacientes sin fatiga (**figura 114**). También el 90% de los pacientes con alteraciones del sueño mas fatiga tienen depresión (**figura 115**), el 75% de los pacientes con fatiga tienen alteraciones del sueño mas depresión (**figura 116**) y el 90% de los pacientes con alteraciones del sueño mas depresión tienen fatiga (**figura 117**) siempre con diferencias estadísticamente significativas en relación a los pacientes que no tienen dichos síntomas. No encontramos la misma asociación del estreñimiento con los otros 3 síntomas por lo que parece ser un síntoma independiente no relacionado con la aparición de alteraciones del sueño ni fatiga ni depresión. Por otro lado observamos que aunque el 64.29% de los pacientes con alteraciones del sueño y el 12.50% de los pacientes sin alteraciones del sueño tienen depresión mas fatiga (**figura 112**) la diferencia no es estadísticamente significativa posiblemente por el escaso número de pacientes o porque sean la depresión y la fatiga la que contribuyan a que existan mas alteraciones del sueño y no viceversa.

En nuestro estudio 22 pacientes fueron preguntados por alteraciones del sueño, depresión y fatiga (15 solo por éstos tres síntomas y 7 además por el estreñimiento) y se observó que los pacientes con uno o dos de éstos tres TNM hacia más probable la existencia de un segundo o tercer TNM observándose que el 90% de los pacientes con cualquiera de los 2 TNM tenían el tercer TNM (**tabla 16**), datos que siguen confirmando la relación entre alteraciones del sueño, depresión y fatiga en pacientes con EP.

Algunos estudios indican que es la depresión la que puede contribuir al incremento de comorbilidad por producir tanto alteraciones del sueño como fatiga (Shulman et al, 2001; van Dijk et al, 2013) y sobretodo fatiga general (Havlikova et al, 2008). Es indudable que la confluencia de estos tres síntomas conllevará peor calidad de vida en los pacientes con EP (Stocchi et al, 2014).

La calidad de vida puede verse influenciado por experiencias previas, creencias, expectativas personales y su interrelación con el ambiente (Frades et al, 2009). Aunque tanto los TM como los TNM de la EP terminan provocando dependencia para las actividades básicas de la vida (Muslimovic et al, 2008) los TNM como la falta de energía, alteraciones del sueño o reacciones emocionales (Savci et al, 2009) pueden empeorar aún más la calidad de vida que los propios TM (Chaudhuri et al, 2007; Martínez-Martin et al, 2011; Raggi et al, 2011) siendo muy invalidantes en fases avanzadas y requerir cuidados paliativos (Miyasaki et al, 2015). Los síntomas neuropsiquiátricos, especialmente la depresión y los trastornos del sueño durante la noche, así como la fatiga y somnolencia matutina pueden ser las variables que más afectaron a la calidad de vida de los pacientes (Gómez-Esteban et al, 2011). Los trastornos autonómicos en EP además de ser un problema precoz, frecuente y que altera significativamente la calidad de vida de los pacientes, deben ser sospechados y manejados con el mismo ahínco que los síntomas motores (Gómez et al, 2011) siendo el estreñimiento uno de los que más negativamente afecta a la calidad de vida (Megerkurth et al, 2005).

Los pacientes con EP presentan más sintomatología depresiva (Leiva et al, 2007) asociándose negativamente a la calidad de vida (Dubayova et al, 2009). La existencia de depresión y de trastornos del sueño pueden ser los principales predictores de mala CVRS (Karlsen et al, 1999; Caap-Ahlgren et al, 2001) y hasta en un 40% de pacientes con depresión pueden tener alteraciones propias de la EP sin haber aparecido aun los síntomas motores (Walter et al, 2007) postulándose que las características diferenciadoras de la depresión en la EP es el parecido clínico con la personalidad parkinsoniana (afectación de la iniciativa, velocidad del pensamiento, represión de emociones...) (Todes et al, 1985). La depresión en la EP se trata como la depresión en pacientes sin EP (Tesei et al, 2000) porque no existe evidencia suficiente para recomendar agonistas dopaminérgicos exclusivamente para el tratamiento de la depresión en la EP si los TM están bien tratados con otros medicamentos (L-dopa, rasagilina...) (Leentjens, 2011). La fatiga, además de estar asociada a la depresión y a los trastornos del sueño (Zenzola et al, 2003; Havlikova et al, 2008), provoca un impacto negativo en el bienestar emocional y la movilidad de los pacientes con EP (Herlofson et al, 2003) aunque existen estudios que no encuentran que la depresión y la ESD sean factores importantes que contribuyan a la fatiga (Miwa et al, 2011). Los TNM repercuten tanto en el paciente como familiares y en las relaciones de éstos con el mundo familiar, laboral y social (Carod-Artal et al, 2009) siendo habitual que no sean detectados por el médico (Marco-Llorente et al, 2010) o por los pacientes porque no se

relacionan con la EP o que tengan vergüenza para hablar sobre ellos (Chaudhuri et al, 2010).

El papel de los TNM como predictores de la enfermedad a día de hoy aún no está aclarado (Argandoña-Palacios et al, 2010) aunque cada vez hay más evidencias del papel de determinados síntomas como predictores de progresión de la enfermedad (Anang et al, 2014).

No debemos olvidarnos de los cuidadores, generalmente un familiar, que sufre también el impacto de la EP repercutiéndoles en sus aspectos físicos, emocional, psicosociales y económico y, por tanto en su calidad de vida (Rubenstein et al, 2001) y que cada vez adquiere más importancia (Glozman, 2004) observándose que la mejora de la discapacidad y de la CVRS del paciente podría aliviar la claudicación del cuidador (Martínez-Martín et al, 2005). En una reciente revisión se ha demostrado que los factores relacionados con la calidad de vida global y con la CVRS están relacionados con las características de los pacientes y los cuidadores y puede ser clasificado como variables sociodemográficas, psicológicas y enfermedades relacionadas (Martínez-Martin et al, 2012). Estos factores causan angustia en los cuidadores y afecta a su calidad de vida. La carga del cuidador se refiere a la multitud de dificultades que soporta como consecuencia de la atención, incluyendo, por ejemplo, problemas de salud, la modificación de los hábitos, pérdida económica y el deterioro de la calidad de vida. La implementación de intervenciones efectivas para preservar el bienestar del cuidador y permitir a los pacientes permanecer en casa y contar con la asistencia adecuada es una consecuencia práctica de este conocimiento (Martínez-Martin et al, 2012).

La EP es una enfermedad crónica y aunque anteriormente la esperanza de vida era inferior a la población general (Driver et al, 2008), gracias a los avances en el diagnóstico precoz y en los tratamientos se ha logrado igualar ésta a la de la población (Diem-Zangerl et al, 2010). Sin embargo la calidad de vida de estos pacientes es inferior a la de la población sobretodo porque los TNM a pesar de ser muy invalidantes están infradiagnosticados y por tanto no tratados (Chaudhuri et al, 2006). Si el paciente, familiar o médico de Atención Primaria no tienen en cuenta los TNM de la EP, y se retrasa su diagnóstico y tratamiento afectará negativamente a la calidad de vida tanto del paciente como del cuidador. Aunque los TNM de la EP son múltiples (Herrero Ezquerro, 2009), es importante que los pacientes, familiares, asociaciones y médicos conozcan al menos los más frecuentes con el fin de perseguir y obtener tratamientos especializados y mejorar la calidad de vida del paciente.

En nuestro observamos en definitiva por un lado que las alteraciones del sueño no son preguntadas en un 32.05%, la depresión 37.18%, la fatiga 80.77% y el estreñimiento en un 75.64% a pesar de que el 74.53% de los pacientes tienen alteraciones del sueño, 71.43% depresión, 66.67% fatiga y 50% estreñimiento. No se diagnostica al 31.90% de los pacientes con alteraciones del sueño, al 36.94% de los pacientes con depresión, 80.77% de los pacientes con fatiga ni a los 75.64% de los pacientes con estreñimiento. El tratamiento de los pacientes con alteraciones del sueño se realiza en un 78.48% de los casos, la depresión se trata en un 93.94%, la fatiga solo en un 67% y el estreñimiento en un 76.47%.

Por otro lado encontramos relación entre las alteraciones del sueño, la depresión y la fatiga de tal forma que la existencia de 1 o 2 de ellos hace más probable la existencia del otro hasta tal punto que los pacientes con 2 de esos 3 síntomas tienen en un 90% de casos el tercer síntoma por lo que debido a esta asociación y lo frecuentes que son deberían ser preguntados a todos los pacientes con EP sobretodo en fases avanzadas donde son mas prevalentes e invalidantes. Podría haber relación entre el diagnóstico y el tratamiento de la depresión e incluso del estreñimiento para la posterior progresión a estadios avanzados o demencia por lo que especialmente deberían ser tratados en caso de presentarse mejorando así la calidad de vida de los pacientes y cuidadores.

Este estudio pone de manifiesto que 4 de los TNM más frecuentes están infradiagnósticas e infratratadas siendo importantes de cara a la asociación de al menos 3 de ellos y la repercusión que tienen de cara a la progresión de la EP y a la calidad de vida de los pacientes/cuidadores proponiéndose que se llevaran a cabo campañas informativas de los mismos en todos los ámbitos, desde las familias hasta el especialista en neurología pasando por pacientes, asociaciones y médicos de atención primaria.

Este estudio ha determinado el infradiagnóstico de estos 4 TNM y ha comprobado la alta prevalencia que existe de los cuatro síntomas en los pacientes preguntados, así como la interrelación existente entre las alteraciones del sueño, la depresión y la fatiga de modo que la existencia de cualquiera de ellos hace mucho más probable la coexistencia incluso de los otros dos. Sin embargo no se ha encontrado ningún tipo de relación entre el estreñimiento y los otros 3 síntomas lo que parece indicar que es un síntoma independiente no asociado a los demás.

4. Diseñar un protocolo de registro y evaluación para la EP

La elaboración y difusión de un programa informático que utilice las últimas tecnologías disponibles para la detección y tratamiento de la mayoría de los TNM de la EP sería una herramienta que no solo ayudaría a dar a conocer que los TNM de la EP son importantes e invalidantes sino que además ayudarían de forma rápida a su diagnóstico mejorando la calidad de vida del pacientes y cuidadores e incluso modificando la progresión de la EP retrasando la aparición de demencia y de muerte precoz.

El Ipad® o *tablets* en general son una herramienta de última generación tecnológica que, estando disponibles para el médico en el ámbito de la salud, da lugar a que muchos programas o Apps estén disponibles e incluso favorezcan la realización de seguimiento y estudios, en este caso, de los TNM en la EP. Para ello se ha optado por la realización de un programa con el sistema IOS® de Apple® para plataforma Ipad llamado “TNM®”. La App permite evaluar todos los TNM de la EP, guardarlos en una base de datos personal para seguimiento del paciente y realización de estudios y además permite enviar por email los TNM que presenta el paciente incluso a su médico de Atención Primaria u otros profesionales o familiares para su conocimiento, tratamiento y seguimiento. La aplicación en formato Ipad® permite una pantalla de 7” facilitando la realización de la recogida de datos incluso al paciente y familiar. En el futuro esta planteado realizarse en sistema Android® para poder ser utilizado en otras plataformas. La elección de una plataforma informática de estas características en lugar de un soporte en papel es por la capacidad de divulgar y almacenar la información así como la facilidad para realizar estudios protocolizados y ordenados de los TNM en varios ámbitos pero si no fuera posible utilizar dichos medios, sería muy recomendable que en las consultas de Atención Primaria, neurología e incluso en las asociaciones de pacientes se incluyeran los test de detección más frecuentes para detectar los TNM como son el NMSS y el NMSQuest.

PROPUESTA DE MEJORA

7. PROPUESTA DE MEJORA

Programa TNM®

El programa o App (del inglés *application*) TNM® (abreviatura de **T**rastornos **N**o **M**otores) esta diseñado para tabletas tipo iPad® basado en funcionamiento del sistema IOS® 8.0 de Apple©. El sistema de programación IOS® se fundamenta en el lenguaje de programación Objective-C (aunque actualmente también están utilizando el nuevo lenguaje de programación Swift). Como plataforma de diseño se ha utilizado el programa *Xcode*® versión 6.3.2 instalado en un ordenador iMac con el sistema OS X Yosemite versión 10.10.4 (**figura 135**).

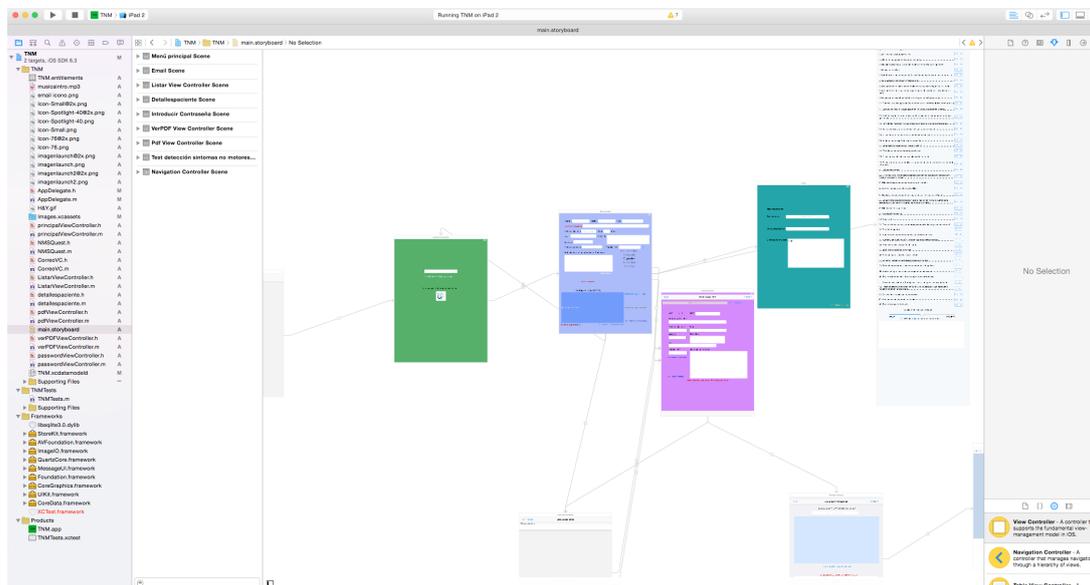


Figura 135: Imagen del diseño de la App en el programa *Xcode*® de Apple©.

Al entrar en la interfaz de la App se solicita: i) la contraseña “nonmotor” para poder acceder al programa; y ii) un email a donde se pueden enviar dudas y preguntas sobre la App (**figura 136**).

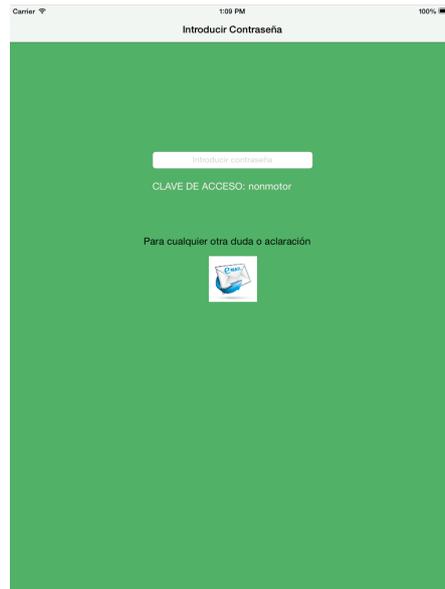


Figura 136: Acceso a la App con contraseña.

Una vez en la pantalla principal se inicia la entrada de los datos personales mas relevantes del paciente así como por defecto la fecha actual. También se anota el estadio de la EP que presenta el paciente así como el tratamiento que está tomando. Será la pantalla principal donde quedarán registrados los síntomas no motores recogidos posteriormente (**figura 137**).

Figura 137: Interfaz principal de la App donde se registran los datos del paciente.

Desde la pantalla principal se accede al cuestionario de síntomas no motores del paciente situado en la parte superior derecha de la misma bajo el nombre “Iniciar cuestionario”. Una vez se ha accedido al cuestionario, el paciente, familiar o médico pulsa en “SI” si presenta el síntoma preguntado (ya que por defecto aparece que no lo presenta). El cuestionario consta de 45 preguntas relacionadas con todos los TNM de la EP. Al final del cuestionario, una barra permite cuantificar (es una medida subjetiva) la fatiga que presenta el paciente en una escala de 1 a 100% (figura 138).

The screenshot displays a questionnaire titled 'Test detección síntomas no motores'. It contains 45 numbered items, each with a 'NO' button and a 'SI' button. The items cover various symptoms such as 'Se le cae la saliva durante el día', 'Alteración percepción de sabores u olores', 'Dificultad para tragar la comida', 'Sueños intensos', 'Somnolencia', 'Inestabilidad al caminar', 'Sensación de mareo', 'Caídas frecuentes', 'Dificultad para mantenerse despierto/a', 'Dificultad para mantenerse dormido', 'Sueños vívidos o pesadillas', 'Hablar o se mueve durante el sueño', 'Sensaciones desagradables en las piernas', 'Hinchazón en las piernas', 'Sudoración excesiva', 'Visión doble', 'Cree que le pasan cosas que otras personas le dicen que no son verdad', 'Pérdida de apetito', 'Aumento de apetito', 'Aumento de la secreción grasa en la piel', 'Descenso de la secreción de sudor', 'Está más irritable de lo normal', 'Presenta agresividad física y/o verbal', 'Aumento llamativo del interés por el juego de azar', 'Roba objetos compulsivamente aunque no le haga falta', and 'Realiza compras extrañas o de objetos no necesarios'. At the bottom right, there is a progress bar for 'Intensidad del cansancio/fatiga' with a value of 65.19, a 'NADA' label on the left, a 'MÁXIMA' label on the right, and a button labeled 'VER síntomas no motores encontrados'. The date '31 May, 2015' and 'Intolerancia al frío. Intensidad de fatiga: 65.19' are also visible.

Figura 138: Cuestionario de preguntas sobre TNM realizados al paciente. Al final se representa una barra para cuantificar la fatiga.

Una vez contestadas todas las preguntas se puede volver a la pantalla principal donde aparecerán los probables TNM que presenta el paciente. Desde la pantalla principal se puede agregar el paciente a la base de datos. Ésta permanece única y exclusivamente en el Ipad® que estemos utilizando (figura 139).

The screenshot shows a 'Detalles paciente' form. At the top, there are 'Atrás' and 'Guardar' buttons. Below is a search bar for 'Nombre Apellidos' with a 'Buscar pacientes' button. The form contains several input fields: 'NHC:' with 'NSS' next to it, 'Nombre y Apellidos', 'Fecha nacimiento' with 'Edad' next to it, 'Teléfono' with 'Dirección' next to it, and 'Email'. Below these is a section for 'Estado H&Y' and 'Síntomas no motores'. At the bottom, there is a link 'VER Lista de pacientes', a button 'Ir a Menú Principal', and a link 'Gestionar documentos en PDF y Base de Datos'.

Figura 139: Detalles del paciente que estamos analizando y opción guardar en la base de datos.

Búsqueda de pacientes: Existe una opción que permite buscar pacientes ya almacenados en la base de datos para su consulta o modificación posterior (**figura 140**).

Carrier 6:20 PM 100%

Atrás Detalles paciente Guardar

Sebastian Martin Balbuena [Buscar paciente](#)

1 pacientes encontrados

NHC: NSS: 111

Nombre y Apellidos: Sebastian Martin Balbuena

Fecha nacimiento: Edad: 38

Teléfono: 111233445 Dirección:

Email:

Estadio H&Y: Estadio 1.5

Sintomas no motores: 31 May, 2015 Vómitos/nauseas. Incontinencia fecal. Urgencia miccional. Dermatitis seborreica. Hipohidrosis. Intensidad de fatiga: 72.74/100

[VER Lista de pacientes](#)

[Ir a Menú Principal](#)

[Gestionar documentos en PDF y Base de Datos](#)

Figura 140: Opción búsqueda del paciente almacenado en la base de datos.

El programa permite crear un archivo con extensión .pdf para poder enviarlo por email recomendándose que se ponga el nombre del paciente con sus iniciales para la protección de datos del mismo (o una clave) y la fecha para guardar todas las visitas (**figura 141**). La App también permite enviar por email a uno o varios destinatarios los datos del paciente que estamos analizando en este momento sin haber sido guardado en la base de datos ni haber sido transformado en pdf (**figura 142**).

Figura 141: Ventana de la app que permite guardar los datos del paciente en formato con extensión pdf y asignarle nombre al mismo.

Figura 142: Los datos obtenidos recientemente del paciente sin ser guardados en la base de datos pueden ser enviados por email a uno o varios destinatarios.

Los datos de los pacientes que han sido guardados en la base de datos del Ipad® (en pdf) también pueden ser consultados posteriormente. Si fuera preciso compartir los datos con otros colegas o con la familia (con consentimiento del paciente) sus datos pueden ser enviados por email. Los datos pueden ser guardados con la fecha de creación para poder comparar en diferentes tiempos el cambio en el

diagnóstico de los TNM de un mismo paciente e incluso se puede enviar toda la base de datos por email para manejo de datos, cambio de formato a tabla Excel para realizar estudios...(figura 143).

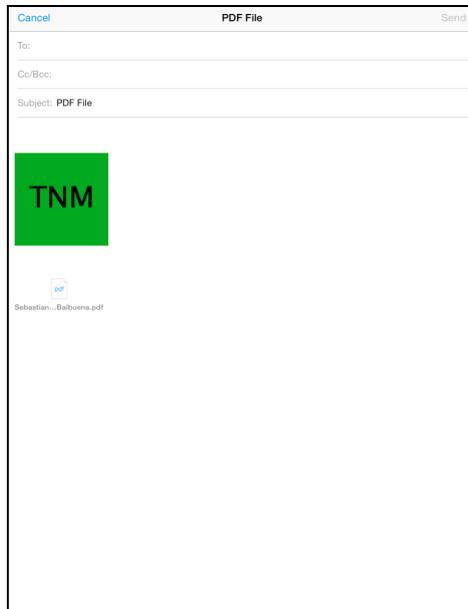


Figura 143: Envío de archivos pdf creador por la app a diferentes direcciones email.

Acceso: existe una opción que permite acceder a todos y cada uno de los pacientes de la base de datos por orden de creación para poder ser consultados o modificados sus datos desde la mismo pantalla (figura 144).



Figura144: Lista de todos los pacientes que estar archivados en la base de datos de la App (exclusivamente en un Ipad®).

El programa se ha diseñado con el fin de detectar y tratar los TNM de los pacientes con EP y poder analizar a posteriori los datos y objetivar los cambios a lo largo del seguimiento y mejorar las pautas de tratamiento. El programa es gratuito y puede ser instalado en cualquier iPad® desde la página de la AppStore escribiendo el nombre “TNM” en el buscador. Tendrán acceso los propios pacientes, los familiares, las asociaciones de pacientes y los médicos. La detección de los TNM puede hacerse desde el domicilio o en las asociaciones de pacientes con EP para ser enviados por email a su médico de Atención Primaria o al neurólogo.

La utilización de la app TNM® puede suponer un incremento del diagnóstico de los TNM en los pacientes con EP, mejorando su tratamiento y por tanto su calidad de vida.

CONCLUSIONES

8. CONCLUSIONES

1. Los trastornos no motores de la enfermedad de Parkinson son poco preguntados en las consultas de neurología. Aproximadamente al 80% de los no se les pregunta por fatiga, e incluso otros síntomas más habituales, como el estreñimiento, tampoco son preguntados a aproximadamente el 75% de los pacientes con enfermedad de Parkinson.

2. Los trastornos no motores son muy prevalentes en los pacientes con enfermedad de Parkinson. En nuestro estudio, en la región de Murcia, el 74.53% de los pacientes tuvieron alteraciones del sueño, 71.43% tuvieron depresión, 66.67% tuvieron fatiga y el 50% tuvieron estreñimiento en algún momento de la evolución de la enfermedad.

3. Se ha demostrado que el 80.77% de los pacientes con fatiga, el 75.64% con estreñimiento, el 37.18% con depresión y el 32.05% con alteraciones del sueño no son diagnosticados. Esta falta de diagnóstico, y por tanto, falta de tratamiento, repercute en su calidad de vida.

4. Los pacientes con alteraciones del sueño tienen significativamente más depresión y más fatiga que los pacientes sin alteraciones del sueño: 81.36% de los pacientes con alteraciones del sueño sufren depresión y el 75% fatiga.

5. Los pacientes con depresión tienen significativamente más alteraciones del sueño y más fatiga que los pacientes sin depresión: 81.36% de los pacientes con depresión refieren alteraciones del sueño y el 81.25% fatiga.

6. Los pacientes con fatiga padecen significativamente más alteraciones del sueño y depresión que los pacientes sin fatiga: 85.71% de los pacientes con fatiga tienen alteraciones del sueño y el 76.47% depresión.

7. Se ha demostrado correlación significativamente positiva entre los 3 síntomas (fatiga, depresión y alteraciones del sueño): a) 90% de los pacientes que presentaban 2 de los trastornos no motores tuvieron un tercer trastorno no motor; b) 75% de los pacientes con fatiga presentan alteraciones del sueño y depresión; c) 69.23% de los pacientes con depresión presentan alteraciones del sueño y fatiga; y d) no se ha evidenciado correlación del estreñimiento con el resto de trastornos no motores estudiados (el estreñimiento sería independiente y no condicionaría la aparición de ninguno de los otros 3 síntomas no motores más prevalentes).

8. La elaboración de un programa informático de acceso universal y gratuito que utilice las últimas tecnologías disponibles como nuestra propuesta de mejora de detección de trastornos no motores para Ipad® mejoraría el diagnóstico de los trastornos no motores de la enfermedad de Parkinson y, por tanto, el tratamiento y la calidad de vida de los pacientes y de sus cuidadores.

BIBLIOGRAFÍA

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Aarsland D, Marsh L, Schrag A. Neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2009;24, 2175–2186.
2. Aarsland D, Perry R, Brown A, Larsen JP, Ballard C. Neuropathology of dementia in Parkinson's disease: a prospective, community-based study. *Ann Neurol* 2005; 58: 773-6.
3. Abbott RD, Ross GW, White LR, Tanner CM, Masaki KH, Nelson JS, Curb JD, Petrovitch H. Excessive daytime sleepiness and subsequent development of Parkinson disease. *Neurology* 2005;65:1442-6.
4. Abe K, Takanashi M, Yanagihara T. Fatigue in patients with Parkinson's disease. *Behav Neurol.* 2000;12(3):103-6.
5. Abudi S, Bar-Tal Y, Ziv L, Fish M. Parkinson`disease symptoms-patient`s perceptions. *J Adv Nurs* 1997; 25: 54-59.
6. Adler CH, Caviness JN, Lind M, Tiede J. Randomized trial of modafinil for treating subjective daytime sleepiness in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003; 18: 287-93.
7. Agachan F, Chen T, Pfeifer J, Reissman P, Wexner SD. A constipation scoring system to simplify evaluation and management of constipated patients. *Dis Colon Rectum.* 1996 Jun;39(6):681-5.
8. Alonso J, Anto JM, Moreno C. Spanish version of the Nottingham Health Profile: translation and preliminary validity. *Am J Public Health.* 1990 Jun;80(6):704-8.
9. Alonso J, Prieto L, Antó JM. The Spanish version of the SF-36 Health Survey (the SF-36 health questionnaire): an instrument for measuring clinical results. *Med Clin (Barc).* 1995 May 27;104(20):771-6.
10. Alves G, Wentzel-Larsen T, Larsen JP. Is fatigue an independent and persistent symptom in patients with Parkinson disease? *Neurology.* 2004 Nov 23;63(10):1908-11.
11. Amato MP, Portaccio E. Management options in multiple sclerosis-associated fatigue. *Expert Opin Pharmacother.* 2012 Feb;13(2):207-16.
12. Andersen J, Aabro E, Gulmann N, Hjelmsted A, Pedersen HE. Anti-depressive treatment in Parkinson's disease. A controlled trial of the effect of nortriptyline in patients with Parkinson's disease treated with L-dopa. *Acta Neurologica Scandinavica* 1980;62(4):210-219.
13. Arbus C, Cochen V. Sleep changes with aging. *Psychol Neuropsychiatr Vieil.* 2010 Mar;8(1):7-14.
14. Argandoña-Palacios L, Perona-Moratalla AB, Hernández-Fernández F, Díaz-Maroto I, García-Muñozguren S. Trastornos no motores de la enfermedad de Parkinson: introducción y generalidades. *Rev Neurol.* 2010 Feb 8;50 Suppl 2:S1-5.
15. Arnulf I. Excessive daytime sleepiness in parkinsonism. *Sleep Med Rev* 2005; 9:185-200.
16. Arnulf I. REM sleep behavior disorder: Motor manifestations and pathophysiology. *Mov Disord.* 2012 May;27(6):677-89.
17. Arnulf I, Bonnet AM, Damier P, Bejjani BP, Seilhean D, Derenne JP, Agid Y. Hallucinations, REM sleep and Parkinson's disease. *Neurology* 2000; 55: 281-8.
18. Arnulf I, Konofal E, Merino-Andreu M, Houeto JL, Mesnage V, Welter ML, Lacomblez L, Golmard JL, Derenne JP, Agid Y. Parkinson's disease and sleepiness. *Neurology* 2002; 58: 1019-24.
19. Arnulf I, Leu-Semenescu S. Sleepiness in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2009 Dec;15 Suppl 3:S101-4.

20. Arnulf I, Nielsen J, Lohmann E, Schiefer J, Wild E, Jennum P, Konofal E, Walker M, Oudiette D, Tabrizi S, Durr A. Rapid eye movement sleep disturbances in Huntington disease. *Arch Neurol* 2008;68:482-8.
21. Arnulf I, Smaranda L, Delphine O. Abnormal sleep and sleepiness in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol* 2008; 21: 472-7.
22. Ashraf W, Pfeiffer RF, Park F, Lof J, Quigley EM. Constipation in Parkinson's disease: objective assessment and response to psyllium. *Mov Disord* 1997; 112: 946-951.
23. Assogna F, Cravello L, Caltagirone C, Spalletta G. Anhedonia in Parkinson's disease: a systematic review of the literature. *Mov Disord*. 2011 Aug 15;26(10):1825-34.
24. Astarloa R, Mena MA, Sánchez V, de la Vega L, de Yébenes JG. Clinical and pharmacokinetic effects of diet rich in insoluble fibre on Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1992; 15: 375-80.
25. Aurora RN, Zak RS, Maganti RK, Auerbach SH, Casey KR, Chowdhuri S, Karippot A, Ramar K, Kristo DA, Morgenthaler TI; Standards of Practice Committee; American Academy of Sleep Medicine. Best practice guide for the treatment of REM sleep behavior disorder (RBD). *J Clin Sleep Med*. 2010 Feb 15;6(1):85-95.
26. Badia X, Muriel C, Gracia A, Núñez-Olarte JM, Perulero N, Gálvez R, Carulla J, Cleeland CS; Grupo Vesbpi. Validation of the Spanish version of the Brief Pain Inventory in patients with oncological pain. *Med Clin (Barc)*. 2003 Jan 25;120(2):52-9.
27. Badia X, Roset M, Montserrat S, Herdman M, Segura A. The Spanish version of EuroQol: a description and its applications. *European Quality of Life scale*. *Med Clin (Barc)*. 1999;112 Suppl 1:79-85.
28. Barone P, Antonini A, Colosimo C, Marconi R, Morgante L, Avarello TP, Bottacchi E, Cannas A, Ceravolo G, Ceravolo R, Cicarelli G, Gaglio RM, Giglia RM, Iemolo F, Manfredi M, Meco G, Nicoletti A, Pederzoli M, Petrone A, Pisani A, Pontieri FE, Quatrate R, Ramat S, Scala R, Volpe G, Zappulla S, Bentivoglio AR, Stocchi F, Trianni G, Dotto PD; PRIAMO study group. The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009 Aug 15;24(11):1641-9.
29. Barone P, Poewe W, Albrecht S, Debievre C, Massey D, Rascol O, Tolosa E, Weintraub D. Pramipexole for the Treatment of Depressive Symptoms in Patients with Parkinson's Disease: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Lancet Neurology*. 2010;9:573-580.
30. Basta M, Schiza S, Mauridis M, Lydakis CH, Plaitakis A, Milic EJ. Sleep breathing disorders in patients with idiopathic Parkinson's disease. *Respir Med* 2003; 97: 1151-7.
31. Beck AT, Steer RA (1991). "Relationship between the Beck Anxiety Inventory and the Hamilton Anxiety Rating Scale with anxious outpatients". *Journal of Anxiety Disorders* 5: 213-223.
32. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961 Jun;4:561-71.
33. Beiske AG, Loge JH, Hjermstad MJ, Svensson E. Fatigue in Parkinson's disease: prevalence and associated factors. *Mov Disord*. 2010 Oct 30;25(14):2456-60.
34. Bell C, Shaw A. Reprint of the "Idea of a New Anatomy of the Brain," with Letters, &c. *J Anat Physiol*. 1868 Nov; 3(Pt 1):147-82.
35. Benetó A. Sleep disorders in the elderly. *Epidemiology*. *Rev Neurol*. 2000 Mar 16-31;30(6):581-6
36. Berardelli A, Conte A, Fabbrini G, Bologna M, Latorre A, Rocchi L, Suppa A. Pathophysiology of pain and fatigue in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012 Jan;18 Suppl 1:S226-8.
37. Berger K, Luedemann J, Trenkwalder C, John U, Kessler C. Sex and the risk of restless legs syndrome in the general population. *Arch Intern Med*. 2004 Jan 26;164(2):196-202.

38. Bergner M, Bobbitt RA, Pollard WE, Martin DP, Gilson BS. The sickness impact profile: validation of a health status measure. *Med Care*. 1976 Jan;14(1):57-67.
39. Berrios GE. The history of mental symptoms. Cambridge: Cambridge University Press; 1996.
40. Blocq P, Marinesco G. Sur un cas de tremblement parkinsonien hemiplegique symptomatique d'une tumeur du pedoncle cerebral. *Comptes Rendus Hebd Seances Memories Soc Biol*, 1893;5:105-111.
41. Blonder LX, Slevin JT. Emotional dysfunction in Parkinson's disease. *Behav Neurol*. 2011;24(3):201-17.
42. Borek LL, Kohn R, Friedman JH. Mood and sleep in Parkinson's disease. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 958-63.
43. Braak H, de Vos RA, Bohl J, Del Tredici K. Gastric alpha-synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Auerbach's plexures in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology. *Neurosci Lett* 2006: 396:67-72.
44. Braak H, Del Tredici K, Bratzke H, Hamm-Clement J, Sandmann-Keil D, Rüb U. Staging of the intracerebral inclusion body pathology associated with idiopathic Parkinson's disease (preclinical and clinical stages). *J Neurol*. 2002 Oct;249 Suppl 3:III/1-5.
45. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003;24: 197-211.
46. Braak H, Sastre M, Bohl JR, de Vos RA, Del Tredici K. Parkinson's disease: lesions in dorsal horn layer I, involvement of parasympathetic and sympathetic pre and postganglionic neurons. *Acta neuropathol (Berl)* 2007; 113: 421-9.
47. Brandstaedter D, Spieker S, Ulm G, Siebert U, Eichhorn TE, Krieg JC, Oertel WH, Eggert K. Development and evaluation of the Parkinson Psychosis Questionnaire A screening-instrument for the early diagnosis of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *J Neurol*. 2005 Sep;252(9):1060-6.
48. Brazier JE, Harper R, Jones NM, O'Cathain A, Thomas KJ, Usherwood T, Westlake L. Validating the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care. *BMJ*. 1992 Jul 18;305(6846):160-4.
49. Brodsky MA, Goldbold J, Roth T, Olanow CW. Sleepiness in Parkinson's disease: a controlled study. *Mov Disord* 2003; 18: 668-72.
50. Brown RG, Dittner A, Findley L, Wessely SC. The Par et alkinson fatigue scale. *Parkinsonism Relat Disord*. 2005 Jan;11(1):49-55.
51. Bushnell DM, Martin ML. Quality of life and Parkinson's disease: translation and validation of the US Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39). *Qual Life Res*. 1999 Jun;8(4):345-50.-Buysse DJ, Reynolds CF 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res*. 1989 May;28(2):193-213.
52. Byrne KG, Pfeiffer R, Quigley EM. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease: a report of clinical experience at a single center. *J Clin Gastroenterol* 1994; 19: 11-6.
53. Caap-Ahlgren M, Dehlin O. Insomnia and depressive symptoms in patients with Parkinson's disease. Relationship to health-related quality of life. An interview study of patients living at home. *Arch Gerontol Geriatr* 2001; 32: 23-33.
54. Cadeddu F, Bentivoglio AR, Brandara F, Marniga G, Brisinda G, Maria G. Outlet-type constipation in Parkinson's disease: result of botulinum toxin treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 997, 1003.
55. Calne S, Schulzer M, Mak E, Guyette C, Rohs G, Hatchard S, Murphy D, Hodder J, Gagnon C, Weatherby S, Beaudet L, Duff J, Pegler S. Validating a quality of life rating scale for idiopathic parkinsonism: Parkinson's Impact Scale (PIMS). *Parkinsonism Relat Disord*. 1996 Apr;2(2):55-61.

56. Carlsson A, Lindqvist M, Magnusson T. 3,4-Dihydroxyphenilalanine and 5-Hydroxytryptophan as reserpine antagonists. *Nature*, 1957;180:1200.
57. Carod-Artal FJ, González-Gutiérrez JL, Egido-Herrero JA, Varela de Seijas E. The psychometric properties of the Spanish version of the stroke-adapted 30-item Sickness Impact Profile (SIP30-AI)]. *Rev Neurol*. 2007 Dec 1-15;45(11):647-54.
58. Carod-Artal FJ, Martínez Martín P. Impacto de los trastornos no motores en la calidad de vida del paciente con enfermedad de Parkinson. En: Trastornos no motores de la enfermedad de Parkinson, Martínez-Martin P, Sánchez Andrés JV editores. Viguera Editores SL. Barcelona 2009: 227-245.
59. Carod-Artal FJ, Vargas AP, Martinez-Martin P. Determinants of quality of life in Brazilian patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22: 1408-15.
60. Carod-Artal FJ, Ziomkowski S, Mourão Mesquita H, Martínez-Martin P. Anxiety and depression: main determinants of health-related quality of life in Brazilian patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2008; 14: 187-92.
61. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Quality of life as a new public health measure--Behavioral Risk Factor Surveillance System, 1993. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1994 May 27;43(20):375-80.
62. Cernosino MG, Benarroch EE. Neural control of the gastrointestinal tract: implications for Parkinson disease. *Mov Disord* 2008; 23: 1065-75.
63. Chalder T, Berelowitz G, Pawlikowska T, Watts L, Wessely S, Wright D, Wallace EP. Development of a fatigue scale. *J Psychosom Res*. 1993;37(2):147-53.
64. Chapman LJ, Chapman JP, Raulin ML. Scales for physical and social anhedonia. *J Abnorm Psychol* 1976;85:374-382.
65. Charcot JM. On Parkinson's disease. In *Lectures on diseases of the nervous system delivered at the Salpêtrière* (transl. Sigerson G), New Sydenham Society, London. 1877. pp. 129-156.
66. Chaudhuri A, Behan PO. Fatigue and basal ganglia. *J Neurol Sci*. 2000 Oct 1;179(S 1-2):34-42.
67. Chaudhuri KR, Martinez-Martin P. Quantitation of non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2008 Sep;15 Suppl 2:2-7.
68. Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Brown RG, Sethi K, Stocchi F, Odin P, Ondo W, Abe K, Macphee G, Macmahon D, Barone P, Rabey M, Forbes A, Breen K, Tluk S, Naidu Y, Olanow W, Williams AJ, Thomas S, Rye D, Tsuboi Y, Hand A, Schapira AH. The metric properties of a novel non-motor symptoms scale for Parkinson's disease: results from an international pilot study. *Mov Disord* 2007; 22:1901-11.
69. Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Schapira AH, Stocchi F, Sethi K, Odin P, Brown RG, Koller W, Barone P, MacPhee G, Kelly L, Rabey M, MacMahon D, Thomas S, Ondo W, Rye D, Forbes A, Tluk S, Dhawan V, Bowron A, Williams AJ, Olanow CW. International multicenter pilot study of the first comprehensive self-completed Nonmotor Symptoms Questionnaire for Parkinson's disease: the NMSQuest study. *Mov Disord* 2006; 21: 916-23.
70. Chaudhuri KR, Pal S, DiMarco A, Whately-Smith C, Bridgman K, Mathew R, Pezzela FR, Forbes A, Högl B, Trenkwalder C. The Parkinson's disease sleep scale: a new instrument for assessing sleep and nocturnal disability in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 629-35.
71. Chaudhuri KR, Prieto-Jurcynska C, Naidu Y, Mitra T, Frades-Payo B, Tluk S, Ruessmann A, Odin P, Macphee G, Stocchi F, Ondo W, Sethi K, Schapira AH, Martinez Castrillo JC, Martinez-Martin P. The nondeclaration of nonmotor symptoms of Parkinson's disease to health care professionals: an international study using the nonmotor symptoms questionnaire. *Mov Disord*. 2010 Apr 30;25(6):704-9.
72. Chaudhuri KR, Schapira AHV. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurol* 2009; 8: 464-74.

73. Chen P, Kales HC, Weintraub D, Blow FC, Jiang L, Mellow AM. Antidepressant treatment of veterans with Parkinson's disease and depression: analysis of a national sample. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2007 Sep;20(3):161-5.
74. Chen W, Xu ZM, Wang G, Chen SD. Non-motor symptoms of Parkinson's disease in China: a review of the literature. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012 Jun;18(5):446-52.
75. Chernoloz O, El Mansari M, Blier P. Sustained Administration of Pramipexole Modifies the Spontaneous Firing of Dopamine, Norepinephrine, and Serotonin Neurons in the Rat Brain. *Neuropsychopharmacology*. 2009;34:651-661.
76. Chou KL, Persad CC, Patil PG. Change in fatigue after bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012 Feb 14.
77. Clarke CE, Zobkiw RM, Gullaksen E. Quality of life and care in Parkinson's disease. *Br J Clin Pract*. 1995 Nov-Dec;49(6):288-93.
78. Cleeland CS, Ryan KM. Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. *Ann Acad Med Singapore*. 1994 Mar;23(2):129-38.
79. Cochen De Cock V, Abouda M, Leu S, Oudiette D, Roze E, Vidailhet M, Similowski T, Arnulf I. Is obstructive sleep apnea a problem in Parkinson's disease? *Sleep Med*. 2010 Mar;11(3):247-52.
80. Colosimo C, Hughes AJ, Kilford L, Lees AJ. Lewy body cortical involvement may not always predict dementia in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 852-6.
81. Comella CL. Sleep disorders in Parkinson's disease: an overview. *Mov Disord* 2007; 22 (Suppl 17): S367-73.
82. Compta Y, Santamaria J, Ratti L, Tolosa E, Iranzo A, Muñoz E, Valdeoriola F, Casamitjana R, Ríos J, Martí MJ. Cerebrospinal hypocretin, daytime sleepiness and sleep architecture in Parkinson's disease dementia. *Brain*. 2009 Dec;132(Pt 12):3308-17.
83. Corazzari E, Badiali D, Habib FI, Reboa G, Pitto G, Mazzacca G, Sabbatini F, Galeazzi R, Cilluffo T, Vantini I, Bardelli E, Baldi F. Small volumen isosmotic polyethylene glicol electrolyte balanced solution (PMF-100) in treatment of chronic nonorganic constipation. *Dig Dis Sci* 1996;41: 1636-1642.
84. Cotzias G, Van Woert MH, Schiffer LM. Aromatic amino acids and modification of parkinsonism. *N Engl J Med* 1967;276:374-9.
85. Coyne KS, Matza LS, Thompson CL. The responsiveness of the Overactive Bladder Questionnaire (OAB-q). *Qual Life Res*. 2005 Apr;14(3):849-55.
86. Crosiers D, Pickut B, Theuns J, Deyn PP, Van Broeckhoven C, Martinez-Martin P, Chaudhuri KR, Cras P. Non-motor symptoms in a Flanders-Belgian population of 215 Parkinson's disease patients as assessed by the Non-Motor Symptoms Questionnaire. *Am J Neurodegener Dis*. 2012;1(2):160-7.
87. Cummings JL, 1992. Depression and Parkinson's disease: a review. *Am. J. Psychiatry* 149, 443-454.
88. Cummings JL. The Neuropsychiatric Inventory: assessing psychopathology in dementia patients. *Neurology*. 1997 May;48(5 Suppl 6):S10-6.
89. Cummings JL, Masterman DL. Depression in patients with Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1999;14:711-8.
90. Dalrymple-Alford JC, MacAskill MR, Nakas CT, Livingston L, Graham C, Crucian GP, Melzer TR, Kirwan J, Keenan R, Wells S, Porter RJ, Watts R, Anderson TJ. The MoCA: well-suited screen for cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology*. 2010 Nov 9;75(19):1717-25.
91. Davis JM, Bailey SP. Possible mechanisms of central nervous system fatigue during exercise. *Med Sci Sports Exerc*. 1997 Jan;29(1):45-57.

92. De Berardis D, Fornaro M, Serroni N, Olivieri L, Marini S, Moschetta FS, Srinivasan V, Assetta M, Valchera A, Salone A, Martinotti G, Onofri M, Di Giannantonio M. Agomelatine treatment of major depressive disorder in Parkinson's disease: a case series. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2013 Fall;25(4):343-5.
93. De Boer AG, Wijker W, Speelman JD, de Haes JC. Quality of life in patients with Parkinson's disease: development of a questionnaire. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996 Jul;61(1):70-4.
94. Del Sorbo F, Albanese A. Clinical management of pain and fatigue in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012 Jan;18 Suppl 1:S233-6.
95. Devos D, Dujardin K, Poirot I, Moreau C, Cottencin O, Thomas P, Destee A, Bordet R, Defebvre L. Comparison of Desipramine and Citalopram Treatments for Depression in Parkinson's Disease: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. *Movement Disorders*. 2008;23:850-857.
96. Diederich NJ, Vaillant M, Mancuso G, Lyen P, Tiete J. Progressive sleep 'destructuring' in Parkinson's disease. A polysomnographic study in 46 patients. *Sleep Med* 2005;6:313-8.
97. Dissanayaka NN, Sellbach A, Silburn PA, O'Sullivan JD, Marsh R, Mellick GD. Factors associated with depression in Parkinson's disease. *J Affect Disord*. 2011 Jul;132(1-2):82-8.
98. Donoyama N, Ohkoshi N. Effects of traditional Japanese massage therapy on various symptoms in patients with Parkinson's disease: a case-series study. *J Altern Complement Med*. 2012 Mar;18(3):294-9.
99. Dowding CH, Shenton CL, Salek SS. A review of the health-related quality of life and economic impact of Parkinson's disease. *Drugs Aging*. 2006;23(9):693-721.
100. Dowling GA, Mastick J, Colling E, Carter JH, Singer CM, Aminoff MJ. Melatonin for sleep disturbances in Parkinson's disease. *Sleep Med* 2005; 6: 459-66.
101. Downie WW, Leatham PA, Rhind VM, Wright V, Branco JA, Anderson JA. Studies with pain rating scales. *Ann Rheum Dis*. 1978 Aug;37(4):378-81.
102. Drijgers RL, Dujardin K, Reijnders JS, Defebvre L, Leentjens AF. Validation of diagnostic criteria for apathy in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2010 Dec;16(10):656-60.
103. Dubayova T, Nagyova I, Havlikova E, Rosenberger J, Gdovinova Z, Middel B, van Dijk JP, Groothoff JW. The association of type D personality with quality of life in patients with Parkinson's disease. *Aging Ment Health*. 2009 Nov;13(6):905-12.
104. Edinger L. *The Anatomy of the Central Nervous System of Man and of Vertebrates in General: Tr. From the 5th German Ed. By Winfield S. Hall [and Others] (1899).*
105. Edwards LL, Quigley EM, Pfeiffer RF. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease: frequency and pathophysiology. *Neurology*. 1992 Apr;42(4):726-32.
106. Ehringer H, Hornykiewicz O. Distribution of noradrenaline and dopamine (3-hydroxytyramine) in the human brain and their behavior in diseases of the extrapyramidal system]. *Klin Wochenschr*. 1960 Dec 15;38:1236-9.
107. Eichhorn TE, Oertel WH. Macrogol 3350/electrolyte improves constipation in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Mov disord* 2001; 16: 1176-1177.
108. Elbers RG, Rietberg MB, van Wegen EE, Verhoef J, Kramer SF, Terwee CB, Kwakkel G. Self-report fatigue questionnaires in multiple sclerosis, Parkinson's disease and stroke: a systematic review of measurement properties. *Qual Life Res*. 2012 Aug;21(6):925-44.
109. Elbers RG, van Wegen EE, Verhoef J, Kwakkel G. Reliability and structural validity of the Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) in patients with idiopathic Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012 Jun;18(5):532-6.
110. Emser W, Brenner M, Stober T, Schimrigk K. Changes in nocturnal sleep in Huntington's and Parkinson's disease. *J Neurol*. 1988 Jan;235(3):177-9.

111. Escobar-Córdoba E, Eslava-Schmalbach J, Validación colombiana del índice de calidad de sueño de Pittsburgh. *Rev Neurol* 2005;40:150-5
112. Evatt ML, Chaudhuri KR, Chou KL, Cubo E, Hinson V, Kompoliti K, Yang C, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins GT, Goetz CG. Dysautonomia rating scales in Parkinson's disease: sialorrhea, dysphagia, and constipation. Critique and recommendations to Movement Disorders Task Force on Rating Scales for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009; 15: 635-46.
113. Fabbrini G, Barbanti P, Aurilia C, Vanacore N, Pauletti C, Meco G. Excessive daytime sleepiness in de novo and treated Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002;17:1026-30.
114. Fahn S, Elton RL, UPDRS Development Committee. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: Fahn S, Marsden CD, Calne DB, Goldstein M, eds. *Recent Developments in Parkinson's Disease*. Florham Park, NJ: Macmillan; 1987:153-163.
115. Farlow M, Cummings J. A modern hypothesis: the distinct pathologies of demencia associated with Parkinson's disease versus Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disorders* 2008; 25: 301-8.
116. Feldmann A, Illes Z, Kosztolanyi P, Illes E, Mike A, Kover F, Balas I, Kovacs N, Nagy F. Morphometric changes of gray matter in Parkinson's disease with depression: a voxel-based morphometry study. *Mov Disord*. 2008 Jan;23(1):42-6.
117. Fenelon G, Mahieux F, Huon R, Ziegler M. Hallucinations in Parkinson's disease: prevalence, phenomenology, and risk factors. *Brain* 2000; 123: 733-45.
118. Fernandez Izquierdo S, Medrano Martinez V. Trastornos gastrointestinales en la enfermedad de Parkinson. En: *Retos clinicos y terapeuticos en la enfermedad de Parkinson. Aspectos no motores*. Carlos Leiva Santana editor. *ImPreGraf* 2006: 141-173.
119. Ferrer M, Vilagut G, Monasterio C, Montserrat JM, Mayos M, Alonso J. Medida del impacto de los trastornos del sueño: las versiones españolas del cuestionario de impacto funcional de sueño y de la escala de somnolencia de Epworth. *Med Clin (Barc)* 1999; 133:200-5.
120. Fisk JD, Doble SE. Construction and validation of a fatigue impact scale for daily administration (D-FIS). *Qual Life Res*. 2002 May;11(3):263-72.
121. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12: 189-98.
122. Forsaa EB, Larsen JP, Wentzel-Larsen T, Herlofson K, Alves G. Predictors and course of health-related quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008; 23:1420-7.
123. Frades B, Forjaz MJ, Martínez-Martín P. Situación actual del conocimiento sobre calidad de vida en la enfermedad de Parkinson: I. Instrumentos, estudios comparativos y tratamientos. *Rev Neurol* 2009; 49: 594-8.
124. Franssen M, Winward C, Collett J, Wade D, Dawes H. Interventions for fatigue in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*. 2014 Nov;29(13):1675-8.
125. Fresán A, Berlanga C. Traducción al español y validación de la Escala de Placer Snaith-Hamilton para Anhedonia (SHAPS). *Actas Esp Psiquiatr* 2013;41(4):226-31.
126. Friedberg G, Zoldan J, Weizman A, Melamed E. Parkinson Psychosis Rating Scale: a practical instrument for grading psychosis in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol*. 1998 Sep-Oct;21(5):280-4.- Friedman JH. Is fatigue in early Parkinson's disease a minor inconvenience or major distress? The answer is 'yes!' *Eur J Neurol*. 2012 Jul;19(7):931-2.
127. Friedman JH, Abrantes A, Sweet LH. Fatigue in Parkinson's disease. *Expert Opin Pharmacother*. 2011 Sep;12(13):1999-2007.
128. Friedman JH, Alves G, Hagell P, Marinus J, Marsh L, Martinez-Martin P, Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins G, Schrag A. Fatigue rating scales critique and recommendations by the Movement Disorders Society task force on rating scales for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2010 May 15;25(7):805-22.

129. Friedman JH, Brown RG, Comella C, Garber CE, Krupp LB, Lou JS, Marsh L, Nail L, Shulman L, Taylor CB; Working Group on Fatigue in Parkinson's Disease. Fatigue in Parkinson's disease: a review. *Mov Disord*. 2007 Feb 15;22(3):297-308.
130. Friedman JH, Friedman H. Fatigue in Parkinson's disease. *Neurology* 1993; 43: 2016-8.
131. Fronczek R, Overeem S, Lee SY, Hegeman IM, van Pelt J, van Duinen SG, Lammers GJ, Swaab DF. Hypocretin (orexin) loss in Parkinson's disease. *Brain* 2007; 130: 1577-85.
132. Fruncht S, Greene P, Fahn S. Sleep episodes in Parkinson's disease: a wake-up call. *Mov Disord* 2000; 15: 601-3.
133. Frucht S, Rogers JD, Greene PE, Gordon MF, Fahn S. Falling asleep at the wheel: motor vehicle mishaps in persons taking pramipexole and ropinirole. *Neurology*. 1999 Jun 10;52(9):1908-10.
134. Gagnon JF, Postuma RB, Mazza S, Doyon J, Montplaisir J. Rapid eye- movement sleep behaviour disorder and neurodegenerative diseases. *Lancet Neurol* 2006;5: 424-32.
135. Gaig C. Fisiopatología de los trastornos de sueño en la enfermedad de Parkinson. En: *Revista Española de Trastornos del movimiento*. Grupo de Estudio de Trastornos del Movimiento de la Sociedad Española de Neurología. López del Val LJ editor. Editorial Línea de Comunicación. Madrid, Volumen III, nº2, Junio 2011: 7-16.
136. Gaig C, Iranzo A, Molinuevo JL. El trastorno de conducta durante el sueño REM como primera manifestación de una enfermedad neurodegenerativa. *Neurología* 2010;25 (Congress Supplement): 111-2.
137. Gallagher DA, Goetz CG, Stebbins G, Lees AJ, Schrag A. Validation of the MDS-UPDRS Part I for nonmotor symptoms in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2012 Jan;27(1):79-83.
138. García-Borreguero D, Schwarz C. L-dopa induced excessive daytime sleepiness in PD: a placebo-controlled case with MSLT assessment. *Neurology* 2003; 61: 1008-10.
139. Gardner R Jr, Oliver-Muñoz S, Fisher L, Empting L. Mattis Dementia Rating Scale: internal reliability study using a diffusely impaired population. *J Clin Neuropsychol*. 1981 Oct;3(3):271-5.
140. Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Arch Neurol*. 1999 Jan;56(1):33-9.
141. Gerashchenko D, Murillo-Rodriguez E, Lin L, Xu M, Hallett L, Nishino S, Mignot E, Shiromani PJ. Relationship between CSF hypocretin levels and hypocretin neuronal loss. *Exp Neurol*. 2003 Dec;184(2):1010-6.
142. Gjerstad MD, Wentzel-Larsen T, Aarsland D, Larsen JP. Insomnia in Parkinson's disease: frequency and progression over time. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007 May;78(5):476-9.
143. Ghazi-Noori S, Chung TH, Deane KHO, Rickards H, Clarke CE. Tratamientos para la depresión en la enfermedad de Parkinson (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
144. Ghorayeb I, Loundou A, Auquier P, Dauvilliers Y, Bioulac B, Tison F.. A nationwide survey of excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease in France. *Mov Disord* 2007;22: 1567-72.
145. Gjerstad MD, Alves G, Wentzel-Larsen T, Aarsland D, Larsen JP. Excessive daytime sleepiness in Parkinson disease: is it the drugs or the disease? *Neurology* 2006; 67:853-8.
146. Global Parkinson's Disease Survey Steering Committee. Factors impacting on quality of life in Parkinson's disease: results from an international survey. *Mov disord* 2002; 17:60-7.
147. Glazman JM. Quality of life of caregivers. *Neuropsychol Rev*. 2004 Dec;14(4):183-96.

148. Goetz CG. Charcot, the Clinician: the Tuesday Lessons. Excerpts from Nine Case Presentations on General Neurology Delivered at the Salpetriere Hospital in 1887-88 By Jean-Martin Charcot, translated with commentary. New York: Raven; 1987:123.
149. Goetz CG. Charcot on Parkinson's disease. *Mov Disord* 1986;1:27-32.
150. Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, Stebbins GT, Fahn S, Martinez-Martin P, Poewe W, Sampaio C, Stern MB, Dodel R, Dubois B, Holloway R, Jankovic J, Kulisevsky J, Lang AE, Lees A, Leurgans S, LeWitt PA, Nyenhuis D, Olanow CW, Rascol O, Schrag A, Teresi JA, van Hilten JJ, LaPelle N; Movement Disorder Society UPDRS Revision Task Force. 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: 2129-70.
151. Gómez R1, Hudson L, Venegas P. Autonomic disturbances in Parkinson disease. *Rev Med Chil.* 2011 Jan;139(1):100-6
152. Gómez-Esteban JC, Tijero B, Somme J, Ciordia R, Berganzo K, Rouco I, Bustos JL, Valle MA, Lezcano E, Zarranz JJ. Impact of psychiatric symptoms and sleep disorders on the quality of life of patients with Parkinson's disease. *J Neurol.* 2011 Mar;258(3):494-9.
153. Grandas F, Irazo A. Nocturnal problems occurring in Parkinson's disease. *Neurology* 2004; 63 (Suppl 3): S8-16.
154. Grandner MA, Martin JL, Patel NP, Jackson NJ, Gehrman PR, Pien G, Perlis ML, Xie D, Sha D, Weaver T, Gooneratne NS. Age and sleep disturbances among american men and women: data from the u.s. Behavioral risk factor surveillance system. *Sleep.* 2012 Mar 1;35(3):395-406.
155. Greenfield JG, Bosanquet FD, The brain-stem lesions in Parkinsonism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1953 Nov;16(4):213-26.
156. Grover S, Somaiya M, Kumar S, Avasthi A. Psychiatric aspects of Parkinson's disease. *J Neurosci Rural Pract.* 2015 Jan;6(1):65-76.
157. Hagell P, Brundin L. Towards an understanding of fatigue in Parkinson disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009 May;80(5):489-92.
158. Hagell P, Höglund A, Reimer J, Eriksson B, Knutsson I, Widner H, Cella D. Measuring fatigue in Parkinson's disease: a psychometric study of two brief generic fatigue questionnaires. *J Pain Symptom Manage.* 2006 Nov;32(5):420-32.
159. Hagell P, Rosblom T, Pålhagen S. A Swedish version of the 16-item Parkinson fatigue scale (PFS-16). *Acta Neurol Scand.* 2012 Apr;125(4):288-92.
160. Hamilton, M. Rating depressive patients. *Journal of Clinical Psychiatry.* 41: 21-24.
161. Hann DM, Jacobsen PB, Azzarello LM, Martin SC, Curran SL, Fields KK, Greenberg H, Lyman G. Measurement of fatigue in cancer patients: development and validation of the Fatigue Symptom Inventory. *Qual Life Res.* 1998 May;7(4):301-10.
162. Harada T, Ishizaki F, Horie N, Nitta Y, Yamada T, Sasaki T, Nagakane T, Yasumatsu Y, Nitta K, Katsuoka H. Hiroshima New dopamine agonist pramipexole improves Parkinsonism and depression in Parkinson's disease. *J Med Sci.* 2011 Dec;60(4):79-82.
163. Hauser RA, Lyons KE, Pahwa R. The UPDRS-8: A Brief Clinical Assessment Scale for Parkinson's Disease. *Int J Neurosci.* 2012 Jul;122(7):333-7.
164. Havlikova E, Rosenberger J, Nagyova I, Middel B, Dubayova T, Gdovinova Z, van Dijk JP, Groothoff JW. Impact of fatigue on quality of life in patients with Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2008; 15: 475-80.
165. Havlikova E, Rosenberger J, Nagyova I, Middel B, Dubayova T, Gdovinova Z, W Groothoff J, P van Dijk J. Clinical and psychosocial factors associated with fatigue in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2008;14:187-92.
166. Havlikova E, van Dijk JP, Nagyova I, Rosenberger J, Middel B, Dubayova T, Gdovinova Z, Groothoff JW. The impact of sleep and mood disorders on quality of life in Parkinson's disease patients. *J Neurol.* 2011 Dec;258(12):2222-9.

167. Heinonen EH, Myllylä V. Safety of selegiline (deprenyl) in the treatment of Parkinson's disease. *Drug Saf.* 1998 Jul;19(1):11-22.
168. Herlofson K, Larsen JP. The influence of fatigue on health-related quality of life in patients with Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 2003; 107:1-6.
169. Herrero Ezquerro MT. Bases neurobiológicas de los trastornos no motores en la enfermedad de Parkinson. En: *Trastornos no motores en la enfermedad de Parkinson*: Pablo Martínez Martín, Juan Vicente Sánchez Andrés editores. Viguera editorial, 2009 Barcelona: 27-74.
170. Hobson P, Holden A, Meara J. Measuring the impact of Parkinson's disease with the Parkinson's Disease Quality of Life questionnaire. *Age Ageing.* 1999 Jul;28(4):341-6.
171. Hoehn MM, Yarh MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967; 17: 427-442.
172. Högl B, Arnulf I, Comella C, Ferreira J, Iranzo A, Tilley B, Trenkwalder C, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins GT, Schrag A, Goetz CG. Scales to assess sleep impairment in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord.* 2010 Dec 15;25(16):2704-16.
173. Högl B, Oertel WH, Stiasny-Kolster K, Geisler P, Beneš H, García-Borreguero D, Trenkwalder C, Poewe W, Schollmayer E, Kohnen R. Treatment of moderate to severe restless legs syndrome: 2-year safety and efficacy of rotigotine transdermal patch. *BMC Neurol.* 2010 Sep 28;10:86.
174. Hornykiewicz O D. Physiologic, biochemical and pathological backgrounds of levodopa and possibilities for the future. *Neurology* 1970;20:1-5.
175. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Parkinson's Disease Society Brain Bank, Institute of Neurology, London. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1992 Mar;55(3):181-4.
176. Hunt SM, McKenna SP, McEwen J, Backett EM, Williams J, Papp E. A quantitative approach to perceived health status: a validation study. *J Epidemiol Community Health.* 1980 Dec;34(4):281-6
177. Hunter M, Philips C, Rachman S. Memory for pain. *Pain.* 1979 Feb;6(1):35-46.
178. Hurst NP, Kind P, Ruta D, Hunter M, Stubbings A. Measuring health-related quality of life in rheumatoid arthritis: validity, responsiveness and reliability of EuroQol (EQ-5D). *Br J Rheumatol.* 1997 May;36(5):551-9.
179. Hwang WJ, Lin TS. Evaluation of fatigue in Parkinson's disease patients with stimulated single fiber electromyography. *Acta Neurol Scand.* 2001 Nov;104(5):271-4.
180. Iranzo A, Graus F, Clover L. Rapid eye movement sleep behavior disorder and potassium channel antibody-associated limbic encephalitis. *Ann Neurol* 2006;59:178-82.
181. Iranzo A, Molinuevo JL, Santamaría J, Serradell M, Martí MJ, Valldeoriola F, Tolosa E. Rapid- eye-movement sleep behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disease: a descriptive study. *Lancet Neurol* 2006;5:572-7.
182. Iranzo A, Santamaria J, Tolosa E. The clinical and pathophysiological relevance of REM sleep behavior disorder in neurodegenerative diseases. *Sleep Med Rev* Dec 2009;13(6):385-401.
183. Iranzo A, Valldeoriola F, Lomeña F, Molinuevo JL, Serradell M, Salamero M, Cot A, Ros D, Pavía J, Santamaria J, Tolosa E. Serial dopamine transporter imaging of nigrostriatal function in patients with idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: a prospective study. *Lancet Neurol.* 2011 Sep;10(9):797-805.
184. Iranzo A, Valldeoriola F, Santamaría J, Tolosa E, Rumià J. Sleep symptoms and polysomnographic architecture in advanced Parkinson's disease after chronic bilateral subthalamic stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002 May;72(5):661-4.

185. Iranzo de Riquer A, Bergareche A, Campos V. Sleep disorders in Parkinson disease. *Neurologist*. 2011 Nov;17(6 Suppl 1):S38-42.
186. Jellinger KA. Synuclein deposition and non-motor symptoms in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2011 Nov 15;310(1-2):107-11.
187. Jenkinson C, Fitzpatrick R. Cross-cultural evaluation of the short form 8-item Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-8): results from America, Canada, Japan, Italy and Spain. *Parkinsonism Relat Disord*. 2007 Feb;13(1):22-8.
188. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991 Dec;14(6):540-5.
189. Jost WH. Gastrointestinal motility problems in patients with Parkinson's disease. *Drugs Aging* 1997; 10: 249-58.
190. Jouvent R, Abensour P, Bonnet AM, Widlocher D, Agid Y, Lhermitte F. Antiparkinsonian and Antidepressant Effects of High Doses of Bromocriptine. An Independent Comparison. *Journal of Affective Disorders*. 1983;5:141-145.
191. Joyce CR, Zutshi DW, Hrubes V, Mason RM. Comparison of fixed interval and visual analogue scales for rating chronic pain. *Eur J Clin Pharmacol*. 1975 Aug 14;8(6):415-20.
192. Kalaitzakis ME, Graeber MB, Gentleman SM, Pearce RK. The dorsal motor nucleus of the vagus is not an obligatory trigger site of Parkinson's disease: a critical analysis of alpha-synuclein staging. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2008;34:284-95.
193. Kalaitzakis ME, Graeber MB, Gentleman SM, Pearce RK. Striatal beta-amyloid deposition in Parkinson's disease with dementia. *J Neuropathol Exp Neurol* 2008; 67: 155-61.
194. Kaplan KA, Harvey AG. Hypersomnia across mood disorders: A review and synthesis. *Sleep Med Rev* 2009;13:275-85.
195. Karlsen KH, Larsen JP, Tandberg E, Maeland JG. Influence of clinical and demographic variables on quality of life in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66:431-5.
196. Kaszás B, Kovács N, Balás I, Kállai J, Aschermann Z, Kerekes Z, Komoly S, Nagy F, Janszky J, Lucza T, Karádi K. Sensitivity and specificity of Addenbrooke's Cognitive Examination, Mattis Dementia Rating Scale, Frontal Assessment Battery and Mini Mental State Examination for diagnosing dementia in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012 Jun;18(5):553-6.
197. Katsarou Z, Bostantjopoulou S, Hatzizisi O, Giza E, Soler-Cardona A, Kyriazis G. Immune factors or depression? Fatigue correlates in Parkinson's disease. *Rev Neurol*. 2007 Dec 16-31;45(12):725-8.
198. Kaufman H, Goldstein DS. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease. *Handbook of Clinical Neurology* 2007; 83: 343-63.
199. Kaufmann H, Nahm K, Purohit D, Wolfe D. Autonomic failure as the initial presentation of Parkinson disease and dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2004; 63: 1093-5.
200. Keele KD. The pain chart. *Lancet* 1948; 2: 6-8.
201. Khoo TK, Yarnall AJ, Duncan GW, Coleman S, O'Brien JT, Brooks DJ, Barker RA, Burn DJ. The spectrum of nonmotor symptoms in early Parkinson disease. *Neurology*. 2013 Jan 15;80(3):276-81
202. Kim SE, Choi JY, Choe YS, Choi Y, Lee WY. Serotonin transporters in the midbrain of Parkinson's disease patients: a study with 123I-beta-CIT SPECT. *J Nucl Med*. 2003 Jun;44(6):870-6.
203. Kimura K, Tachibana N, Kohyama J, Otsuka Y, Fukazawa S, Waki R. A discrete pontine ischemic lesion could cause REM sleep behavior disorder. *Neurology*. 2000 Sep 26;55(6):894-5.

204. Kluger BM, Krupp LB, Enoka RM. Fatigue and fatigability in neurologic illnesses: proposal for a unified taxonomy. *Neurology*. 2013 Jan 22;80(4):409-16.
205. Knie B, Mitra MT, Logishetty K, Chaudhuri KR. Excessive daytime sleepiness in patients with Parkinson's disease. *CNS Drugs*. 2011 Mar;25(3):203-12.
206. Korgh K, Ostergaard K, Sabroe S, Laurberg S. Clinical aspects of bowel symptoms in Parkinson disease. *Acta Neurol Scand* 2008; 117: 60-4.
207. Kraybill ML, Larson EB, Tsuang DW, Teri L, McCormick WC, Bowen JD, Kukull WA, Leverenz JB, Cherrier MM. Cognitive differences in dementia patients with autopsy-verified AD, Lewy body pathology, or both. *Neurology* 2005; 64: 2069-73.
208. Krogh K, Christensen P, Sabroe S, Laurberg S. Neurogenic bowel dysfunction score. *Spinal Cord*. 2006 Oct;44(10):625-31.
209. Krogh K, Ostergaard K, Sabroe S, Laurberg S. Clinical aspects of bowel symptoms in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand*. 2008 Jan;117(1):60-4.
210. Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol*. 1989 Oct;46(10):1121-3.
211. Krupp LB, Pollina DA. Mechanism and management of fatigue in progressive neurological disorders. *Curr Opin Neurol* 1996; 9: 456-460.
212. Kulisevsky J, Roldán E. Hallucinations and sleep disturbances in Parkinson's disease. *Neurology* 2004; 63 (Suppl 3): S28-30.
213. Lai JS, Cella D, Chang CH, Bode RK, Heinemann AW. Item banking to improve, shorten and computerize self-reported fatigue: an illustration of steps to create a core item bank from the FACIT-Fatigue Scale. *Qual Life Res*. 2003 Aug;12(5):485-501.
214. Langston JW, Ballard P, Tetrud JW, Irwin I. Chronic Parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. *Science*. 1983 Feb 25;219(4587):979-80.
215. Lerner AJ. Mini-Mental Parkinson (MMP) as a Dementia Screening Test: Comparison with the Mini-Mental State Examination (MMSE). *Curr Aging Sci*. 2012 Jul;5(2):136-9.
216. Larsen JP, Karlsen K, Tandberg E. Clinical problems in non-fluctuating patients with Parkinson's disease: a communitary based study. *Mov Disord* 2000;15:826-9.
217. Lashley T, Holton JL, Gray E, Kirkham K, O'Sullivan SS, Hilbig A, Wood NW, Lees AJ, Revesz T. Cortical alpha-synuclein load is associated with amyloid-beta plaque burden in a subset of Parkinson's disease patients. *Acta Neuropathol* 2008; 115: 417-25.
218. Lebouvier T, Chaumette T, Damier P, Coron E, Toucheffeu Y, Vrignaud S, Naveilhan P, Galmiche JP, Bruley des Varannes S, Derkinderen P, Neunlist M. Pathological lesions in colonic biopsies during Parkinson's disease. *Gut* 2008; 57: 1741-3.
219. Lebouvier T, Neunlist M, Bruley des Varannes S, Coron E, Drouard A, N'Guyen JM, Chaumette T, Tasselli M, Paillusson S, Flamand M, Galmiche JP, Damier P, Derkinderen P. Colonic biopsies to assess the neuropathology of Parkinson's disease and its relationship with symptoms. *PLoS One*. 2010 Sep 14;5(9):e12728: 1-9.
220. Leeman AL, O'Neill CJ, Nicholson PW, Deshmukh AA, Denham MJ, Royston JP, Dobbs RJ, Dobbs SM. Parkinson's disease in the elderly: response to an optimal spacing of night time dosing with levodopa. *Br J Clin Pharmacol* 1987; 24: 637-43.
221. Leentjens AF. The role of dopamine agonists in the treatment of depression in patients with Parkinson's disease: a systematic review. *Drugs*. 2011 Feb 12;71(3):273-86.
222. Leentjens AF, Dujardin K, Marsh L, Martínez-Martín P, Richard IH, Starkstein SE, Weintraub D, Sampaio C, Poewe W, Rascol O, Stebbins GT, Goetz CG. Anxiety rating scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord*. 2008 Oct 30;23(14):2015-25.
223. Leentjens AF, Dujardin K, Marsh L, Martínez-Martín P, Richard IH, Starkstein SE, Weintraub D, Sampaio C, Poewe W, Rascol O, Stebbins GT, Goetz CG. Apathy and

- anhedonia rating scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord*. 2008 Oct 30;23(14):2004-14.
224. Leentjens AF, Dujardin K, Marsh L, Richard IH, Starkstein SE, Martinez-Martin P. Anxiety rating scales in Parkinson's disease: a validation study of the Hamilton anxiety rating scale, the Beck anxiety inventory, and the hospital anxiety and depression scale. *Mov Disord*. 2011 Feb 15;26(3):407-15.
 225. Leentjens AF, Dujardin K, Pontone GM, Starkstein SE, Weintraub D, Martinez-Martin P. The Parkinson Anxiety Scale (PAS): development and validation of a new anxiety scale. *Mov Disord*. 2014 Jul;29(8):1035-43.
 226. Leentjens AF, Van den Akker M, Metsemakers JF, Lousberg R, Verhey FR. Higher incidence of depression preceding the onset of Parkinson's disease: a register study. *Mov Disord*. 2003 Apr;18(4):414-8.
 227. Leentjens AF, Verhey FR, Lousberg R, Spitsbergen H, Wilmsink FW. The validity of the Hamilton and Montgomery-Asberg depression rating scales as screening and diagnostic tools for depression in Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2000 Jul;15(7):644-9.
 228. Leentjens AF, Vreeling FW, Luijckx GJ, Verhey FR. SSRIs in the treatment of depression in Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2003 Jun;18(6):552-4.
 229. Lees AJ, Blackburn NA, Campbell VL. The nighttime problems of Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1988;11:512-9.
 230. Lees AJ, Tolosa E, Olanow CW. Four pioneers of L-dopa treatment: Arvid Carlsson, Oleh Hornykiewicz, George Cotzias, and Melvin Yahr. *Mov Disord*. 2015 Jan;30(1):19-36.
 231. Leiva-Santana C, Monge-Argilés JA, Galván-Berenguer B. A study of personality in Parkinson's disease: the influence of motor and non-motor factors. *Rev Neurol*. 2007 Jul 1-15;45(1):7-12.
 232. Lemke MR. Depressive symptoms in Parkinson's disease. *Euro J Neurol* 2008; 15 (Suppl 1):S21-5.
 233. Levin BE, Llabre MM, J Weiner WJ. Parkinson's disease and depression: psychometric properties of the Beck Depression Inventory. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988 November; 51(11): 1401-1404.
 234. Lewy FH, Paralysis agitans. I *Pathologische anatomie*. Berlin: Springer; 1912. P. 920-33.
 235. Linazasoro G, Martí-Massó JF, Suárez JA. Nocturnal akathisia in Parkinson's disease: treatment with clozapine. *Mov Disord* 1993; 8: 171-4.
 236. Littner MR, Kushida C, Wise M, Davila DG, Morgenthaler T, Lee-Chiong T, Hirshkowitz M, Daniel LL, Bailey D, Berry RB, Kapen S, Kramer M; Standards of Practice Committee of the American Academy of Sleep Medicine. Standards of Practice Committee of the American Academy of Sleep Medicine. Practice parameters for clinical use of the multiple sleep latency test and the maintenance of wakefulness test. *Sleep* 2005;28: 113-21.
 237. Liu Z, Sakakibara R, Odaka T, Uchiyama T, Uchiyama T, Yamamoto T, Ito T, Asahina M, Yamaguchi K, Yamaguchi T, Hattori T. Mosapride citrate, a novel 5-HT₄ agonist and partial 5-HT₃ antagonist ameliorates constipation in parkinsonian patients. *Mov disord* 2005;20:680-6.
 238. Loas G, Krystkowiak P. The measurement of anhedonia in Parkinson's disease: psychometric properties of the Snaith-Hamilton Pleasure Scale (SHAPS) and the relevance to distinguish anticipatory and consummatory anhedonias. *Mov Disord*. 2010 Mar 15;25(4):523-4;
 239. Lobo A, Saz P, Marcos G, Día JL, de la Cámara C, Ventura T, Morales Asín F, Fernando Pascual L, Montañés JA, Aznar S. Revalidación y normalización del mini-examen cognoscitivo (primera versión en castellano del Mini-Mental Status Examination) en la población general geriátrica. *Med Clin (Barc)* 1999;112:767-74.

240. Lou JS. Physical and mental fatigue in Parkinson's disease. *Epidemiology, pathophysiology and treatment. Drugs Aging* 2009; 26: 195-208.
241. Lou JS, Kearns G, Oken B, Sexton G, Nutt J. Exacerbated physical fatigue and mental fatigue in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2001; 16: 190-196.
242. Maes M, Mihaylova I, Kubera M, et al. Not in the mind but in the cell: increased production of cyclo-oxygenase-2 and inducible NO synthase in chronic fatigue syndrome. *Neuro Endocrinol Lett* 2007;28:463-9.
243. Magerkurth CR, Schnitzer, Braune S. Symptoms of autonomic failure in Parkinson's disease: prevalence and impact on daily life. *Clin Auton Res* 2005; 15: 76-82.
244. Mahieux FMM, Boller F, Fermanian J, Guillard G. Mini-mental Parkinson: first validation study of a new bedside test constructed for Parkinson's disease. *Behav Neurol* 1995;8:15-22.
245. Manni R, Terzaghi M, Ratti PL, Repetto A, Zangaglia R, Pacchetti C. Hallucinations and REM sleep behaviour disorder in Parkinson's disease: dream imagery intrusions and other hypotheses. *Conscious Cogn.* 2011 Dec;20(4):1021-6.
246. Manor Y, Giladi N, Cohen A, Fliss DM, Cohen JT. Validation of a swallowing disturbance questionnaire for detecting dysphagia in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22: 1917-21.
247. Marco-Llorente J, Rojo-Martínez E. Otros trastornos no motores en la enfermedad de Parkinson. *Rev Neurol.* 2010 Feb 8;50 Suppl 2:S75-83.
248. Marek T, Noworol G, Karwowski W. Mental fatigue at work and pain perception. *Work Stress* 1998 2: 133-137.
249. Marinus J, Visser M, Martínez-Martín P, van Hilten JJ, Stiggelbout AM. A short psychosocial questionnaire for patients with Parkinson's disease: the SCOPA-PS. *J Clin Epidemiol.* 2003 Jan;56(1):61-7.
250. Marinus J, Visser M, van Hilten JJ, Lammers GJ, Stiggelbout AM. Assessment of sleep and sleepiness in Parkinson disease. *Sleep.* 2003 Dec 15;26(8):1049-54.
251. Marinus J, Visser M, Verwey NA, Verhey FR, Middelkoop HA, Stiggelbout AM, van Hilten JJ. Assessment of cognition in Parkinson's disease. *Neurology.* 2003 Nov 11;61(9):1222-8.
252. Marks L, Weinreich J. Drooling in Parkinson's disease: a novel tool for assessment of swallow frequency. *Int J Lang Commun Disord.* 2001;36 Suppl:288-91.
253. Markus HS, Cox M, Tomkins AM. Raised resting energy expenditure in Parkinson's disease and its relationship to muscle rigidity. *Clin Sci (Lond).* 1992 Aug;83(2):199-204.
254. Marsh L, McDonald WM, Cummings J, Ravina B; NINDS/NIMH Work Group on Depression and Parkinson's Disease. Provisional diagnostic criteria for depression in Parkinson's disease: report of an NINDS/NIMH Work Group. *Mov Disord.* 2006 Feb;21(2):148-58.
255. Martínez-Martín P. An introduction to the concept of "quality of life in Parkinson's disease". *J Neurol* 1998; 245(supl 1):2-6.
256. Martínez-Martín P. The importance of non-motor disturbances to quality of life in Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2011 Nov 15;310(1-2):12-6.
257. Martínez-Martín P, Benito-León J, Alonso F, Catalán MJ, Pondal M, Zamarbide I. Health-related quality of life evaluation by proxy in Parkinson's disease: approach using PDQ-8 and EuroQoL-5D. *Mov Disord.* 2004 Mar;19(3):312-8.
258. Martínez-Martín P, Benito-León J, Alonso F, Catalán MJ, Pondal M, Zamarbide I, Tobías A, de Pedro J. Quality of life of caregivers in Parkinson's disease. *Qual Life Res.* 2005 Mar;14(2):463-72.
259. Martínez-Martín P, Carroza-García E, Frades-Payo B, Rodríguez-Blázquez C, Forjaz MJ, de Pedro-Cuesta J; Grupo ELEP. Psychometric attributes of the Scales for Outcomes in

- Parkinson's Disease-Psychosocial (SCOPA-PS): validation in Spain and review. *Rev Neurol*. 2009 Jul 1-15;49(1):1-7.
260. Martínez-Martín P, Catalan MJ, Benito-Leon J, Moreno AO, Zamarbide I, Cubo E, van Blercon N, Arillo VC, Pondal M, Linazasoro G, Alonso F, Ruiz PG, Frades B. Impact of fatigue in Parkinson's disease: the Fatigue Impact Scale for Daily Use (D-FIS). *Qual Life Res*. 2006 May;15(4):597-606.
 261. Martínez-Martín P, Cubo-Delgado E, Aguilar-Barberà M, Bergareche A, Escalante S, Rojo A, Campdelacreu J, Frades-Payo B, Arroyo S; Grupo ELEP. A pilot study on a specific measure for sleep disorders in Parkinson's disease: SCOPA-Sleep. *Rev Neurol*. 2006 Nov 16-30;43(10):577-83.
 262. Martínez-Martín P, Deuschl G. Effect of medical and surgical interventions on health-related quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22:757-65.
 263. Martínez-Martín P, Falup Pecurariu C, Odin P, van Hilten JJ, Antonini A, Rojo-Abuin JM, Borges V, Trenkwalder C, Aarsland D, Brooks DJ, Ray Chaudhuri K. Gender-related differences in the burden of non-motor symptoms in Parkinson's disease. *J Neurol*. 2012 Aug;259(8):1639-47.
 264. Martínez-Martín P, Frades B, Jiménez Jiménez FJ, Pondal M, López Lozano JJ, Vela L, Vázquez A, del Val Fernández J, Diví M, Fabregat N, Tuldrá A, Crespo Maraver MC, Molinero LM. The PDQ-39 Spanish version: reliability and correlation with the short-form health survey (SF-36). *Neurologia* 1999; 14: 159-63.
 265. Martínez-Martín P, Frades-Payo B, Rodríguez-Blázquez C, Forjaz MJ, de Pedro-Cuesta J, Grupo Estudio Longitudinal de Pacientes con Enfermedad de Parkinson. Atributos psicométricos de la Scales for Outcomes in Parkinson's Disease-Cognition (SCOPA-Cog), versión en castellano. *Rev Neurol*. 2008 Oct 1-15;47(7):337-43.
 266. Martínez-Martín P, Rodriguez-Blazquez C, Abe K, Bhattacharyya KB, Bloem BR, Carod-Artal FJ, Prakash R, Esselink RA, Falup-Pecurariu C, Gallardo M, Mir P, Naidu Y, Nicoletti A, Sethi K, Tsuboi Y, van Hilten JJ, Visser M, Zappia M, Chaudhuri KR. International study on the psychometric attributes of the non-motor symptoms scale in Parkinson disease. *Neurology*. 2009 Nov 10;73(19):1584-91.
 267. Martínez-Martín P, Rodriguez-Blazquez C, Forjaz MJ. Quality of life and burden in caregivers for patients with Parkinson's disease: concepts, assessment and related factors. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2012 Apr;12(2):221-30.
 268. Martínez-Martín P, Salvador C, Menéndez-Guisasola L, González S, Tobías A, Almazán J, Chaudhuri KR. Parkinson's Disease Sleep Scale: validation study of a Spanish version. *Mov Disord*. 2004 Oct;19(10):1226-32.
 269. Martínez-Martín P, Schapira AH, Stocchi F, Sethi K, Odin P, MacPhee G, Brown RG, Naidu Y, Clayton L, Abe K, Tsuboi Y, MacMahon D, Barone P, Rabey M, Bonuccelli U, Forbes A, Breen K, Tluk S, Olanow CW, Thomas S, Rye D, Hand A, Williams AJ, Ondo W, Chaudhuri KR. Prevalence of nonmotor symptoms in Parkinson's disease in an international setting; study using nonmotor symptoms questionnaire in 545 patients. *Mov Disord* 2007; 22:1623-29.
 270. Martínez-Martín P, Visser M, Rodriguez-Blazquez C, Marinus J, Chaudhuri KR, van Hilten JJ; SCOPA-Propark Group; ELEP Group. SCOPA-Sleep and PDSS: two scales for assessment of sleep disorder in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008; 23: 1681-8.
 271. Mathers SE, Kempster PA, Law PJ, Frankel JP, Bartram CI, Lees AJ, Stern GM, Swash M. Anal sphincter dysfunction in Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1989; 46: 1061-4.
 272. Mathuranath PS, Nestor PJ, Berrios GE, Rakowicz W, Hodges JR. A brief cognitive test battery to differentiate Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Neurology*. 2000 Dec 12;55(11):1613-20.
 273. McRorie JW, Daggy BP, Morel JG, Diersing PS, Miner PB, Robinson M. Psyllium is superior to docusate sodium for treatment of chronic constipation. *Aliment Pharmacol Ther*. 1998 May;12(5):491-7.

274. Medeiros CA, Carvalhede de Bruin PF, Lopes LA, Magalhães MC, De Lourdes Seabra M, De Bruin VM. Effect of exogenous melatonin on sleep and motor dysfunction in Parkinson's disease. A randomized, double blind, placebocontrolled study. *J Neurol* 2007; 254: 459-64.
275. Melzack R. The short-form McGill Pain Questionnaire. *Pain*. 1987 Aug;30(2):191-7.
276. Mendonça DA, Menezes K, Jog MS. Methylphenidate improves fatigue scores in Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *Mov Disord* 2007; 22: 2070-6.
277. Menza M, Dobkin RD, Marin H, Mark MH, Gara M, Buyske S, Bienfait K, Dicke A. A controlled trial of antidepressants in patients with Parkinson disease and depression. *Neurology*. 2009 Mar 10;72(10):886-92.
278. Merello M. Manifestaciones no motoras de la enfermedad de Parkinson: visión de conjunto. En: *Trastornos no motores de la enfermedad de Parkinson*. Pablo Martínez Martín, Juan Vicente Sánchez Andrés editores. Vigüera editorial, 2009. Barcelona: 13-26.
279. Merello M. Trastornos no motores en la Enfermedad de Parkinson. *Rev Neurol* 2008; 47(5): 266.
280. Metta V, Logishetty K, Martinez-Martin P, Gage HM, Schartau PE, Kaluarachchi TK, Martin A, Odin P, Barone P, Stocchi F, Antonini A, Chaudhuri KR. The possible clinical predictors of fatigue in Parkinson's disease: a study of 135 patients as part of international nonmotor scale validation project. *Parkinsons Dis*. 2011;2011:125271.
281. Meynert TH. Der bau der gross-hirnrinde und seine örtlichen verschiedenheiten nebst einem pathologisch-anatomischen. *Corollarium*. *Vierteljahrsschrift für Psychiatrie, Neuwig and Leipzig* 1867;1: 77-93, 198-217; *Vierteljahrsschrift für Psychiatrie, Neuwig and Leipzig* 1868,2:88-113.
282. Mikolaenko I, Pletnikova O, Kawas CH, O'Brien R, Resnick SM, Crain B, Troncoso JC. Alpha-synuclein lesions in normal aging, Parkinson disease, and Alzheimer disease: evidence from the Baltimore Longitudinal Study of Aging (BLSA). *J Neuropathol Exp Neurol* 2005; 64: 156-62.
283. Minguez-Castellanos A, Chamorro CE, Escamilla-Sevilla F, Ortega-Moreno A, Rebollo AC, Gomez-Rio M, Concha A, Munoz DG. Do alpha-synuclein aggregates in autonomic plexuses predate Lewy body disorders?: a cohort study. *Neurology*. 2007 Jun 5;68(23):2012-8.
284. Miwa H, Kondo T. Hiccups in Parkinson's disease: an overlooked non-motor symptom? *Parkinsonism Relat Disord*. 2010 May;16(4):249-51.
285. Miwa H, Miwa T. Fatigue in patients with Parkinson's disease: impact on quality of life. *Intern Med*. 2011;50(15):1553-8.
286. Miyasaki JM, Kluger B. Palliative care for Parkinson's disease: has the time come? *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2015 May;15(5):542.
287. Miyasaki JM, Shannon K, Voon V, Ravina B, Kleiner-Fisman G, Anderson K, Shulman LM, Gronseth G, Weiner WJ; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice Parameter: evaluation and treatment of depression, psychosis, and dementia in Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2006 Apr 11;66(7):996-1002.
288. Monaca C, Ozsancak C, Jacquesson JM, Poirot I, Blond S, Destee A, Guieu JD, Derambure P. Effects of bilateral stimulation on sleep in Parkinson's disease. *J Neurol* 2004; 251: 214-8.
289. Mondolo F, Jahanshahi M, Granà A, Biasutti E, Cacciatori E, Di Benedetto P. The validity of the hospital anxiety and depression scale and the geriatric depression scale in Parkinson's disease. *Behav Neurol*. 2006;17(2):109-15.
290. -Mondragón-Rezola E, Arratibel-Echarren I, Ruiz-Martínez J, Martí-Massó JF. Trastornos del sueño en la enfermedad de Parkinson: insomnio y fragmentación del sueño,

- hipersomnias diurnas, alteraciones del ritmo circadiano y síndrome de apnea del sueño. *Rev Neurol* 2010; 50 (Supl 2): S21-6.
291. Montagnese S, Middleton B, Mani AR, Skene DJ, Morgan MY. Sleep and circadian abnormalities in patients with cirrhosis: features of delayed sleep phase syndrome?. *Metab Brain Dis.* 2009 Sep;24(3):427-39.
 292. Montagu KA, Catechol compounds in rat tissues and in brain of different animals. *Nature*, 1957;180:244-245.
 293. Montgomery SA, Smeyatsky N, de Ruiter M, Montgomery DB. Profiles of antidepressant activity with the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 1985;320:38-42.
 294. Morales-Briceño H, Cervantes-Arriaga A, Rodríguez-Violante M. Premotor diagnosis of Parkinson's disease. *Gac Med Mex.* 2011 Jan-Feb;147(1):22-32.
 295. Morita A, Okuma Y, Kamei S, Yoshii F, Yamamoto T, Hashimoto S, Utsumi H, Hatano T, Hattori N, Matsumura M, Takahashi K, Nogawa S, Watanabe Y, Miyamoto T, Miyamoto M, Hirata K. Pramipexole reduces the prevalence of fatigue in patients with Parkinson's disease. *Intern Med.* 2011;50(19):2163-8.
 296. Mulero-Carrillo P, Cortijo-García E, Marco-Llorente J. Abordaje terapéutico de los síntomas no motores de la enfermedad de Parkinson. *Rev Neurol* 2012; 54 (Supl 5): S89-S95.
 297. Müller T, Kuhn W, Przuntek H. [Non-motor symptoms of Parkinson disease. Significant impact on quality of life--using possible treatments]. *Fortschr Med.* 1997 May 20;115(14):45-8.
 298. Muslimovic D, Post B, Speelman JD, Schmand B, de Haan RJ; CARPA Study Group. CARPA Study Group. Determinants of disability and quality of life in mild to moderate Parkinson disease. *Neurology* 2008; 70: 2241-7.
 299. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, Cummings JL, Chertkow H. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc.* 2005 Apr;53(4):695-9.
 300. Nilsson MH, Bladh S, Hagell P. Fatigue in Parkinson's Disease: Measurement Properties of a Generic and a Condition-specific Rating Scale. *J Pain Symptom Manage.* 2013 Mar 15 (en prensa).
 301. Nomura T, Inoue Y, Kagimura T, Uemura Y, Nakashima K. Utility of the REM sleep behavior disorder screening questionnaire (RBDSQ) in Parkinson's disease patients. *Sleep Med.* 2011 Aug;12(7):711-3.
 302. Noyce AJ, Bestwick JP, Silveira-Moriyama L, Hawkes CH, Giovannoni G, Lees AJ, Schrag A. Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease. *Ann Neurol.* 2012 Dec;72(6):893-901.
 303. Oguru M, Tachibana H, Toda K, Okuda B, Oka N. Apathy and depression in Parkinson disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2010 Mar;23(1):35-41.
 304. Ojo OO, Okubadejo NU, Ojini FI, Danesi MA. Frequency of cognitive impairment and depression in Parkinson's disease: A preliminary case-control study. *Niger Med J.* 2012 Apr;53(2):65-70.
 305. Okuma Y, Kamei S, Morita A, Yoshii F, Yamamoto T, Hashimoto S, Utsumi H, Hatano T, Hattori N, Matsumura M, Takahashi K, Nogawa S, Watanabe Y, Miyamoto T, Miyamoto M, Hirata K. Fatigue in Japanese patients with Parkinson's disease: a study using Parkinson fatigue scale. *Mov Disord.* 2009 Oct 15;24(13):1977-83.
 306. Olanow CW, Schapira AHV, Roth T. Waking up to sleep episodes in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2000; 15: 212-5.
 307. Olanow CW, Stern MB, Sethi K. The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson disease. *Neurology* 2009; 72 (Suppl 4): S1-136.

308. Ondo WG, Perkins T, Swick T, Hull KL Jr, Jimenez JE, Garris TS, Pardi D. Sodium oxybate for excessive daytime sleepiness in Parkinson disease: an open-label polysomnographic study. *Arch Neurol*. 2008 Oct;65(10):1337-40.
309. Pahwa R, Stacy MA, Factor SA, Lyons KE, Stocchi F, Hersh BP, Elmer LW, Truong DD, Earl NL; EASE-PD Adjunct Study Investigators. Ropinirole 24-hour prolonged release: randomized controlled study in advanced Parkinson disease. *Neurology* 2007; 68: 1108-15.
310. Pagonabarraga J, Kulisevsky J, Strafella AP, Krack P. Apathy in Parkinson's disease: clinical features, neural substrates, diagnosis, and treatment. *Lancet Neurol*. 2015 May;14(5):518-531
311. Pagonabarraga J, Kulisevsky J, Llebaria G, García-Sánchez C, Pascual-Sedano B, Gironell A. Parkinson's disease-cognitive rating scale: a new cognitive scale specific for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2008 May 15;23(7):998-1005.
312. Papakostas GI, Thase ME, Fava M, Nelson JC, Shelton RC. Are Antidepressant Drugs That Combine Serotonergic and Noradrenergic Mechanisms of Action More Effective Than the Selective Serotonin Reuptake Inhibitors in Treating Major Depressive Disorder? A Meta-Analysis of Studies of Newer Agents. *Biological Psychiatry*. 2007;62:1217-1227.
313. Parkinson J. *An Essay on the Shaking Palsy*. London: Whittingham and Rowland 1817.
314. Parkinson J. *An Essay on the Shaking Palsy*. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 14:2, Spring 2002:223-236.
315. Parrao-Díaz T, Chaná-Cuevas P, Juri-Claverías C, Kunstmann C, Tapia-Núñez J. Evaluation of cognitive impairment in a population of patients with Parkinson's disease by means of the mini mental Parkinson test. *Rev Neurol*. 2005 Mar 16-31;40(6):339-44.
316. Pavese N, Metta V, Bose SK, Chaudhuri KR, Brooks DJ. Fatigue in Parkinson's disease is linked to striatal and limbic serotonergic dysfunction. *Brain*. 2010 Nov;133(11):3434-43.
317. Payne C, Wiffen PJ, Martin S. Interventions for fatigue and weight loss in adults with advanced progressive illness. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Jan 18;1:CD008427.
318. Perez Lloret S, Pirán Arce G, Rossi M, Caivano Nemet ML, Salsamendi P, Merello M. Validation of a new scale for the evaluation of sialorrhea in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22:107-11.
319. Perez Lloret S, Rossi M, Cardinali DP, Merello M. Validation of the sleep related items of the Non-Motor Symptoms Questionnaire for Parkinson's disease (NMSQuest). *Parkinson Relat Disord* 2008; 14: 641-5.
320. Pérez-Macho L, Borja-Andrés S. Trastornos digestivos en la enfermedad de Parkinson: atonía gástrica, malabsorción y estreñimiento. *Rev Neurol* 2010; 50(Supl 2): S55-58.
321. Peto V, Jenkinson C, Fitzpatrick R. PDQ-39: a review of the development, validation and application of a Parkinson's disease quality of life questionnaire and its associated measures. *J Neurol*. 1998 May;245 Suppl 1:S10-4.
322. Peto V, Jenkinson C, Fitzpatrick R, Greenhall R. The development and validation of a short measure of functioning and well being for individuals with Parkinson's disease. *Qual Life Res*. 1995 Jun;4(3):241-8
323. Petrovitch H, Abbott RD, Ross GW, Nelson J, Masaki KH, Tanner CM, Launer LJ, White LR. Bowel movement frequency in late-life and substantia nigra neuron density at death. *Mov Disord* 2009; 24: 371-6.
324. Pfeiffer RF. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2003; 2: 107-16.
325. Pinter MM, Hetscher RJ, Nasel CO, Riedl E, Schnaberth G. Quantification of motor deficit in Parkinson's disease with a motor performance test series. *J Neural Transm Park Dis Dement Sect*. 1992;4(2):131-41.
326. Poewe WH, Rascol O, Quinn N, Tolosa E, Oertel WH, Martignoni E, Rupp M, Boroojerdi B; SP 515 Investigators. Efficacy of pramipexole and transdermal rotigotine in advanced

- Parkinson's disease: a double blind, double dummy, randomized control trial. *Lancet Neurol* 2007; 6: 513-20.
327. Politis M, Piccini P, Koh SB, Brooks DJ. Evidence of dopamine dysfunction in the hypothalamus of patients with Parkinson's disease: an in vivo 11C-raclopride PET study. *Exp Neurol* 2008; 214: 112-6.
 328. Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, Ide SE, Dehejia A, Dutra A, Pike B, Root H, Rubenstein J, Boyer R, Stenroos ES, Chandrasekharappa S, Athanassiadou A, Papapetropoulos T, Johnson WG, Lazzarini AM, Duvoisin RC, Di Iorio G, Golbe LI, Nussbaum RL. Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science* 1997; 276: 2045-7.
 329. Porter B, Macfarlane R, Walker R. The frequency and nature of sleep disorders in patients with Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2008; 15: 50-4.
 330. Postuma RB, Bertrand JA, Montplaisir J, Desjardins C, Vendette M, Rios Romenets S, Panisset M, Gagnon JF. Rapid eye movement sleep behavior disorder and risk of dementia in Parkinson's disease: A prospective study. *Mov Disord*. 2012 May;27(6):720-6.
 331. Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, Charland K, Montplaisir J. Manifestations of Parkinson's disease differ in association with REM sleep behavior disorder. *Mov Disord* 2008; 23: 1665-72.
 332. Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, Charland K, Montplaisir J. REM sleep behaviour disorder in Parkinson's disease is associated with specific motor features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008 Oct;79(10):1117-21.
 333. Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, Fantini ML, Massicotte-Marquez J, Montplaisir J. Quantifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology* 2009;72:1296-300.
 334. Pucci E, Branäs P, D'Amico R, Giuliani G, Solari A, Taus C. Amantadine for fatigue in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Jan 24;(1):CD002818.
 335. Quigley EM. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *Semin Neurol* 1996; 16: 245-250.
 336. Rabey JM, Orlov E, Korczyn AD. Comparison of Fluvoxamine versus Amitriptyline for treatment of depression in Parkinson's disease. *Neurology* Feb 1996;46:A374.
 337. Raggi A, Leonardi M, Carella F, Soliveri P, Albanese A, Romito LM. Impact of nonmotor symptoms on disability in patients with Parkinson's disease. *Int J Rehabil Res*. 2011 Dec;34(4):316-20.
 338. Raggi A, Bella R, Pennisi G, Neri W, Ferri R. Sleep disorders in Parkinson's disease: a narrative review of the literature. *Rev Neurosci*. 2013;24(3):279-91.
 339. Raggi A, Ferri R. Sleep disorders in neurodegenerative diseases. *Eur J Neurol*. 2010 Nov;17(11):1326-38.
 340. Raggi A, Leonardi M, Carella F, Soliveri P, Albanese A, Romito LM. Impact of nonmotor symptoms on disability in patients with Parkinson's disease. *Int J Rehabil Res*. 2011 Dec;34(4):316-20.
 341. Rascol O. Drugs and drug delivery in PD: optimizing control of symptoms with pramipexole prolonged-release. *Eur J Neurol*. 2011 Mar;18 Suppl 1:3-10.
 342. Rascol O, Fitzer-Attas CJ, Hauser R, Jankovic J, Lang A, Langston JW, Melamed E, Poewe W, Stocchi F, Tolosa E, Eyal E, Weiss YM, Olanow CW. A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease (the ADAGIO study): prespecified and post-hoc analyses of the need for additional therapies, changes in UPDRS scores, and non-motor outcomes. *Lancet Neurol*. 2011 May;10(5):415-23.
 343. Ravina B, Camicioli R, Como PG, Marsh L, Jankovic J, Weintraub D, Elm J. The impact of depressive symptoms in early Parkinson disease. *Neurology* 2007; 69: 342-7.

344. Razmy A, Lang AE, Shapiro CM. Predictors of impaired daytime sleep and wakefulness in patients with Parkinson's disease treated with older (ergot) vs. newer (nonergot) dopamine agonist. *Arch Neurol* 2004;61:97-102.
345. Reijnders JS, Ehrt U, Weber WE, Aarsland D, Leentjens AF. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2008 Jan 30;23(2):183-9.
346. Remy P, Doder M, Lees A, Turjanski N, Brooks D. Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. *Brain*. 2005 Jun;128(Pt 6):1314-22.
347. Richard IH. Depression and apathy in Parkinson's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2007 Jul;7(4):295-301.
348. Richard IH, Kurlan R. A survey of antidepressant drug use in Parkinson's disease. *Parkinson Study Group. Neurology*. 1997 Oct;49(4):1168-70.
349. Richard IH, McDermott MP, Kurlan R, Lyness JM, Como PG, Pearson N, Factor SA, Juncos J, Serrano Ramos C, Brodsky M, Manning C, Marsh L, Shulman L, Fernandez HH, Black KJ, Panisset M, Christine CW, Jiang W, Singer C, Horn S, Pfeiffer R, Rottenberg D, Slevin J, Elmer L, Press D, Hyson HC, McDonald W; SAD-PD Study Group. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of antidepressants in Parkinson disease. *Neurology*. 2012 Apr 17;78(16):1229-36.
350. Rieu I, Martinez-Martin P, Pereira B, De Chazeron I, Verhagen Metman L, Jahanshahi M, Ardouin C, Chéreau I, Brefel-Courbon C, Ory-Magne F, Klingler H, Peyrol F, Schupbach M, Dujardin K, Tison F, Houeto JL, Krack P, Durif F. International validation of a behavioral scale in Parkinson's disease without dementia. *Mov Disord*. 2015 Apr 15;30(5):705-13.
351. Rijsman RM, Schoonderman LF, Rundervoort RS, Louter M. Restless legs syndrome in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014 Jan;20 Suppl 1:S5-9.
352. Ríos C, López del Val LJ, Errea JM, Beltrán I. Enfermedad de Parkinson y fatiga. En: *Revista Española de Trastornos del movimiento*, volumen 1, nº 12, diciembre 2008, página 9.
353. Robert PH, Clairet S, Benoit M, Koutaich J, Bertogliati C, Tible O, Caci H, Borg M, Brocker P, Bedoucha P. The apathy inventory: assessment of apathy and awareness in Alzheimer's disease, Parkinson's disease and mild cognitive impairment. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2002 Dec;17(12):1099-105.
354. Rodríguez JC, Dzierzewski JM, Alessi CA. Sleep Problems in the Elderly. *Med Clin North Am*. 2015 Mar;99(2):431-439.
355. Rodríguez-Blázquez C, Frades-Payo B, Forjaz MJ, de Pedro-Cuesta J, Martínez-Martin P; Longitudinal Parkinson's Disease Patient Study Group. Psychometric attributes of the Hospital Anxiety and Depression Scale in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009 Mar 15;24(4):519-25.
356. Rodríguez-Blázquez C, Martínez-Martin P. Evaluación de los síntomas no motores en la enfermedad de Parkinson. En: *Trastornos no motores en la enfermedad de Parkinson*. Pablo Martínez Martín, Juan Vicente Sánchez Andrés editores. Editorial Viguera. Barcelona, 2009: 113-130.
357. Rojo A, Aguilar M, Garolera MT, Cubo E, Navas I, Quintana S. Depression in Parkinson's disease: clinical correlates and outcome. *Parkinsonism Relat Disord*. 2003 Oct;10(1):23-8.
358. Romenets SR, Wolfson C, Galatas C, Pelletier A, Altman R, Wadup L, Postuma RB. Validation of the non-motor symptoms questionnaire (NMS-Quest). *Parkinsonism Relat Disord*. 2012 Jan;18(1):54-8.
359. Roth T, Rye DB, Borchert LD, Bartlett C, Bliwise DL, Cantor C, Gorell JM, Hubble JP, Musch B, Olanow CW, Pollak C, Stern MB, Watts RL. Assessment of sleepiness and

- unintended sleep in Parkinson's disease patients taking dopamine agonists. *Sleep Med* 2003; 4: 275-80.
360. Rubenstein LM, DeLeo A, Chrischilles EA. Economic and health-related quality of life considerations of new therapies in Parkinson's disease. *Pharmacoeconomics*. 2001;19(7):729-52.
 361. Sack RL, Auckley D, Auger RR, Carskadon MA, Wright KP Jr, Vitiello MV, Zhdanova IV; American Academy of Sleep Medicine. American Academy of Sleep Medicine. Circadian rhythm sleep disorders: part II, advanced sleep phase disorder, delayed sleep phase disorder, free-running disorder, and irregular sleep-wake rhythm. An American Academy of Sleep Medicine review. *Sleep*. 2007; nov 30:1484-501.
 362. Sáez-Francàs N, Hernández-Vara J, Corominas Roso M, Martín JA, Brugué MC. The Association of Apathy With Central Fatigue Perception in Patients With Parkinson's Disease. *Behav Neurosci*. 2013 Jan 21 [pendiente de impresión].
 363. Saito Y, Murayama S. Braak's hypothesis and non-motor symptoms of Parkinson disease. *Brain Nerve*. 2012 Apr;64(4):444-52.
 364. Sakakibara R, Shinotoh H, Uchiyama T, Sakuma M, Kashiwado M, Yoshiyama M, Hattori T. Questionnaire-based assessment of pelvic organ dysfunction in Parkinson's disease. *Auton Neurosci* 2001; 92:76-85.
 365. Salat-Foix D, Suchowersky O. The management of gastrointestinal symptoms in Parkinson's disease. *Expert Rev Neurother*. 2012 Feb;12(2):239-48.
 366. Santamaría J. How to evaluate excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease. *Neurology* 2004; 63 (Suppl 3): S21-3.
 367. Santamaria J, Iranzo A, Tolosa E. Alteraciones del sueño en la enfermedad de Parkinson. Grupo Ars XXI de comunicación SL. Barcelona, 2006.
 368. Saper CB, Fuller PM, Pedersen NP, Lu J, Scammell TE. Sleep state switching. *Neuron* 2010;68:1023-42.
 369. Savci C, Sendir M. Evaluation of health related quality of life in patients with Parkinson's disease. *Neurosciences (Riyadh)*. 2009 Jan;14(1):60-6.
 370. Sawada M, Imamura K, Nagatsu T. Role of cytokines in inflammatory process in Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl* 2006:373-81.
 371. Schenck CH, Bundlie SR, Mahowald MW. Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38% of 29 older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. *Neurology* 1996;46:388-93.
 372. Schenkman M, Wei Zhu C, Cutson TM, Whetten-Goldstein K. Longitudinal evaluation of economic and physical impact of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2001; 8: 41-50.
 373. Schneider RA. Reliability and validity of the Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20) and the Rhoten Fatigue Scale among rural cancer outpatients. *Cancer Nurs* 1998;21:370-373.
 374. Schrag A. Epidemiology of movement disorders. En: Tolosa E, Jankovic J, eds. *Parkinson's disease and movement disorders*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2002. p. 73-89.
 375. Schrag A, Barone P, Brown RG, Leentjens AF, McDonald WM, Starkstein S, Weintraub D, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins GT, Goetz CG. Depression rating scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord*. 2007 Jun 15;22(8):1077-92.
 376. Schrag A, Jahanshahi M, Quinn N. How does Parkinson's disease affect quality of life ? A comparison with quality of life in the general population. *Mov Disord* 2000; 15:1112-8.
 377. Schrag A, Jahanshahi M, Quinn N. What contributes to quality of life in patients with Parkinson's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000 Sep;69(3):308-12.

378. Schrempf W, Brandt MD, Storch A, Reichmann H. Sleep disorders in Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis.* 2014;4(2):211-21.
379. Schwartz JE, Jandorf L, Krupp LB. The measurement of fatigue: a new instrument. *J Psychosom Med* 1993;37:753-762.
380. Serrano-Dueñas M, Calero B, Serrano S, Serrano M, Coronel P. Metric properties of the mini-mental Parkinson and SCOPA-COG scales for rating cognitive deterioration in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2010 Nov 15;25(15):2555-62.
381. Serrano-Dueñas M, Martínez-Martín P, Vaca-Baquero V. Validation and cross-cultural adjustment of PDQL-questionnaire, Spanish version (Ecuador) (PDQL-EV). *Parkinsonism Relat Disord.* 2004 Oct;10(7):433-7.
382. Serrano-Dueñas M, Serrano S. Psychometric characteristics of PIMS--compared to PDQ-39 and PDQL to evaluate quality of life in Parkinson's disease patients: validation in Spanish (Ecuadorian style). *Parkinsonism Relat Disord.* 2008;14(2):126-32.
383. Setthawatcharawanich S, Limapichat K, Sathirapanya P, Phabphal K. Validation of the Thai SCOPA-sleep scale for assessment of sleep and sleepiness in patients with Parkinson's disease. *J Med Assoc Thai.* 2011 Feb;94(2):179-84.
384. Shulman LM, Taback RL, Rabinstein AA, Weiner WJ. Non-recognition of depression and other non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2002 Jan;8(3):193-7.
385. Singaram C, Ashraf W, Gaumnitz EA, Torbey C, Sengupta A, Pfeiffer R, Quigley EM. Dopaminergic defect of enteric nervous system in Parkinson's disease patients with chronic constipation. *Lancet* 1995; 346: 861-4.
386. Smets EMA, Garssen B, Bonke B, de Haes JCJM. The multidimensional fatigue inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *J Psychosom Res* 1995;39: 315-325.
387. Snaith RP, Hamilton M, Morley S, Humayan A, Hargreaves D, Trigwell P. A scale for the assessment of hedonic tone the Snaith-Hamilton Pleasure Scale. *Br J Psychiatry* 1995;167:99-103.
388. Sneader W. Psychopharmacological agents. En: Sneader W, editor. *Drug discovery: The evolution of modern medicine.* Chichester: John Wiley, 1985; p. 175-91.
389. Spillantini MG, Schimdt ML, Lee VM, Trojanowki JQ, Jakes R, Goedert M. Alpha-synuclein in Lewy bodies. *Nature* 1997; 388: 839-840.
390. Spliethoff-Kamminga NG, Zwinderman AH, Springer MP, Roos RA. Psychosocial problems in Parkinson's disease: evaluation of a disease-specific questionnaire. *Mov Disord.* 2003 May;18(5):503-9.
391. Stacy M, Hauser R, Oertel W, Schapira A, Sethi K, Stocchi F, Tolosa E. End-of-dose wearing off in Parkinson disease: a 9-question survey assessment. *Clin Neuropharmacol.* 2006 Nov-Dec;29(6):312-21.
392. Starkstein SE, Bolduc PL, Mayberg HS, Preziosi TJ, Robinson RG. J Cognitive impairments and depression in Parkinson's disease: a follow up study. *Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1990 Jul;53(7):597-602.
393. Starkstein SE, Mayberg HS, Leiguarda R, Preziosi TJ, Robinson RG. A prospective longitudinal study of depression, cognitive decline, and physical impairments in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1992 May;55(5):377-82.
394. Starkstein SE, Merello M. The Unified Parkinson's disease Rating Scale: validation study of the mentation, behavior, and mood section. *Mov Disord* 2007; 22: 2156-61.
395. Starkstein SE, Petracca G, Chemerinski E, Tesón A, Sabe L, Merello M, Leiguarda R. Depression in classic versus akinetic-rigid Parkinson's disease. *Mov Disord.* 1998 Jan;13(1):29-33.
396. Starkstein SE, Preziosi TJ, Robinson RG. Sleep disorders, pain, and depression in Parkinson's disease. *Eur Neurol.* 1991;31(6):352-5.

397. Starkstein SE, Wilson M. Trastornos afectivos y de la motivación en la enfermedad de Parkinson. En: Trastornos no motores de la enfermedad de Parkinson. Pablo Martínez Martín, Juan Vicente Sánchez Andrés editores. Viguera editorial. Barcelona 2009: 143-156.
398. Stiasny-Kolster K, Mayer G, Schäfer S, Möller JC, Heinzl-Gutenbrunner M, Oertel WH. The REM sleep behavior disorder screening questionnaire--a new diagnostic instrument. *Mov Disord.* 2007 Dec;22(16):2386-93.
399. Stocchi F, Barbato L, Nordera G, Berardelli A, Ruggieri S. Sleep disorders in Parkinson's disease. *J Neurol.* 1998 May;245 Suppl 1:S15-8.
400. Storch A, Schneider CB, Wolz M, Stürwald Y, Nebe A, Odin P, Mahler A, Fuchs G, Jost WH, Chaudhuri KR, Koch R, Reichmann H, Ebersbach G. Nonmotor fluctuations in Parkinson disease: Severity and correlation with motor complications. *Neurology.* 2013 Feb 26;80(9):800-809.
401. Sugie M, Goto J, Kawamura M, Ota H. Increased norepinephrine-associated adrenomedullary inclusions in Parkinson's disease. *Pathol Int* 2005; 55(3):130-6.
402. Suzuki K, Miyamoto M, Miyamoto T, Hirata K. Parkinson's disease and sleep/wake disturbances. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2015 Mar;15(3):8.
403. Svensson E, Beiske AG, Loge JH, Beiske KK, Sivertsen B. Sleep problems in Parkinson's disease: a community-based study in Norway. *BMC Neurol.* 2012 Aug 10;12:71.
404. Swaab DF. Biological rhythms in health and disease: the suprachiasmatic nucleus and the autonomic nervous system. In Appenzeller O, ed. *The autonomic nervous system. Part I: Normal functions.* Amsterdam: Elsevier Science; 1999. p. 467-521.
405. Takahashi H, Kamata M, Yoshida K, Higuchi H, Shimizu T. Remarkable Effect of Milnacipran, a Serotonin-Noradrenalin Reuptake Inhibitor (Snri), on Depressive Symptoms in Patients with Parkinson's Disease Who Have Insufficient Response to Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (Ssrís): Two Case Reports. *Progress in neuro-psychopharmacology and biological psychiatry.* 2005;29:351-353.
406. Tandberg E, Larsen JP, Karlsen K. Excessive daytime sleepiness and sleep benefit in Parkinson's disease: a community-based study. *Mov Disord* 1999;14:922-7.
407. Tesei S, Antonini A, Canesi M, Zecchinelli A, Mariani CB, Pezzoli G. Tolerability of paroxetine in Parkinson's disease: a prospective study. *Mov Disord.* 2000 Sep;15(5):986-9.
408. Thannickal TC, Lai YY, Siegel JM. Hypocretin (orexin) cell loss in Parkinson's disease. *Brain* 2007; 130: 1586-95.
409. Thomas-Stonell N, Greenberg J. Three treatment approaches and clinical factors in the reduction of drooling. *Dysphagia.* 1988;3(2):73-8.
410. Todes CJ, Lees AJ. The pre-morbid personality of patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1985 Feb;48(2):97-100.
411. Tolosa E, Gaig C, Santamaría J, Compta Y. Diagnosis and the premotor phase of Parkinson disease. *Neurology* 2009; 72 (Suppl 2): S12-20.
412. Torta DM, Castelli L. Reward pathways in Parkinson's disease: clinical and theoretical implications. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2008 Apr;62(2):203-13.
413. Trenkwalder C, Kies B, Rudzinska M, Fine J, Nikl J, Honczarenko K, Dioszeghy P, Hill D, Anderson T, Myllyla V, Kassubek J, Steiger M, Zucconi M, Tolosa E, Poewe W, Surmann E, Whitesides J, Boroojerdi B, Chaudhuri KR; Recover Study Group. Rotigotine effects on early morning motor function and sleep in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled study (RECOVER). *Mov Disord.* 2011 Jan;26(1):90-9.
414. Trenkwalder C, Kohlen R, Högl B, Metta V, Sixel-Döring F, Frauscher B, Hülsmann J, Martínez-Martín P, Chaudhuri KR. Parkinson's disease sleep scale--validation of the revised version PDSS-2. *Mov Disord.* 2011 Mar;26(4):644-52.

415. Tretiakoff C. Contribution a l'etude de l'anatomie du locus niger de Soemmering. Tesis doctoral. Paris, 1919.
416. Trotti LM, Bliwise DL. No increased risk of obstructive sleep apnea in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2010 Oct 15;25(13):2246-9.
417. Truong DD, Bhidayasiri R, Wolters E. Management of non-motor symptoms in advanced Parkinson disease. *J Neurol Sci*. 2008 Mar 15;266(1-2):216-28.
418. Ueki A, Otsuka M. Life style risks of Parkinson's disease: Association between decreased water intake and constipation. *J Neurol* 2004; 251(supl): VII/18-23.
419. Valldeoriola A, Iranzo de Riquer A. Trastornos del sueño y fatiga en la enfermedad de Parkinson. En: Trastornos no motores en la enfermedad de Parkinson. Pablo Martínez-Martin y Juan Vicente Sánchez Andrés editores. Editorial Viguera, Barcelona 2009: 189-207.
420. Van den Kerchove M, Jacquy J, Gonce M, De Deyn PP. Sustained-release levodopa in parkinsonian patients with nocturnal disabilities. *Acta Neurol Belg* 1993; 93: 32-9.
421. van Hilten B, Hoff JI, Middelkoop HA, van der Velde EA, Kerkhof GA, Wauquier A, Kamphuisen HA, & Roos RA (1994) Sleep disruption in Parkinson's disease. Assessment by continuous activity monitoring. *Arch Neurol*, 51, 922- 928.
422. Vázquez-Barquero JL, Arias Bal MA, Peña C, Díez Manrique JF, Ayesterán Ruiz A, Miró J. The "Sickness Impact Profile" questionnaire (SIP): Spanish version of a measure of health status. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines*. 1991 Mar-Apr;19(2):127-34.
423. Verbaan D, Marinus J, Visser M, van Rooden SM, Stiggelbout AM, van Hilten JJ. Patient-reported autonomic symptoms in Parkinson disease. *Neurology* 2007;69:333-41.
424. Verbaan D, van Rooden SM, Visser M, Marinus J, van Hilten JJ. Nighttime sleep problems and daytime sleepiness in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008;23:35-41.
425. Visser M, Marinus J, Stiggelbout AM, Van Hilten JJ. Assessment of autonomic dysfunction in Parkinson's disease: the SCOPA-AUT. *Mov Disord*. 2004 Nov;19(11):1306-12.
426. Wada-Isoe K, Ohta K, Imamura K, Kitayama M, Nomura T, Yasui K, Nakaso K, Nakashima K. Assessment of hallucinations in Parkinson's disease using a novel scale. *Acta Neurol Scand*. 2008 Jan;117(1):35-40.
427. Wakabayashi K, Takahashi H. Neuropathology of autonomic nervous system in Parkinson's disease. *Eur Neurol* 1997; 38 (Suppl 2): S2-7.
428. Wakabayashi K, Takahashi H, Takeda S, Ohama E, Ikuta F. Lewy bodies in the enteric nervous system in Parkinson's disease. *Arch Histol Cytol* 1989; 52(Suppl):S191-4.
429. Walter U, Hoepfner J, Prudente-Morrissey L, Horowski S, Herpertz SC, Benecke R. Parkinson's disease-like midbrain sonography abnormalities are frequent in depressive disorders. *Brain*. 2007 Jul;130(Pt 7):1799-807.
430. Watts RL, Lyons KE, Pahwa R, Sethi K, Stern M, Hauser RA, Olanow W, Gray AM, Adams B, Earl NL; 228 Study Investigators. Onset of dyskinesia with adjunct ropinirole prolonged-release or additional levodopa in early Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2010 May 15;25(7):858-66.
431. Weerkamp NJ, Nijhof A, Tissingh G. Non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2012;156(8):A3926.
432. Weil-Malherbe H, Bone AD. Intracellular distribution of catecholamines in the brain. *Nature*, 1957; 180:1050-1051.
433. Welsh M, McDermott MP, Holloway RG, Plumb S, Pfeiffer R, Hubble J; Parkinson Study Group. Development and testing of the Parkinson's disease quality of life scale. *Mov Disord*. 2003 Jun;18(6):637-45.

434. -Wen HB, Zhang ZX, Wang H, Li L, Chen H, Liu Y, Zhang B, Xu Q. Epidemiology and clinical phenomenology for Parkinson's disease with pain and fatigue. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012 Jan;18 Suppl 1:S222-5.
435. Wermuth L, Sorensen PS, Timm B, Utzon NP, Boas J, Dupont E, Magnussen I, Mikkelsen B, Worm-Petersen J, Lauritzen L, Bayer L, Bech P. Depression in idiopathic Parkinson's disease treated with citalopram- A placebo-controlled trial. *Nordic Journal of Psychiatry* 1998;52(2):163-169.
436. WHOQOL Group. Development of the World Health Organization WHOQOL-BREF quality of life assessment. *Psychol Med* 1998;28:551-8.
437. Williams JR, Hirsch ES, Anderson K, Bush AL, Goldstein SR, Grill S, Lehmann S, Little JT, Margolis RL, Palanci J, Pontone G, Weiss H, Rabins P, Marsh L. A comparison of nine scales to detect depression in Parkinson disease: Which scale to use? *Neurology.* 2012 Mar 27;78(13):998-1006.
438. Wingerchuk DM, Benarroch EE, O'Brien PC, et al. A randomized controlled crossover trial of aspirin for fatigue in multiple sclerosis. *Neurology* 2005;64:1267-9.
439. Winkelman JW. Considering the causes of RLS. *Eur J Neurol.* 2006;13(Suppl 3):8-14.
440. Wolters E, Braak H. Parkinson's disease: premotor clinic-pathological correlations. *J Neural Transm* 2006; 70: 309-19.
441. Wolters ECh. Non-motor extranigral signs and symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders* 2009; 15(Suppl 3): S6-12.
442. -Wyller VB. The chronic fatigue syndrome—an update. *Acta Neurol Scand Suppl* 2007;187:7-14.
443. Yahr MD, Duvoisin RC, Shear MJ, Barrett RE, Hoehn MM. Treatment of parkinsonism with levodopa. *Arch Neurol.* 1969 Oct;21(4):343-54.
444. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey M, Leirer VO. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res.* 1982-1983;17(1):37-49.
445. -Ylikoski A, Martikainen K, Partinen M. Parkinson's Disease and Restless Legs Syndrome. *Eur Neurol.* 2015 Mar 11;73(3-4):212-219.
446. Yoshii F, Takahashi H, Kumazawa R, Kobori S. Parkinson's disease and fatigue. *J Neurol* 2006; 253 (Suppl 7) VII/48-53.
447. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle- aged adults. *N Engl J Med* 1993;328:1230-5.
448. Załuska M, Dyduch A. Bupropion in the treatment of depression in Parkinson's disease. *Int Psychogeriatr.* 2011 Mar;23(2):325-7.
449. Zangaglia R, Martignoni E, Glorioso M, Ossola M, Riboldazzi G, Calandrella D, Brunetti G, Pacchetti C. Macrogol for the treatment of constipation in Parkinson's disease. A randomized placebocontrolled study. *Mov Disord* 2007; 22: 1239-44.
450. Zenzola A, Masi G, De Mari M, Defazio G, Livrea P, Lamberti P. Fatigue in Parkinson's disease. *Neurol Sci* 2003 ;24 :225-6.
451. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983 Jun;67(6):361-70.
452. Ziv I, Avraham M, Michaelov Y, Djaldetti R, Dressler R, Zoldan J, Melamed E. Enhanced fatigue during motor performance in patients with Parkinson's disease. *Neurology* 1998; 51: 1583-1586.
453. Zung WW. A Self-Rating Depression scale. *Arch Gen Psychiatry.* 1965 Jan;12:63-70.

ANEXOS

ANEXO I

**Escala de Hoehn y Yarh para valorar
la progresión y severidad de la enfermedad de
Parkinson**

Estadío 0	No hay signos de enfermedad
Estadío 1	Enfermedad unilateral
Estadío 2	Enfermedad bilateral, sin alteración del equilibrio
Estadío 3	Enfermedad bilateral leve a moderada con inestabilidad postural; físicamente independiente
Estadío 4	Incapacidad grave, aún capaz de caminar o permanecer de pie sin ayuda
Estadío 5	Permanece en silla de rueda o encamado si no tiene ayuda

ANEXO II

Escala de Hoehn y Yarh modificada

-
- 0 - No hay signos de enfermedad.
 - 1.0 - Enfermedad exclusivamente unilateral.
 - 1.5 - Afectación unilateral y axial.
 - 2.0 - Afectación bilateral sin alteración del equilibrio.
 - 2.5 - Afectación bilateral leve con recuperación en la prueba de retropulsión. (Test del empujón).
 - 3.0 - Afectación bilateral leve a moderada; cierta inestabilidad postural, pero físicamente independiente.
 - 4.0 - Incapacidad grave; aún capaz de caminar o de permanecer en pie sin ayuda.
 - 5.0 - Permanece en una silla de ruedas o en cama si no tiene ayuda.
-

ANEXO III**Questionnaire Wearing Off**

Please tick in column 1 any symptoms that you currently experience during your normal day. Please also tick the box in column 2 if this symptom usually improves or disappears after you take a dose of your Parkinson's medication.

	Experience Symptoms	Usually improves After my next dose
1. Tremor		
2. Difficulty in speech		
3. Anxiety		
4. Experience sweating		
5. Mood changes		
6. Weakness		
7. Problems with balance		
8. Slowness of movement		
9. Reduced dexterity		
10. Numbness		
11. General stiffness		
12. Experience panic attacks		
13. Cloudy mind/dullness thinking		
14. Abdominal discomfort		
15. Muscle cramping		
16. Difficulty getting out of the chair		
17. Experience hot and cold		
18. Pain		
19. Aching		

ANEXO IV

Cuestionario PD-NMS
Versión Final 24-08-07

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

Nombre: Fecha: Edad:

Centro: Hombre Mujer

PROBLEMAS NO MOTORES en ENFERMEDAD de PARKINSON

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

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

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

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

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

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

Toda la información que proporcione en este cuestionario será tratada de forma confidencial y sólo se usará con la finalidad para la cual se recogió. La información aportada solo se utilizará de forma colectiva. Sus datos personales serán tratados y guardados de acuerdo con la Ley Orgánica 15/1999, de Protección de Datos de Carácter Personal y la Ley 41/2002, reguladora de la Autonomía del Paciente y de Derechos y Obligaciones en Materia de Información y Documentación Clínica.

Desarrollado y validado por el International PD Non Motor Group

Para más información, contacte con: susanne.tluk@uhl.nhs.uk, alison.forbes@uhl.nhs.uk, o pmartinez@isciii.es

ANEXO V

Non Motor symptom Scale (NMSS)

Escala de evaluación de síntomas no motores en la EP
Versión final - 25-07-07

Escala de evaluación de síntomas no motores en la enfermedad de Parkinson

Paciente n°: Iniciales: Edad:

Los síntomas que se evalúan se refieren al último mes. Cada síntoma se puntúa de la siguiente forma:

Gravedad: 0 = Ninguna;
1 = Leve: presencia del síntoma pero causa poco malestar o alteración al paciente;
2 = Moderada: causa alguna molestia o alteración al paciente;
3 = Grave: importante fuente de malestar o alteración para el paciente.

Frecuencia: 1 = Raramente (<1 vez/sem);
2 = Ocasional (1 vez/sem);
3 = Frecuente (varias veces por semana);
4 = Muy frecuente (diariamente o manera continua).

La puntuación de cada dominio se obtiene sumando el resultado de gravedad x frecuencia de los ítems que lo componen. No se incluyen respuestas Sí/No en el cálculo final de gravedad x frecuencia (el texto entre paréntesis en las preguntas de la escala se incluye como ayuda).

	Gravedad	Frecuencia	Frecuencia x gravedad
Dominio 1: Sistema cardiovascular, incluye caídas			
1. ¿Nota el paciente mareo, aturdimiento o debilidad al ponerse de pie después de haber estado sentado o tumbado?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. ¿Se cae el paciente por desmayo o pérdida de conocimiento?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PUNTUACIÓN:			<input type="checkbox"/>
Dominio 2: Sueño/fatiga			
3. ¿Se queda el paciente adormilado o se duerme sin querer durante las actividades diurnas? (Por ejemplo, durante una conversación, las comidas o viendo la televisión o leyendo.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. ¿Limitan la fatiga (cansancio) o falta de energía (no el entrecimiento) las actividades diurnas del paciente?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. ¿Tiene dificultad el paciente para dormirse o permanecer dormido?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Cuando el paciente está inactivo, bien sea sentado o tumbado, ¿siente la necesidad de mover las piernas o siente inquietud en las piernas que mejora con el movimiento?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PUNTUACIÓN:			<input type="checkbox"/>
Dominio 3: Estado de ánimo/Apatía			
7. ¿Ha perdido interés el paciente por lo que le rodea?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. ¿Ha perdido interés el paciente en realizar actividades o le falta motivación para empezar nuevas actividades?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. ¿Se siente el paciente nervioso, preocupado o asustado sin razón aparente?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. ¿Parece el paciente triste o deprimido o ha referido tener tales sentimientos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. ¿Tiene el paciente un estado de ánimo aplanado, sin los altibajos normales?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. ¿Tiene el paciente dificultad para sentir placer con sus actividades habituales o refiere que no son placenteras?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PUNTUACIÓN:			<input type="checkbox"/>
Dominio 4: Problemas perceptivos/alucinaciones			
13. ¿Refiere el paciente ver cosas que no están?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. ¿Cree el paciente cosas que no son verdad? (Por ejemplo, sobre intención de daño, robo o infidelidad.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. ¿Ve doble el paciente? (2 objetos reales separados; no visión borrosa.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PUNTUACIÓN:			<input type="checkbox"/>

Escala de evaluación de síntomas no motores en la EP
Versión final - 25-07-07

	Gravedad	Frecuencia	Frecuencia x gravedad
Dominio 5: Atención/memoria			
16. ¿Tiene el paciente problemas para mantener la concentración mientras realiza actividades? (Por ejemplo, lectura o conversación.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. ¿Olvida el paciente cosas que le han dicho hace poco o hechos que ocurrieron hace pocos días?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. ¿Se olvida el paciente de hacer cosas? (Por ejemplo, tomar sus pastillas o apagar electrodomésticos.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Puntuación:			<input type="checkbox"/>
Dominio 6: Tracto gastrointestinal			
19. ¿Babea el paciente durante el día?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. ¿Tiene el paciente dificultad para tragar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21. ¿Sufre el paciente estreñimiento? (Defecar menos de tres veces a la semana.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Puntuación:			<input type="checkbox"/>
Dominio 7: Función urinaria			
22. ¿Tiene dificultad el paciente para retener la orina? (Urgencia)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23. ¿Tiene que orinar el paciente en el transcurso de 2 horas desde la última vez? (Frecuencia)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24. ¿Tiene que levantarse el paciente habitualmente a orinar por la noche? (Nocturia)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Puntuación:			<input type="checkbox"/>
Dominio 8: Función sexual			
25. ¿Se ha alterado el interés del paciente por el sexo? (Muy aumentado o disminuido – por favor, subrayar)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26. ¿Tiene problemas el paciente para mantener relaciones sexuales?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Puntuación:			<input type="checkbox"/>
Dominio 9: Miscelánea			
27. ¿Sufre el paciente dolor no explicable por otros padecimientos? (¿Está relacionado con la toma de medicamentos y se alivia con los fármacos antiparkinsonianos?)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28. ¿Refiere el paciente algún cambio en su capacidad para percibir sabores u olores?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29. ¿Refiere el paciente algún cambio reciente en su peso? (No relacionado con hacer dieta.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
30. ¿Suda el paciente excesivamente? (Sin relación con un ambiente caluroso.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Puntuación:			<input type="checkbox"/>
<u>Puntuación Total:</u>			<input type="checkbox"/>

Desarrollada por el *Internacional Parkinson's Disease Non-Motor Group*
Contactos: Ray.Chaudhuri@uhl.nhs.uk; pmartinez@isciii.es

ANEXO VI

UNIFIED PARKINSON'S DISEASE RATING SCALE (UPDRS)

I. MENTATION, BEHAVIOR AND MOOD

1. Intellectual Impairment

- 0 = None.
- 1 = Mild. Consistent forgetfulness with partial recollection of events and no other difficulties.
- 2 = Moderate memory loss, with disorientation and moderate difficulty handling complex problems.
Mild but definite impairment of function at home with need of occasional prompting.
- 3 = Severe memory loss with disorientation for time and often to place.
Severe impairment in handling problems.
- 4 = Severe memory loss with orientation preserved to person only. Unable to make judgements or solve problems. Requires much help with personal care. Cannot be left alone at all.

2. Thought Disorder (Due to dementia or drug intoxication)

- 0 = None.
- 1 = Vivid dreaming.
- 2 = "Benign" hallucinations with insight retained.
- 3 = Occasional to frequent hallucinations or delusions; without insight;
could interfere with daily activities.
- 4 = Persistent hallucinations, delusions, or florid psychosis. Not able to care for self.

3. Depression

- 0 = None.
- 1 = Periods of sadness or guilt greater than normal, never sustained for days or weeks.
- 2 = Sustained depression (1 week or more).
- 3 = Sustained depression with vegetative symptoms (insomnia, anorexia, weight loss, loss of interest).
- 4 = Sustained depression with vegetative symptoms and suicidal thoughts or intent.

4. Motivation/Initiative

- 0 = Normal.
 - 1 = Less assertive than usual; more passive.
 - 2 = Loss of initiative or disinterest in elective (nonroutine) activities.
 - 3 = Loss of initiative or disinterest in day to day (routine) activities.
 - 4 = Withdrawn, complete loss of motivation.
-

II. ACTIVITIES OF DAILY LIVING (for both "on" and "off")

5. Speech

- 0 = Normal.
- 1 = Mildly affected. No difficulty being understood.
- 2 = Moderately affected. Sometimes asked to repeat statements.
- 3 = Severely affected. Frequently asked to repeat statements.
- 4 = Unintelligible most of the time.

6. Salivation

- 0 = Normal.
- 1 = Slight but definite excess of saliva in mouth; may have nighttime drooling.
- 2 = Moderately excessive saliva; may have minimal drooling.
- 3 = Marked excess of saliva with some drooling.
- 4 = Marked drooling, requires constant tissue or handkerchief.

7. Swallowing

- 0 = Normal.
- 1 = Rare choking.
- 2 = Occasional choking.
- 3 = Requires soft food.
- 4 = Requires NG tube or gastrostomy feeding.

8. Handwriting

- 0 = Normal.
- 1 = Slightly slow or small.
- 2 = Moderately slow or small; all words are legible.
- 3 = Severely affected; not all words are legible.
- 4 = The majority of words are not legible.

9. Cutting food and handling utensils

- 0 = Normal.
- 1 = Somewhat slow and clumsy, but no help needed.
- 2 = Can cut most foods, although clumsy and slow; some help needed.
- 3 = Food must be cut by someone, but can still feed slowly.
- 4 = Needs to be fed.

10. Dressing

- 0 = Normal.
- 1 = Somewhat slow, but no help needed.
- 2 = Occasional assistance with buttoning, getting arms in sleeves.
- 3 = Considerable help required, but can do some things alone.
- 4 = Helpless.

11. Hygiene

- 0 = Normal.
- 1 = Somewhat slow, but no help needed.
- 2 = Needs help to shower or bathe; or very slow in hygienic care.
- 3 = Requires assistance for washing, brushing teeth, combing hair, going to bathroom.
- 4 = Foley catheter or other mechanical aids.

12. Turning in bed and adjusting bed clothes

- 0 = Normal.
- 1 = Somewhat slow and clumsy, but no help needed.
- 2 = Can turn alone or adjust sheets, but with great difficulty.
- 3 = Can initiate, but not turn or adjust sheets alone.
- 4 = Helpless.

13. Falling (unrelated to freezing)

- 0 = None.
- 1 = Rare falling.
- 2 = Occasionally falls, less than once per day.
- 3 = Falls an average of once daily.
- 4 = Falls more than once daily.

14. Freezing when walking

- 0 = None.
- 1 = Rare freezing when walking; may have starthetisation.
- 2 = Occasional freezing when walking.
- 3 = Frequent freezing. Occasionally falls from freezing.
- 4 = Frequent falls from freezing.

15. Walking

- 0 = Normal.
- 1 = Mild difficulty. May not swing arms or may tend to drag leg.
- 2 = Moderate difficulty, but requires little or no assistance.
- 3 = Severe disturbance of walking, requiring assistance.
- 4 = Cannot walk at all, even with assistance.

16. Tremor (Symptomatic complaint of tremor in any part of body.)

- 0 = Absent.
- 1 = Slight and infrequently present.
- 2 = Moderate; bothersome to patient.
- 3 = Severe; interferes with many activities.
- 4 = Marked; interferes with most activities.

17. Sensory complaints related to parkinsonism

- 0 = None.
 - 1 = Occasionally has numbness, tingling, or mild aching.
 - 2 = Frequently has numbness, tingling, or aching; not distressing.
 - 3 = Frequent painful sensations.
 - 4 = Excruciating pain.
-

III. MOTOR EXAMINATION**18. Speech**

- 0 = Normal.
- 1 = Slight loss of expression, diction and/or volume.
- 2 = Monotone, slurred but understandable; moderately impaired.
- 3 = Marked impairment, difficult to understand.
- 4 = Unintelligible.

19. Facial Expression

- 0 = Normal.
- 1 = Minimal hypomimia, could be normal "Poker Face".
- 2 = Slight but definitely abnormal diminution of facial expression.
- 3 = Moderate hypomimia; lips parted some of the time.
- 4 = Masked or fixed facies with severe or complete loss of facial expression; lips parted 1/4 inch or more.

20. Tremor at rest (head, upper and lower extremities)

- 0 = Absent.
- 1 = Slight and infrequently present.
- 2 = Mild in amplitude and persistent. Or moderate in amplitude, but only intermittently present.
- 3 = Moderate in amplitude and present most of the time.
- 4 = Marked in amplitude and present most of the time.

21. Action or Postural Tremor of hands

- 0 = Absent.
- 1 = Slight; present with action.
- 2 = Moderate in amplitude, present with action.
- 3 = Moderate in amplitude with posture holding as well as action.
- 4 = Marked in amplitude; interferes with feeding.

22. Rigidity (Judged on passive movement of major joints with patient relaxed in sitting position. Cogwheeling to be ignored.)

- 0 = Absent.
- 1 = Slight or detectable only when activated by mirror or other movements.
- 2 = Mild to moderate.
- 3 = Marked, but full range of motion easily achieved.
- 4 = Severe, range of motion achieved with difficulty.

23. Finger Taps (Patient taps thumb with index finger in rapid succession.)

- 0 = Normal.
- 1 = Mild slowing and/or reduction in amplitude.
- 2 = Moderately impaired. Definite and early fatiguing. May have occasional arrests in movement.
- 3 = Severely impaired. Frequent hesitation in initiating movements or arrests in ongoing movement.
- 4 = Can barely perform the task.

24. Hand Movements (Patient opens and closes hands in rapid succession.)

- 0 = Normal.
- 1 = Mild slowing and/or reduction in amplitude.
- 2 = Moderately impaired. Definite and early fatiguing. May have occasional arrests in movement.
- 3 = Severely impaired. Frequent hesitation in initiating movements or arrests in ongoing movement.
- 4 = Can barely perform the task.

25. Rapid Alternating Movements of Hands (Pronation-supination movements of hands, vertically and horizontally, with as large an amplitude as possible, both hands simultaneously.)

0 = Normal.

1 = Mild slowing and/or reduction in amplitude.

2 = Moderately impaired. Definite and early fatiguing. May have occasional arrests in movement.

3 = Severely impaired. Frequent hesitation in initiating movements or arrests in ongoing movement.

4 = Can barely perform the task.

26. Leg Agility (Patient taps heel on the ground in rapid succession picking up entire leg. Amplitude should be at least 3 inches.)

0 = Normal.

1 = Mild slowing and/or reduction in amplitude.

2 = Moderately impaired. Definite and early fatiguing. May have occasional arrests in movement.

3 = Severely impaired. Frequent hesitation in initiating movements or arrests in ongoing movement.

4 = Can barely perform the task.

27. Arising from Chair

(Patient attempts to rise from a straightbacked chair, with arms folded across chest.)

0 = Normal.

1 = Slow; or may need more than one attempt.

2 = Pushes self up from arms of seat.

3 = Tends to fall back and may have to try more than one time, but can get up without help.

4 = Unable to arise without help.

28. Posture

0 = Normal erect.

1 = Not quite erect, slightly stooped posture; could be normal for older person.

2 = Moderately stooped posture, definitely abnormal; can be slightly leaning to one side.

3 = Severely stooped posture with kyphosis; can be moderately leaning to one side.

4 = Marked flexion with extreme abnormality of posture.

29. Gait

0 = Normal.

1 = Walks slowly, may shuffle with short steps, but no festination (hastening steps) or propulsion.

2 = Walks with difficulty, but requires little or no assistance; may have some festination, short steps, or propulsion.

3 = Severe disturbance of gait, requiring assistance.

4 = Cannot walk at all, even with assistance.

30. Postural Stability (Response to sudden, strong posterior displacement produced by pull on shoulders while patient erect with eyes open and feet slightly apart. Patient is prepared.)

0 = Normal.

1 = Retropulsion, but recovers unaided.

2 = Absence of postural response; would fall if not caught by examiner.

3 = Very unstable, tends to lose balance spontaneously.

4 = Unable to stand without assistance.

31. Body Bradykinesia and Hypokinesia (Combining slowness, hesitancy, decreased arm swing, small amplitude, and poverty of movement in general.)

0 = None.

1 = Minimal slowness, giving movement a deliberate character; could be normal for some persons. Possibly reduced amplitude.

2 = Mild degree of slowness and poverty of movement which is definitely abnormal. Alternatively, some reduced amplitude.

3 = Moderate slowness, poverty or small amplitude of movement.

4 = Marked slowness, poverty or small amplitude of movement.

IV. COMPLICATIONS OF THERAPY (In the past week)**A. DYSKINESIAS****32. Duration: What proportion of the waking day are dyskinesias present?**

(Historical information.)

- 0 = None
- 1 = 1-25% of day.
- 2 = 26-50% of day.
- 3 = 51-75% of day.
- 4 = 76-100% of day.

33. Disability: How disabling are the dyskinesias?

(Historical information; may be modified by office examination.)

- 0 = Not disabling.
- 1 = Mildly disabling.
- 2 = Moderately disabling.
- 3 = Severely disabling.
- 4 = Completely disabled.

34. Painful Dyskinesias: How painful are the dyskinesias?

- 0 = No painful dyskinesias.
- 1 = Slight.
- 2 = Moderate.
- 3 = Severe.
- 4 = Marked.

35. Presence of Early Morning Dystonia (Historical information.)

- 0 = No
- 1 = Yes

B. CLINICAL FLUCTUATIONS**36. Are "off" periods predictable?**

- 0 = No
- 1 = Yes

37. Are "off" periods unpredictable?

- 0 = No
- 1 = Yes

38. Do "off" periods come on suddenly, within a few seconds?

- 0 = No
- 1 = Yes

39. What proportion of the waking day is the patient "off" on average?

- 0 = None
- 1 = 1-25% of day.
- 2 = 26-50% of day.
- 3 = 51-75% of day.
- 4 = 76-100% of day.

C. OTHER COMPLICATIONS**40. Does the patient have anorexia, nausea, or vomiting?**

- 0 = No
- 1 = Yes

41. Any sleep disturbances, such as insomnia or hypersomnolence?

- 0 = No
- 1 = Yes

42. Does the patient have symptomatic orthostasis?

(Record the patient's blood pressure, height and weight on the scoring form)

0 = No

1 = Yes

V. MODIFIED HOEHN AND YAHR STAGING

- STAGE 0 = No signs of disease.
 STAGE 1 = Unilateral disease.
 STAGE 1.5 = Unilateral plus axial involvement.
 STAGE 2 = Bilateral disease, without impairment of balance.
 STAGE 2.5 = Mild bilateral disease, with recovery on pull test.
 STAGE 3 = Mild to moderate bilateral disease; some postural instability; physically independent.
 STAGE 4 = Severe disability; still able to walk or stand unassisted.
 STAGE 5 = Wheelchair bound or bedridden unless aided.

VI. SCHWAB AND ENGLAND ACTIVITIES OF DAILY LIVING SCALE

- 100% = Completely independent. Able to do all chores without slowness, difficulty or impairment. Essentially normal. Unaware of any difficulty.
 90% = Completely independent. Able to do all chores with some degree of slowness, difficulty and impairment. Might take twice as long. Beginning to be aware of difficulty.
 80% = Completely independent in most chores. Takes twice as long. Conscious of difficulty and slowness.
 70% = Not completely independent. More difficulty with some chores. Three to four times as long in some. Must spend a large part of the day with chores.
 60% = Some dependency. Can do most chores, but exceedingly slowly and with much effort. Errors; some impossible.
 50% = More dependent. Help with half, slower, etc. Difficulty with everything.
 40% = Very dependent. Can assist with all chores, but few alone.
 30% = With effort, now and then does a few chores alone or begins alone. Much help needed.
 20% = Nothing alone. Can be a slight help with some chores. Severe invalid.
 10% = Totally dependent, helpless. Complete invalid.
 0% = Vegetative functions such as swallowing, bladder and bowel functions are not functioning. Bedridden.

ANEXO VII
Mini Mental State Examination (MMSE)
Basado en Folstein et al. (1975), Lobo et al. (1979)

Nombre: _____ Varón [] Mujer []
 Fecha: _____ F. nacimiento: _____ Edad: _____
 Estudios/Profesión: _____ N. Hª: _____
 Observaciones: _____

¿En qué año estamos? 0-1 ¿En qué estación? 0-1 ¿En qué día (fecha)? 0-1 ¿En qué mes? 0-1 ¿En qué día de la semana? 0-1		ORIENTACIÓN TEMPORAL (Máx.5)	
¿En qué hospital (o lugar) estamos? 0-1 ¿En qué piso (o planta, sala, servicio)? 0-1 ¿En qué pueblo (ciudad)? 0-1 ¿En qué provincia estamos? 0-1 ¿En qué país (o nación, autonomía)? 0-1		ORIENTACIÓN ESPACIAL (Máx.5)	
Nombre tres palabras Peseta-Caballo-Manzana (o Balón- Bandera-Arbol) a razón de 1 por segundo. Luego se pide al paciente que las repita. Esta primera repetición otorga la puntuación. Otorgue 1 punto por cada palabra correcta, pero continúe diciéndolas hasta que el sujeto repita las 3, hasta un máximo de 6 veces. Peseta 0-1 Caballo 0-1 Manzana 0-1 (Balón 0-1 Bandera 0-1 Árbol 0-1)	Nº de repeticiones necesarias	FIJACIÓN-Recuerdo Inmediato (Máx.3)	
Si tiene 30 pesetas y me va dando de tres en tres, ¿Cuántas le van quedando?. Detenga la prueba tras 5 sustracciones. Si el sujeto no puede realizar esta prueba, pídale que deletree la palabra MUNDO al revés. 30 0-1 27 0-1 24 0-1 21 0-1 18 0-1 (O 0-1 D 0-1 N 0-1 U 0-1 M 0-1)		ATENCIÓN- CÁLCULO (Máx.5)	
Preguntar por las tres palabras mencionadas anteriormente. Peseta 0-1 Caballo 0-1 Manzana 0-1 (Balón 0-1 Bandera 0-1 Árbol 0-1)		RECUERDO diferido (Máx.3)	
<i>.DENOMINACIÓN.</i> Mostrarle un lápiz o un bolígrafo y preguntar ¿qué es esto?. Hacer lo mismo con un reloj de pulsera. Lápiz 0-1 Reloj 0-1 <i>.REPETICIÓN.</i> Pedirle que repita la frase: "ni sí, ni no, ni pero" (o "En un trigal había 5 perros") 0-1 <i>.ÓRDENES.</i> Pedirle que siga la orden: "coja un papel con la mano derecha, dóblelo por la mitad, y póngalo en el suelo". Coje con mano d. 0-1 dobla por mitad 0-1 pone en suelo 0-1 <i>.LECTURA.</i> Escriba legiblemente en un papel "Cierre los ojos". Pídale que lo lea y haga lo que dice la frase 0-1 <i>.ESCRITURA.</i> Que escriba una frase (con sujeto y predicado) 0-1 <i>.COPLA.</i> Dibuje 2 pentágonos intersectados y pida al sujeto que los copie tal cual. Para otorgar un punto deben estar presentes los 10 ángulos y la intersección. 0-1		LENGUAJE (Máx.9)	
Puntuaciones de referencia 27 ó más: normal 24 ó menos: sospecha patológica 12-24: deterioro 9-12 : demencia		Puntuación Total (Máx.: 30 puntos)	

a.e.g.(1999)

ANEXO VIII

MDS-UPDRS

The Movement Disorder Society (MDS)-sponsored new version of the UDPRS is founded on the critique that was formulated by the Task Force for Rating Scales in Parkinson's disease (*Mov Disord* 2003;18:738-750). Thereafter, the MDS recruited a Chairperson to organize a program to provide the Movement Disorder community with a new version of the UDPRS that would maintain the overall format of the original UPDRS, but address issues identified in the critique as weaknesses and ambiguities. The Chairperson identified subcommittees with chairs and members. Each part was written by the appropriate subcommittee members and then reviewed and ratified by the entire group. These members are listed below.

The MDS UPDRS has four parts: Part I (non-motor experiences of daily living), Part II (motor experiences of daily living), Part III (motor examination) and Part IV (motor complications). Part I has two components: IA concerning a number of behaviors that are assessed by the investigator with all pertinent information from patients and caregivers and IB that is completed by the patient with or without the aid of the caregiver, but independently of the investigator. It can, however, be reviewed by the rater to ensure that all questions are answered clearly and the rater can help explain any perceived ambiguities. Part II is designed to be a self-administered questionnaire like Part IB, but can be reviewed by the investigator to ensure completeness and clarity. Of note, the official versions of Part1A, Part1B and Part2 of the MDS-UPDRS do not have separate on or off ratings. However, for individual programs or protocols the same questions can be used separately for on and off. Part III has instructions for the rater to give or demonstrate to the patient; it is completed by the rater. Part IV has instructions for the rater and also instructions to be read to the patient. This part integrates patient-derived information with the rater's clinical observations and judgments and is completed by the rater.

The authors of this new version are:

Chairperson: Christopher G. Goetz
 Part I: Werner Poewe (chair), Bruno Dubois, Anette Schrag
 Part II: Matthew B. Stern (chair), Anthony E. Lang, Peter A. LeWitt
 Part III: Stanley Fahn (chair), Joseph Jankovic, C. Warren Olanow
 Part IV: Pablo Martinez-Martin (chair), Andrew Lees, Olivier Rascol, Bob van Hilten
 Development Standards: Glenn T. Stebbins (chair), Robert Holloway, David Nyenhuis
 Appendices: Cristina Sampaio (chair), Richard Dodel, Jaime Kulisevsky
 Statistical Testing: Barbara Tilley (chair), Sue Leurgans, Jean Teresi,
 Consultant: Stephanie Shaftman, Nancy LaPelle

Contact person: Christopher G. Goetz, MD
 Rush University Medical Center
 1725 W. Harrison Street, Suite 755
 Chicago, IL USA 60612

Telephone 312-942-8016
 Email: cgoetz@rush.edu

July 1, 2008

July 1, 2008

Page 1

Part I: Non-Motor Aspects of Experiences of Daily Living (nM-EDL)

Overview: This portion of the scale assesses the non-motor impact of Parkinson's disease (PD) on patients' experiences of daily living. There are 13 questions. Part 1A is administered by the rater (six questions) and focuses on complex behaviors. Part 1B is a component of the self-administered Patient Questionnaire that covers seven questions on non-motor experiences of daily living.

Part 1A:

In administering Part 1A, the examiner should use the following guidelines:

1. Mark at the top of the form the primary data source as patient, caregiver, or patient and caregiver in equal proportion.
2. The response to each item should refer to a period encompassing the prior week including the day on which the information is collected.
3. All items must have an integer rating (no half points, no missing scores). In the event that an item does not apply or cannot be rated (e.g., amputee who cannot walk), the item is marked UR for Unable to Rate.
4. The answers should reflect the usual level of function and words such as "usually", "generally", "most of the time" can be used with patients.
5. Each question has a text for you to read (Instructions to patients/caregiver). After that statement, you can elaborate and probe based on the target symptoms outlined in the Instructions to examiner. You should NOT READ the RATING OPTIONS to the patient/caregiver, because these are written in medical terminology. From the interview and probing, you will use your medical judgment to arrive at the best response.
6. Patients may have co-morbidities and other medical conditions that can affect their function. You and the patient must rate the problem as it exists and do not attempt to separate elements due to Parkinson's disease from other conditions.

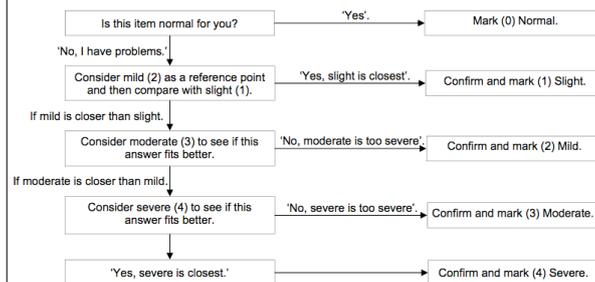
EXAMPLE OF NAVIGATING THROUGH THE RESPONSE OPTIONS FOR PART 1A

Suggested strategies for obtaining the most accurate answer:

After reading the instructions to the patient, you will need to probe the entire domain under discussion to determine Normal vs. problematic: if your questions do not identify any problem in this domain, record 0 and move on to the next question.

If your questions identify a problem in this domain, you should work next with a reference anchor at the mid-range (option 2 or Mild) to find out if the patient functions at this level, better or worse. You will not be reading the choices of responses to the patient as the responses use clinical terminology. You will be asking enough probing questions to determine the response that should be coded.

Work up and down the options with the patient to identify the most accurate response, giving a final check by excluding the options above and below the selected response.



July 1, 2008

Page 2

_____ Patient Name or Subject ID	_____ Site ID	____-____-____ (mm-dd-yyyy) Assessment Date	_____ Investigator's Initials
MDS UPDRS Part I: Non-Motor Aspects of Experiences of Daily Living (nM-EDL)			
Part 1A: Complex behaviors: [completed by rater] Primary source of information: <input type="checkbox"/> Patient <input type="checkbox"/> Caregiver <input type="checkbox"/> Patient and Caregiver in Equal Proportion To be read to the patient: I am going to ask you six questions about behaviors that you may or may not experience. Some questions concern common problems and some concern uncommon ones. If you have a problem in one of the areas, please choose the best response that describes how you have felt MOST OF THE TIME during the PAST WEEK . If you are not bothered by a problem, you can simply respond NO. I am trying to be thorough, so I may ask questions that have nothing to do with you.			
1.1 COGNITIVE IMPAIRMENT Instructions to examiner: Consider all types of altered level of cognitive function including cognitive slowing, impaired reasoning, memory loss, deficits in attention and orientation. Rate their impact on activities of daily living as perceived by the patient and/or caregiver. Instructions to patients [and caregiver]: Over the past week have you had problems remembering things, following conversations, paying attention, thinking clearly, or finding your way around the house or in town? [If yes, examiner asks patient or caregiver to elaborate and probes for information]			SCORE <input style="width: 30px; height: 30px;" type="text"/>
0: Normal: No cognitive impairment. 1: Slight: Impairment appreciated by patient or caregiver with no concrete interference with the patient's ability to carry out normal activities and social interactions. 2: Mild: Clinically evident cognitive dysfunction, but only minimal interference with the patient's ability to carry out normal activities and social interactions. 3: Moderate: Cognitive deficits interfere with but do not preclude the patient's ability to carry out normal activities and social interactions. 4: Severe: Cognitive dysfunction precludes the patient's ability to carry out normal activities and social interactions.			

1.2 HALLUCINATIONS AND PSYCHOSIS Instructions to examiner: Consider both illusions (misinterpretations of real stimuli) and hallucinations (spontaneous false sensations). Consider all major sensory domains (visual, auditory, tactile, olfactory and gustatory). Determine presence of unformed (for example sense of presence or fleeting false impressions) as well as formed (fully developed and detailed) sensations. Rate the patients insight into hallucinations and identify delusions and psychotic thinking. Instructions to patients [and caregiver]: Over the past week have you seen, heard, smelled or felt things that were not really there? [If yes, examiner asks patient or caregiver to elaborate and probes for information]	SCORE <input style="width: 30px; height: 30px;" type="text"/>
0: Normal: No hallucinations or psychotic behaviour. 1: Slight: Illusions or non-formed hallucinations, but patient recognizes them without loss of insight. 2: Mild: Formed hallucinations independent of environmental stimuli. No loss of insight. 3: Moderate: Formed hallucinations with loss of insight. 4: Severe: Patient has delusions or paranoia.	
1.3 DEPRESSED MOOD Instructions to examiner: Consider low mood, sadness, hopelessness, feelings of emptiness or loss of enjoyment. Determine their presence and duration over the past week and rate their interference with the patient's ability to carry out daily routines and engage in social interactions. Instruction to the patient (and caregiver): Over the past week have you felt low, sad, hopeless or unable to enjoy things? If yes, was this feeling for longer than one day at a time? Did it make it difficult for you carry out your usual activities or to be with people? If yes, examiner asks patient or caregiver to elaborate and probes for information]	SCORE <input style="width: 30px; height: 30px;" type="text"/>
0: Normal: No depressed mood. 1: Slight: Episodes of depressed mood that are not sustained for more than one day at a time. No interference with patient's ability to carry out normal activities and social interactions. 2: Mild: Depressed mood that is sustained over days, but without interference with normal activities and social interactions. 3: Moderate: Depressed mood that interferes with, but does not preclude, the patient's ability to carry out normal activities and social interactions. 4: Severe: Depressed mood precludes patient's ability to carry out normal activities and social interactions.	

1.4 ANXIOUS MOOD	SCORE
<p>Instructions to examiner: Determine nervous, tense, worried or anxious feelings (including panic attacks) over the past week and rate their duration and interference with the patient's ability to carry out daily routines and engage in social interactions.</p> <p>Instructions to patients [and caregiver]: Over the past week have you felt nervous, worried or tense? If yes, was this feeling for longer than one day at a time? Did it make it difficult for you to follow your usual activities or to be with other people? [If yes, examiner asks patient or caregiver to elaborate and probes for information.]</p> <p>0: Normal: No anxious feelings.</p> <p>1: Slight: Anxious feelings present but not sustained for more than one day at a time. No interference with patient's ability to carry out normal activities and social interactions.</p> <p>2: Mild: Anxious feelings are sustained over more than one day at a time, but without interference with patient's ability to carry out normal activities and social interactions.</p> <p>3: Moderate: Anxious feelings interfere with, but do not preclude, the patient's ability to carry out normal activities and social interactions.</p> <p>4: Severe: Anxious feelings preclude patient's ability to carry out normal activities and social interactions.</p>	<input type="checkbox"/>
<p>1.5 APATHY</p> <p>Instructions to examiner: Consider level of spontaneous activity, assertiveness, motivation and initiative and rate the impact of reduced levels on performance of daily routines and social interactions. Here the examiner should attempt to distinguish between apathy and similar symptoms that are best explained by depression.</p> <p>Instructions to patients (and caregiver): Over the past week, have you felt indifferent to doing activities or being with people? If yes, examiner asks patient or caregiver to elaborate and probes for information.]</p> <p>0: Normal: No apathy.</p> <p>1: Slight: Apathy appreciated by patient and/or caregiver, but no interference with daily activities and social interactions.</p> <p>2: Mild: Apathy interferes with isolated activities and social interactions.</p> <p>3: Moderate: Apathy interferes with most activities and social interactions.</p> <p>4: Severe: Passive and withdrawn, complete loss of initiative.</p>	<input type="checkbox"/>

July 1, 2008

Page 5

1.6 FEATURES OF DOPAMINE DYSREGULATION SYNDROME	SCORE
<p>Instructions to examiner: Consider involvement in a variety of activities including atypical or excessive gambling (e.g. casinos or lottery tickets), atypical or excessive sexual drive or interests (e.g., unusual interest in pornography, masturbation, sexual demands on partner), other repetitive activities (e.g. hobbies, dismantling objects, sorting or organizing), or taking extra non-prescribed medication for non-physical reasons (i.e., addictive behavior). Rate the impact of such abnormal activities/behaviors on the patient's personal life and on his family and social relations (including need to borrow money or other financial difficulties like withdrawal of credit cards, major family conflicts, lost time from work, or missed meals or sleep because of the activity).</p> <p>Instructions to patients [and caregiver]: Over the past week, have you had unusually strong urges that are hard to control? Do you feel driven to do or think about something and find it hard to stop? [Give patient examples such as gambling, cleaning, using the computer, taking extra medicine, obsessing about food or sex, all depending on the patients.]</p> <p>0: Normal: No problems present.</p> <p>1: Slight: Problems are present but usually do not cause any difficulties for the patient or family/caregiver.</p> <p>2: Mild: Problems are present and usually cause a few difficulties in the patient's personal and family life.</p> <p>3: Moderate: Problems are present and usually cause a lot of difficulties in the patient's personal and family life.</p> <p>4: Severe: Problems are present and preclude the patient's ability to carry out normal activities or social interactions or to maintain previous standards in personal and family life.</p>	<input type="checkbox"/>
<p>The remaining questions in Part I (Non-motor Experiences of Daily Living) [Sleep, Daytime Sleepiness, Pain and Other Sensation, Urinary Problems, Constipation Problems, Lightheadedness on Standing, and Fatigue] are in the Patient Questionnaire along with all questions in Part II [Motor Experiences of Daily Living].</p>	

July 1, 2008

Page 6

Patient Questionnaire:

Instructions:

This questionnaire will ask you about your experiences of daily living.

There are 20 questions. We are trying to be thorough, and some of these questions may therefore not apply to you now or ever. If you do not have the problem, simply mark 0 for NO.

Please read each one carefully and read all answers before selecting the one that best applies to you.

We are interested in your average or usual function over the past week including today. Some patients can do things better at one time of the day than at others. However, only one answer is allowed for each question, so please mark the answer that best describes what you can do most of the time.

You may have other medical conditions besides Parkinson's disease. Do not worry about separating Parkinson's disease from other conditions. Just answer the question with your best response.

Use only 0, 1, 2, 3, 4 for answers, nothing else. Do not leave any blanks.

Your doctor or nurse can review the questions with you, but this questionnaire is for patients to complete, either alone or with their caregivers.

Who is filling out this questionnaire (check the best answer):

Patient Caregiver Patient and Caregiver in Equal Proportion

July 1, 2008

Page 7

Part I: Non-Motor Aspects of Experiences of Daily Living (nM-EDL)

1.7 SLEEP PROBLEMS

Over the past week, have you had trouble going to sleep at night or staying asleep through the night? Consider how rested you felt after waking up in the morning.

- 0: Normal: No problems.
- 1: Slight: Sleep problems are present but usually do not cause trouble getting a full night of sleep.
- 2: Mild: Sleep problems usually cause some difficulties getting a full night of sleep.
- 3: Moderate: Sleep problems cause a lot of difficulties getting a full night of sleep, but I still usually sleep for more than half the night.
- 4: Severe: I usually do not sleep for most of the night.

SCORE

1.8 DAYTIME SLEEPINESS

Over the past week, have you had trouble staying awake during the daytime?

- 0: Normal: No daytime sleepiness.
- 1: Slight: Daytime sleepiness occurs but I can resist and I stay awake.
- 2: Mild: Sometimes I fall asleep when alone and relaxing. For example, while reading or watching TV.
- 3: Moderate: I sometimes fall asleep when I should not. For example, while eating or talking with other people.
- 4: Severe: I often fall asleep when I should not. For example, while eating or talking with other people.

July 1, 2008

Page 8

1.9 PAIN AND OTHER SENSATIONS	SCORE
<p>Over the past week, have you had uncomfortable feelings in your body like pain, aches tingling or cramps?</p> <p>0: Normal: No uncomfortable feelings.</p> <p>1: Slight: I have these feelings. However, I can do things and be with other people without difficulty.</p> <p>2: Mild: These feelings cause some problems when I do things or am with other people.</p> <p>3: Moderate: These feelings cause a lot of problems, but they do not stop me from doing things or being with other people.</p> <p>4: Severe: These feelings stop me from doing things or being with other people.</p>	<input type="checkbox"/>
<p>1.10 URINARY PROBLEMS</p> <p>Over the past week, have you had trouble with urine control? For example, an urgent need to urinate, a need to urinate too often, or urine accidents?</p> <p>0: Normal: No urine control problems.</p> <p>1: Slight: I need to urinate often or urgently. However, these problems do not cause difficulties with my daily activities.</p> <p>2: Mild: Urine problems cause some difficulties with my daily activities. However, I do not have urine accidents.</p> <p>3: Moderate: Urine problems cause a lot of difficulties with my daily activities, including urine accidents.</p> <p>4: Severe: I cannot control my urine and use a protective garment or have a bladder tube.</p>	<input type="checkbox"/>

July 1, 2008

Page 9

1.11 CONSTIPATION PROBLEMS	SCORE
<p>Over the past week have you had constipation troubles that cause you difficulty moving your bowels?</p> <p>0: Normal: No constipation.</p> <p>1: Slight: I have been constipated. I use extra effort to move my bowels. However, this problem does not disturb my activities or my being comfortable.</p> <p>2: Mild: Constipation causes me to have some troubles doing things or being comfortable.</p> <p>3: Moderate: Constipation causes me to have a lot of trouble doing things or being comfortable. However, it does not stop me from doing anything.</p> <p>4: Severe: I usually need physical help from someone else to empty my bowels.</p>	<input type="checkbox"/>
<p>1.12 LIGHT HEADEDNESS ON STANDING</p> <p>Over the past week, have you felt faint, dizzy or foggy when you stand up after sitting or lying down?</p> <p>0: Normal: No dizzy or foggy feelings.</p> <p>1: Slight: Dizzy or foggy feelings occur. However, they do not cause me troubles doing things.</p> <p>2: Mild: Dizzy or foggy feelings cause me to hold on to something, but I do not need to sit or lie back down.</p> <p>3: Moderate: Dizzy or foggy feelings cause me to sit or lie down to avoid fainting or falling.</p> <p>4: Severe: Dizzy or foggy feelings cause me to fall or faint.</p>	<input type="checkbox"/>

July 1, 2008

Page 10

1.13 FATIGUE	SCORE
<p>Over the past week, have you usually felt fatigued? This feeling is <u>not</u> part of being sleepy or sad</p> <p>0: Normal: No fatigue.</p> <p>1: Slight: Fatigue occurs. However it does not cause me troubles doing things or being with people.</p> <p>2: Mild: Fatigue causes me some troubles doing things or being with people.</p> <p>3: Moderate: Fatigue causes me a lot of troubles doing things or being with people. However, it does not stop me from doing anything.</p> <p>4: Severe: Fatigue stops me from doing things or being with people.</p>	<input type="checkbox"/>
Part II: Motor Aspects of Experiences of Daily Living (M-EDL)	
<p>2.1 SPEECH</p> <p>Over the past week, have you had problems with your speech?</p> <p>0: Normal: Not at all (no problems).</p> <p>1: Slight: My speech is soft, slurred or uneven, but it does not cause others to ask me to repeat myself.</p> <p>2: Mild: My speech causes people to ask me to occasionally repeat myself, but not everyday.</p> <p>3: Moderate: My speech is unclear enough that others ask me to repeat myself every day even though most of my speech is understood.</p> <p>4: Severe: Most or all of my speech cannot be understood.</p>	<input type="checkbox"/>

July 1, 2008

Page 11

2.2 SALIVA & DROOLING	SCORE
<p>Over the past week, have you usually had too much saliva during when you are awake or when you sleep?</p> <p>0: Normal: Not at all (no problems).</p> <p>1: Slight: I have too much saliva, but do not drool.</p> <p>2: Mild: I have some drooling during sleep, but none when I am awake.</p> <p>3: Moderate: I have some drooling when I am awake, but I usually do not need tissues or a handkerchief.</p> <p>4: Severe: I have so much drooling that I regularly need to use tissues or a handkerchief to protect my clothes.</p>	<input type="checkbox"/>
<p>2.3 CHEWING AND SWALLOWING</p> <p>Over the past week, have you usually had problems swallowing pills or eating meals? Do you need your pills cut or crushed or your meals to be made soft, chopped or blended to avoid choking?</p> <p>0: Normal: No problems.</p> <p>1: Slight: I am aware of slowness in my chewing or increased effort at swallowing, but I do not choke or need to have my food specially prepared.</p> <p>2: Mild: I need to have my pills cut or my food specially prepared because of chewing or swallowing problems, but I have not choked over the past week.</p> <p>3: Moderate: I choked at least once in the past week.</p> <p>4: Severe: Because of chewing and swallowing problems, I need a feeding tube.</p>	<input type="checkbox"/>

July 1, 2008

Page 12

2.4 EATING TASKS	SCORE
<p>Over the past week, have you usually had troubles handling your food and using eating utensils? For example, do you have trouble handling finger foods or using forks, knives, spoons, chopsticks?</p> <p>0: Normal: Not at all (No problems).</p> <p>1: Slight: I am slow, but I do not need any help handling my food and have not had food spills while eating.</p> <p>2: Mild: I am slow with my eating and have occasional food spills. I may need help with a few tasks such as cutting meat.</p> <p>3: Moderate: I need help with many eating tasks but can manage some alone.</p> <p>4: Severe: I need help for most or all eating tasks.</p>	<input type="checkbox"/>
<p>2.5 DRESSING</p> <p>Over the past week, have you usually had problems dressing? For example, are you slow or do you need help with buttoning, using zippers, putting on or taking off your clothes or jewelry?</p> <p>0: Normal: Not at all (no problems).</p> <p>1: Slight: I am slow but I do not need help.</p> <p>2: Mild: I am slow and need help for a few dressing tasks (buttons, bracelets).</p> <p>3: Moderate: I need help for many dressing tasks.</p> <p>4: Severe: I need help for most or all dressing tasks.</p>	<input type="checkbox"/>

July 1, 2008

Page 13

2.6 HYGIENE	SCORE
<p>Over the past week, have you usually been slow or do you need help with washing, bathing, shaving, brushing teeth, combing your hair or with other personal hygiene?</p> <p>0: Normal: Not at all (no problems).</p> <p>1: Slight: I am slow but I do not need any help.</p> <p>2: Mild: I need someone else to help me with some hygiene tasks.</p> <p>3: Moderate: I need help for many hygiene tasks.</p> <p>4: Severe: I need help for most or all of my hygiene tasks.</p>	<input type="checkbox"/>
<p>2.7 HANDWRITING</p> <p>Over the past week, have people usually had trouble reading your handwriting?</p> <p>0: Normal: Not at all (no problems).</p> <p>1: Slight: My writing is slow, clumsy or uneven, but all words are clear.</p> <p>2: Mild: Some words are unclear and difficult to read.</p> <p>3: Moderate: Many words are unclear and difficult to read.</p> <p>4: Severe: Most or all words cannot be read.</p>	<input type="checkbox"/>
<p>2.8 DOING HOBBIES AND OTHER ACTIVITIES</p> <p>Over the past week, have you usually had trouble doing your hobbies or other things that you like to do?</p> <p>0: Normal: Not at all (no problems).</p> <p>1: Slight: I am a bit slow but do these activities easily.</p> <p>2: Mild: I have some difficulty doing these activities.</p> <p>3: Moderate: I have major problems doing these activities, but still do most.</p> <p>4: Severe: I am unable to do most or all of these activities.</p>	<input type="checkbox"/>

July 1, 2008

Page 14

2.9 TURNING IN BED	SCORE
<p>Over the past week, do you usually have trouble turning over in bed?</p> <p>0: Normal: Not at all (no problems).</p> <p>1: Slight: I have a bit of trouble turning, but I do not need any help.</p> <p>2: Mild: I have a lot of trouble turning and need occasional help from someone else.</p> <p>3: Moderate: To turn over I often need help from someone else.</p> <p>4: Severe: I am unable to turn over without help from someone else.</p>	<input type="checkbox"/>
<p>2.10 TREMOR</p> <p>Over the past week, have you usually had shaking or tremor?</p> <p>0: Normal: Not at all. I have no shaking or tremor.</p> <p>1: Slight: Shaking or tremor occurs but does not cause problems with any activities.</p> <p>2: Mild: Shaking or tremor causes problems with only a few activities.</p> <p>3: Moderate: Shaking or tremor causes problems with many of my daily activities.</p> <p>4: Severe: Shaking or tremor causes problems with most or all activities.</p>	<input type="checkbox"/>
<p>2.11 GETTING OUT OF BED, A CAR, OR A DEEP CHAIR</p> <p>Over the past week, have you usually had trouble getting out of bed, a car seat, or a deep chair?</p> <p>0: Normal: Not at all (no problems).</p> <p>1: Slight: I am slow or awkward, but I usually can do it on my first try.</p> <p>2: Mild: I need more than one try to get up or need occasional help.</p> <p>3: Moderate: I sometimes need help to get up, but most times I can still do it on my own.</p> <p>4: Severe: I need help most or all of the time.</p>	<input type="checkbox"/>

July 1, 2008

Page 15

2.12 WALKING AND BALANCE	SCORE
<p>Over the past week, have you usually had problems with balance and walking?</p> <p>0: Normal: Not at all (no problems).</p> <p>1: Slight: I am slightly slow or may drag a leg. I never use a walking aid.</p> <p>2: Mild: I occasionally use a walking aid, but I do not need any help from another person.</p> <p>3: Moderate: I usually use a walking aid (cane, walker) to walk safely without falling. However, I do not usually need the support of another person.</p> <p>4: Severe: I usually use the support of another persons to walk safely without falling.</p>	<input type="checkbox"/>
<p>2.13 FREEZING</p> <p>Over the past week, on your usual day when walking, do you suddenly stop or freeze as if your feet are stuck to the floor.</p> <p>0: Normal: Not at all (no problems).</p> <p>1: Slight: I briefly freeze but I can easily start walking again. I do not need help from someone else or a walking aid (cane or walker) because of freezing.</p> <p>2: Mild: I freeze and have trouble starting to walk again, but I do not need someone's help or a walking aid (cane or walker) because of freezing.</p> <p>3: Moderate: When I freeze I have a lot of trouble starting to walk again and, because of freezing, I sometimes need to use a walking aid or need someone else's help.</p> <p>4: Severe: Because of freezing, most or all of the time, I need to use a walking aid or someone's help.</p>	<input type="checkbox"/>
<p>This completes the questionnaire. We may have asked about problems you do not even have, and may have mentioned problems that you may never develop at all. Not all patients develop all these problems, but because they can occur, it is important to ask all the questions to every patient. Thank you for your time and attention in completing this questionnaire.</p>	

July 1, 2008

Page 16

Part III: Motor Examination

Overview: This portion of the scale assesses the motor signs of PD. In administering Part III of the MDS-UPDRS the examiner should comply with the following guidelines:

At the top of the form, mark whether the patient is on medication for treating the symptoms of Parkinson's disease and, if on levodopa, the time since the last dose.

Also, if the patient is receiving medication for treating the symptoms of Parkinson's Disease, mark the patient's clinical state using the following definitions:
ON is the typical functional state when patients are receiving medication and have a good response.
OFF is the typical functional state when patients have a poor response in spite of taking medications.

The investigator should "rate what you see". Admittedly, concurrent medical problems such as stroke, paralysis, arthritis, contracture, and orthopedic problems such as hip or knee replacement and scoliosis may interfere with individual items in the motor examination. In situations where it is absolutely impossible to test (e.g., amputations, plegia, limb in a cast), use the notation "UR" for Unable to Rate. Otherwise, rate the performance of each task as the patient performs in the context of co-morbidities.

All items must have an integer rating (no half points, no missing ratings).

Specific instructions are provided for the testing of each item. These should be followed in all instances. The investigator demonstrates while describing tasks the patient is to perform and rates function immediately thereafter. For Global Spontaneous Movement and Rest Tremor items (3.14 and 3.17), these items have been placed purposefully at the end of the scale because clinical information pertinent to the score will be obtained throughout the entire examination.

At the end of the rating, indicate if dyskinesia (chorea or dystonia) was present at the time of the examination, and if so, whether these movements interfered with the motor examination.

3a Is the patient on medication for treating the symptoms of Parkinson's Disease? No Yes

3b If the patient is receiving medication for treating the symptoms of Parkinson's Disease, mark the patient's clinical state using the following definitions:

ON: On is the typical functional state when patients are receiving medication and have a good response.

OFF: Off is the typical functional state when patients have a poor response in spite of taking medications.

3c Is the patient on Levodopa? No Yes

3.C1 If yes, minutes since last levodopa dose: _____

July 1, 2008

Page 17

	SCORE
<p>3.1 SPEECH</p> <p><u>Instructions to examiner:</u> Listen to the patient's free-flowing speech and engage in conversation if necessary. Suggested topics: ask about the patient's work, hobbies, exercise, or how he got to the doctor's office. Evaluate volume, modulation (prosody) and clarity, including slurring, pallialia (repetition of syllables) and tachyphemia (rapid speech, running syllables together).</p> <p>0: Normal: No speech problems.</p> <p>1: Slight: Loss of modulation, diction or volume, but still all words easy to understand.</p> <p>2: Mild: Loss of modulation, diction, or volume, with a few words unclear, but the overall sentences easy to follow.</p> <p>3: Moderate: Speech is difficult to understand to the point that some, but not most, sentences are poorly understood.</p> <p>4: Severe: Most speech is difficult to understand or unintelligible.</p>	<input type="checkbox"/>
<p>3.2 FACIAL EXPRESSION</p> <p><u>Instructions to examiner:</u> Observe the patient sitting at rest for 10 seconds, without talking and also while talking. Observe eye-blink frequency, masked facies or loss of facial expression, spontaneous smiling and parting of lips.</p> <p>0: Normal: Normal facial expression.</p> <p>1: Slight: Minimal masked facies manifested only by decreased frequency of blinking.</p> <p>2: Mild: In addition to decreased eye-blink frequency, Masked facies present in the lower face as well, namely fewer movements around the mouth, such as less spontaneous smiling, but lips not parted.</p> <p>3: Moderate: Masked facies with lips parted some of the time when the mouth is at rest.</p> <p>4: Severe: Masked facies with lips parted most of the time when the mouth is at rest.</p>	<input type="checkbox"/>

July 1, 2008

Page 18

3.3 RIGIDITY	SCORE
<p>Instructions to examiner: Rigidity is judged on slow passive movement of major joints with the patient in a relaxed position and the examiner manipulating the limbs and neck. First, test without an activation maneuver. Test and rate neck and each limb separately. For arms, test the wrist and elbow joints simultaneously. For legs, test the hip and knee joints simultaneously. If no rigidity is detected, use an activation maneuver such as tapping fingers, fist opening/closing, or heel tapping in a limb not being tested. Explain to the patient to go as limp as possible as you test for rigidity.</p> <p>0: Normal: No rigidity.</p> <p>1: Slight: Rigidity only detected with activation maneuver.</p> <p>2: Mild: Rigidity detected without the activation maneuver, but full range of motion is easily achieved.</p> <p>3: Moderate: Rigidity detected without the activation maneuver; full range of motion is achieved with effort.</p> <p>4: Severe: Rigidity detected without the activation maneuver and full range of motion not achieved.</p>	<input type="checkbox"/> Neck <input type="checkbox"/> RUE <input type="checkbox"/> LUE <input type="checkbox"/> RLE <input type="checkbox"/> LLE
<p>3.4 FINGER TAPPING</p> <p>Instructions to examiner: Each hand is tested separately. Demonstrate the task, but do not continue to perform the task while the patient is being tested. Instruct the patient to tap the index finger on the thumb 10 times as quickly AND as big as possible. Rate each side separately, evaluating speed, amplitude, hesitations, halts and decrementing amplitude.</p> <p>0: Normal: No problems.</p> <p>1: Slight: Any of the following: a) the regular rhythm is broken with one or two interruptions or hesitations of the tapping movement; b) slight slowing; c) the amplitude decrements near the end of the 10 taps.</p> <p>2: Mild: Any of the following: a) 3 to 5 interruptions during tapping; b) mild slowing; c) the amplitude decrements midway in the 10-tap sequence.</p> <p>3: Moderate: Any of the following: a) more than 5 interruptions during tapping or at least one longer arrest (freeze) in ongoing movement; b) moderate slowing; c) the amplitude decrements starting after the 1st tap.</p> <p>4: Severe: Cannot or can only barely perform the task because of slowing, interruptions or decrements.</p>	<input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> L

July 1, 2008

Page 19

3.5 HAND MOVEMENTS	SCORE
<p>Instructions to examiner: Test each hand separately. Demonstrate the task, but do not continue to perform the task while the patient is being tested. Instruct the patient to make a tight fist with the arm bent at the elbow so that the palm faces the examiner. Have the patient open the hand 10 times as fully AND as quickly as possible. If the patient fails to make a tight fist or to open the hand fully, remind him/her to do so. Rate each side separately, evaluating speed, amplitude, hesitations, halts and decrementing amplitude.</p> <p>0: Normal: No problem.</p> <p>1: Slight: Any of the following: a) the regular rhythm is broken with one or two interruptions or hesitations of the movement; b) slight slowing; c) the amplitude decrements near the end of the task.</p> <p>2: Mild: Any of the following: a) 3 to 5 interruptions during the movements; b) mild slowing; c) the amplitude decrements midway in the task.</p> <p>3: Moderate: Any of the following: a) more than 5 interruptions during the movement or at least one longer arrest (freeze) in ongoing movement; b) moderate slowing; c) the amplitude decrements starting after the 1st open-and-close sequence.</p> <p>4: Severe: Cannot or can only barely perform the task because of slowing, interruptions or decrements.</p>	<input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> L
<p>3.6 PRONATION-SUPINATION MOVEMENTS OF HANDS</p> <p>Instructions to examiner: Test each hand separately. Demonstrate the task, but do not continue to perform the task while the patient is being tested. Instruct the patient to extend the arm out in front of his/her body with the palms down; then to turn the palm up and down alternately 10 times as fast and as fully as possible. Rate each side separately, evaluating speed, amplitude, hesitations, halts and decrementing amplitude.</p> <p>0: Normal: No problems.</p> <p>1: Slight: Any of the following: a) the regular rhythm is broken with one or two interruptions or hesitations of the movement; b) slight slowing; c) the amplitude decrements near the end of the sequence.</p> <p>2: Mild: Any of the following: a) 3 to 5 interruptions during the movements; b) mild slowing; c) the amplitude decrements midway in the sequence.</p> <p>3: Moderate: Any of the following: a) more than 5 interruptions during the movement or at least one longer arrest (freeze) in ongoing movement; b) moderate slowing c) the amplitude decrements starting after the 1st supination-pronation sequence.</p> <p>4: Severe: Cannot or can only barely perform the task because of slowing, interruptions or decrements.</p>	<input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> L

July 1, 2008

Page 20

3.7 TOE TAPPING		SCORE
<p>Instructions to examiner: Have the patient sit in a straight-backed chair with arms, both feet on the floor. Test each foot separately. Demonstrate the task, but do not continue to perform the task while the patient is being tested. Instruct the patient to place the heel on the ground in a comfortable position and then tap the toes 10 times as big and as fast as possible. Rate each side separately, evaluating speed, amplitude, hesitations, halts and decrementing amplitude.</p>		
0: Normal:	No problem.	
1: Slight:	Any of the following: a) the regular rhythm is broken with one or two interruptions or hesitations of the tapping movement; b) slight slowing; c) amplitude decrements near the end of the ten taps.	<input type="checkbox"/>
		R
2: Mild:	Any of the following: a) 3 to 5 interruptions during the tapping movements; b) mild slowing; c) amplitude decrements midway in the task.	
3: Moderate:	Any of the following: a) more than 5 interruptions during the tapping movements or at least one longer arrest (freeze) in ongoing movement; b) moderate slowing; c) amplitude decrements after the first tap.	<input type="checkbox"/>
		L
4: Severe:	Cannot or can only barely perform the task because of slowing, interruptions or decrements.	
<p>3.8 LEG AGILITY</p> <p>Instructions to examiner: Have the patient sit in a straight-backed chair with arms. The patient should have both feet comfortably on the floor. Test each leg separately. Demonstrate the task, but do not continue to perform the task while the patient is being tested. Instruct the patient to place the foot on the ground in a comfortable position and then raise and stomp the foot on the ground 10 times as high and as fast as possible. Rate each side separately, evaluating speed, amplitude, hesitations, halts and decrementing amplitude.</p>		
0: Normal:	No problems.	
1: Slight:	Any of the following: a) the regular rhythm is broken with one or two interruptions or hesitations of the movement; b) slight slowing; c) amplitude decrements near the end of the task.	<input type="checkbox"/>
		R
2: Mild:	Any of the following: a) 3 to 5 interruptions during the movements; b) mild slowness; c) amplitude decrements midway in the task.	
3: Moderate:	Any of the following: a) more than 5 interruptions during the movement or at least one longer arrest (freeze) in ongoing movement; b) moderate slowing in speed; c) amplitude decrements after the first tap.	<input type="checkbox"/>
		L
4: Severe:	Cannot or can only barely perform the task because of slowing, interruptions or decrements.	

July 1, 2008

Page 21

3.9 ARISING FROM CHAIR		SCORE
<p>Instructions to examiner: Have the patient sit in a straight-backed chair with arms, with both feet on the floor and sitting back in the chair (if the patient is not too short). Ask the patient to cross his/her arms across the chest and then to stand up. If the patient is not successful, repeat this attempt a maximum up to two more times. If still unsuccessful, allow the patient to move forward in the chair to arise with arms folded across the chest. Allow only one attempt in this situation. If unsuccessful, allow the patient to push off using his/her hands on the arms of the chair. Allow a maximum of three trials of pushing off. If still not successful, assist the patient to arise. After the patient stands up, observe the posture for item 3.13</p>		
0: Normal:	No problems. Able to arise quickly without hesitation.	
1: Slight:	Arising is slower than normal; or may need more than one attempt; or may need to move forward in the chair to arise. No need to use the arms of the chair.	<input type="checkbox"/>
2: Mild:	Pushes self up from arms of chair without difficulty.	
3: Moderate:	Needs to push off, but tends to fall back; or may have to try more than one time using arms of chair, but can get up without help.	
4: Severe:	Unable to arise without help.	
<p>3.10 GAIT</p> <p>Instructions to examiner: Testing gait is best performed by having the patient walking away from and towards the examiner so that both right and left sides of the body can be easily observed simultaneously. The patient should walk at least 10 meters (30 feet), then turn around and return to the examiner. This item measures multiple behaviors: stride amplitude, stride speed, height of foot lift, heel strike during walking, turning, and arm swing, but not freezing. Assess also for "freezing of gait" (next item 3.11) while patient is walking. Observe posture for item 3.13</p>		
0: Normal:	No problems.	
1: Slight:	Independent walking with minor gait impairment.	
2: Mild:	Independent walking but with substantial gait impairment.	<input type="checkbox"/>
3: Moderate:	Requires an assistance device for safe walking (walking stick, walker) but not a person.	
4: Severe:	Cannot walk at all or only with another person's assistance.	

July 1, 2008

Page 22

3.11 FREEZING OF GAIT	SCORE
<p>Instructions to examiner: While assessing gait, also assess for the presence of any gait freezing episodes. Observe for start hesitation and sluttering movements especially when turning and reaching the end of the task. To the extent that safety permits, patients may NOT use sensory tricks during the assessment.</p> <p>0: Normal: No freezing.</p> <p>1: Slight: Freezes on starting, turning or walking through doorway with a single halt during any of these events, but then continues smoothly without freezing during straight walking.</p> <p>2: Mild: Freezes on starting, turning or walking through doorway with more than one halt during any of these activities, but continues smoothly without freezing during straight walking.</p> <p>3: Moderate: Freezes once during straight walking.</p> <p>4: Severe: Freezes multiple times during straight walking.</p>	<input type="checkbox"/>
<p>3.12 POSTURAL STABILITY</p> <p>Instructions to examiner: The test examines the response to sudden body displacement produced by a quick, forceful pull on the shoulders while the patient is standing erect with eyes open and feet comfortably apart and parallel to each other. Test retropulsion. Stand behind the patient and instruct the patient on what is about to happen. Explain that s/he is allowed to take a step backwards to avoid falling. There should be a solid wall behind the examiner, at least 1-2 meters away to allow for the observation of the number of retropulsive steps. The first pull is an instructional demonstration and is purposely milder and not rated. The second time the shoulders are pulled briskly and forcefully towards the examiner with enough force to displace the center of gravity so that patient MUST take a step backwards. The examiner needs to be ready to catch the patient, but must stand sufficiently back so as to allow enough room for the patient to take several steps to recover independently. Do not allow the patient to flex the body abnormally forward in anticipation of the pull. Observe for the number of steps backwards or falling. Up to and including two steps for recovery is considered normal, so abnormal ratings begin with three steps. If the patient fails to understand the test, the examiner can repeat the test so that the rating is based on an assessment that the examiner feels reflects the patient's limitations rather than misunderstanding or lack of preparedness. Observe standing posture for item 3.13</p> <p>0: Normal: No problems: Recovers with one or two steps.</p> <p>1: Slight: 3-5 steps, but subject recovers unaided.</p> <p>2: Mild: More than 5 steps, but subject recovers unaided.</p> <p>3: Moderate: Stands safely, but with absence of postural response; falls if not caught by examiner.</p> <p>4: Severe: Very unstable, tends to lose balance spontaneously or with just a gentle pull on the shoulders.</p>	<input type="checkbox"/>

July 1, 2008

Page 23

3.13 POSTURE	SCORE
<p>Instructions to examiner: Posture is assessed with the patient standing erect after arising from a chair, during walking, and while being tested for postural reflexes. If you notice poor posture, tell the patient to stand up straight and see if the posture improves (see option 2 below). Rate the worst posture seen in these three observation points. Observe for flexion and side-to-side leaning.</p> <p>0: Normal: No problems.</p> <p>1: Slight: Not quite erect, but posture could be normal for older person.</p> <p>2: Mild: Definite flexion, scoliosis or leaning to one side, but patient can correct posture to normal posture when asked to do so.</p> <p>3: Moderate: Stopped posture, scoliosis or leaning to one side that cannot be corrected volitionally to a normal posture by the patient.</p> <p>4: Severe: Flexion, scoliosis or leaning with extreme abnormality of posture.</p>	<input type="checkbox"/>
<p>3.14 GLOBAL SPONTANEITY OF MOVEMENT (BODY BRADYKINESIA)</p> <p>Instructions to examiner: This global rating combines all observations on slowness, hesitancy, and small amplitude and poverty of movement in general, including a reduction of gesturing and of crossing the legs. This assessment is based on the examiner's global impression after observing for spontaneous gestures while sitting, and the nature of arising and walking.</p> <p>0: Normal: No problems.</p> <p>1: Slight: Slight global slowness and poverty of spontaneous movements.</p> <p>2: Mild: Mild global slowness and poverty of spontaneous movements.</p> <p>3: Moderate: Moderate global slowness and poverty of spontaneous movements.</p> <p>4: Severe: Severe global slowness and poverty of spontaneous movements.</p>	<input type="checkbox"/>
<p>3.15 POSTURAL TREMOR OF THE HANDS</p> <p>Instructions to examiner: All tremor, including re-emergent rest tremor, that is present in this posture is to be included in this rating. Rate each hand separately. Rate the highest amplitude seen. Instruct the patient to stretch the arms out in front of the body with palms down. The wrist should be straight and the fingers comfortably separated so that they do not touch each other. Observe this posture for 10 seconds.</p> <p>0: Normal: No tremor.</p> <p>1: Slight: Tremor is present but less than 1 cm in amplitude.</p> <p>2: Mild: Tremor is at least 1 but less than 3 cm in amplitude.</p> <p>3: Moderate: Tremor is at least 3 but less than 10 cm in amplitude.</p> <p>4: Severe: Tremor is at least 10 cm in amplitude.</p>	<div style="display: flex; flex-direction: column; align-items: center;"> <input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> L </div>

July 1, 2008

Page 24

3.16 KINETIC TREMOR OF THE HANDS	SCORE
<p>Instructions to examiner: This is tested by the finger-to-nose maneuver. With the arm starting from the outstretched position, have the patient perform at least three finger-to-nose maneuvers with each hand reaching as far as possible to touch the examiner's finger. The finger-to-nose maneuver should be performed slowly enough not to hide any tremor that could occur with very fast arm movements. Repeat with the other hand, rating each hand separately. The tremor can be present throughout the movement or as the tremor reaches either target (nose or finger). Rate the highest amplitude seen.</p> <p>0: Normal: No tremor.</p> <p>1: Slight: Tremor is present but less than 1 cm in amplitude.</p> <p>2: Mild: Tremor is at least 1 but less than 3 cm in amplitude.</p> <p>3: Moderate: Tremor is at least 3 but less than 10 cm in amplitude.</p> <p>4: Severe: Tremor is at least 10 cm in amplitude.</p>	<input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> L
<p>3.17 REST TREMOR AMPLITUDE</p> <p>Instructions to examiner: This and the next item have been placed purposefully at the end of the examination to allow the rater to gather observations on rest tremor that may appear at any time during the exam, including when quietly sitting, during walking and during activities when some body parts are moving but others are at rest. Score the maximum amplitude that is seen at any time as the final score. Rate only the amplitude and not the persistence or the intermittency of the tremor. As part of this rating, the patient should sit quietly in a chair with the hands placed on the arms of the chair (not in the lap) and the feet comfortably supported on the floor for 10 seconds with no other directives. Rest tremor is assessed separately for all four limbs and also for the lip/jaw. Rate only the maximum amplitude that is seen at any time as the final rating.</p> <p>Extremity ratings</p> <p>0: Normal: No tremor.</p> <p>1: Slight: < 1 cm in maximal amplitude.</p> <p>2: Mild: > 1 cm but < 3 cm in maximal amplitude.</p> <p>3: Moderate: 3 - 10 cm in maximal amplitude.</p> <p>4: Severe: > 10 cm in maximal amplitude.</p> <p>Lip/Jaw ratings</p> <p>0: Normal: No tremor.</p> <p>1: Slight: < 1 cm in maximal amplitude.</p> <p>2: Mild: > 1 cm but < 2 cm in maximal amplitude.</p> <p>3: Moderate: > 2 cm but < 3 cm in maximal amplitude.</p> <p>4: Severe: > 3 cm in maximal amplitude.</p>	<input type="checkbox"/> RUE <input type="checkbox"/> LUE <input type="checkbox"/> RLE <input type="checkbox"/> LLE <input type="checkbox"/> Lip/Jaw

July 1, 2008

Page 25

3.18 CONSTANCY OF REST TREMOR	SCORE
<p>Instructions to examiner: This item receives one rating for all rest tremor and focuses on the constancy of rest tremor during the examination period when different body parts are variously at rest. It is rated purposefully at the end of the examination so that several minutes of information can be coalesced into the rating.</p> <p>0: Normal: No tremor.</p> <p>1: Slight: Tremor at rest is present < 25% of the entire examination period.</p> <p>2: Mild: Tremor at rest is present 26-50% of the entire examination period.</p> <p>3: Moderate: Tremor at rest is present 51-75% of the entire examination period.</p> <p>4: Severe: Tremor at rest is present > 75% of the entire examination period.</p>	<input type="checkbox"/>
<p>DYSKINESIA IMPACT ON PART III RATINGS</p> <p>A. Were dyskinesias (chorea or dystonia) present during examination? <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes</p> <p>B. If yes, did these movements interfere with your ratings? <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes</p>	
<p>HOEHN AND YAHR STAGE</p> <p>0: Asymptomatic.</p> <p>1: Unilateral involvement only.</p> <p>2: Bilateral involvement without impairment of balance.</p> <p>3: Mild to moderate involvement; some postural instability but physically independent; needs assistance to recover from pull test.</p> <p>4: Severe disability; still able to walk or stand unassisted.</p> <p>5: Wheelchair bound or bedridden unless aided.</p>	<input type="checkbox"/>

July 1, 2008

Page 26

Part IV: Motor Complications																
<p>Overview and Instructions: In this section, the rater uses historical and objective information to assess two motor complications, dyskinesias and motor fluctuations that include OFF-state dystonia. Use all information from patient, caregiver, and the examination to answer the six questions that summarize function over the past week including today. As in the other sections, rate using only integers (no half points allowed) and leave no missing ratings. If the item cannot be rated, place UR for Unable to Rate. You will need to choose some answers based on percentages, and therefore you will need to establish how many hours generally are awake hours and use this figure as the denominator for "OFF" time and Dyskinesias. For "OFF dystonia", the total "Off" time will be the denominator. Operational definitions for examiner's use.</p> <p>Dyskinesias: Involuntary random movements Words that patients often recognize for dyskinesias include "irregular jerking", "wiggling", "twitching". <u>It is essential to stress to the patient the difference between dyskinesias and tremor, a common error when patients are assessing dyskinesias.</u></p> <p>Dystonia: contorted posture, often with a twisting component: Words that patients often recognize for dystonia include "spasms", "cramps", "posture".</p> <p>Motor fluctuation: Variable response to medication: Words that patients often recognize for motor fluctuation include "wearing out", "wearing off", "roller-coaster effect", "on-off", "uneven medication effects".</p> <p>OFF: Typical functional state when patients have a poor response in spite of taking medication or the typical functional response when patients are on NO treatment for parkinsonism. Words that patients often recognize include "low time", "bad time", "shaking time", "slow time", "time when my medications don't work."</p> <p>ON: Typical functional state when patients are receiving medication and have a good response: Words that patients often recognize include "good time", "walking time", "time when my medications work."</p>																
A . DYSKINESIAS [exclusive of OFF-state dystonia]																
<p>4.1 TIME SPENT WITH DYSKINESIAS</p> <p>Instructions to examiner: Determine the hours in the usual waking day and then the hours of dyskinesias. Calculate the percentage. If the patient has dyskinesias in the office, you can point them out as a reference to ensure that patients and caregivers understand what they are rating. You may also use your own acting skills to enact the dyskinesic movements you have seen in the patient before or show them dyskinesic movements typical of other patients. Exclude from this question early morning and nighttime painful dystonia.</p> <p><i>Instructions to patient [and caregiver]: Over the past week, how many hours do you usually sleep on a daily basis, including nighttime sleep and daytime napping? Alright, if you sleep ___ hrs, you are awake ___ hrs. Out of those awake hours, how many hours in total do you have wiggling, twitching or jerking movements? Do not count the times when you have tremor, which is a regular back and forth shaking or times when you have painful foot cramps or spasms in the early morning or at nighttime. I will ask about those later. Concentrate only on these types of wiggling, jerking and irregular movements. Add up all the time during the waking day when these usually occur. How many hours ___ (use this number for your calculation).</i></p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 30%;">0: Normal:</td> <td style="width: 30%;">No dyskinesias.</td> <td style="width: 40%;"></td> </tr> <tr> <td>1: Slight:</td> <td>≤ 25% of waking day.</td> <td>1. Total Hours Awake: _____</td> </tr> <tr> <td>2: Mild:</td> <td>26 - 50% of waking day.</td> <td>2. Total Hours with Dyskinesia: _____</td> </tr> <tr> <td>3: Moderate:</td> <td>51 - 75% of waking day.</td> <td>3. % Dyskinesia = ((2/1)*100): _____</td> </tr> <tr> <td>4: Severe:</td> <td>> 75% of waking day.</td> <td></td> </tr> </table>	0: Normal:	No dyskinesias.		1: Slight:	≤ 25% of waking day.	1. Total Hours Awake: _____	2: Mild:	26 - 50% of waking day.	2. Total Hours with Dyskinesia: _____	3: Moderate:	51 - 75% of waking day.	3. % Dyskinesia = ((2/1)*100): _____	4: Severe:	> 75% of waking day.		<p style="text-align: center;">SCORE</p> <div style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 30px; margin: 20px auto;"></div>
0: Normal:	No dyskinesias.															
1: Slight:	≤ 25% of waking day.	1. Total Hours Awake: _____														
2: Mild:	26 - 50% of waking day.	2. Total Hours with Dyskinesia: _____														
3: Moderate:	51 - 75% of waking day.	3. % Dyskinesia = ((2/1)*100): _____														
4: Severe:	> 75% of waking day.															

July 1, 2008

Page 27

<p>4.2 FUNCTIONAL IMPACT OF DYSKINESIAS</p> <p>Instructions to examiner: Determine the degree to which dyskinesias impact on the patient's daily function in terms of activities and social interactions. Use the patient's and caregiver's response to your question and your own observations during the office visit to arrive at the best answer.</p> <p><i>Instructions to patient [and caregiver]: Over the past week, did you usually have trouble doing things or being with people when these jerking movements occurred? Did they stop you from doing things or from being with people?</i></p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 30%;">0: Normal:</td> <td style="width: 30%;">No dyskinesias or no impact by dyskinesias on activities or social interactions.</td> <td style="width: 40%;"></td> </tr> <tr> <td>1: Slight:</td> <td>Dyskinesias impact on a few activities, but the patient usually performs all activities and participates in all social interactions during dyskinesic periods.</td> <td></td> </tr> <tr> <td>2: Mild:</td> <td>Dyskinesias impact on many activities, but the patient usually performs all activities and participates in all social interactions during dyskinesic periods.</td> <td></td> </tr> <tr> <td>3: Moderate:</td> <td>Dyskinesias impact on activities to the point that the patient usually does not perform some activities or does not usually participate in some social activities during dyskinesic episodes.</td> <td></td> </tr> <tr> <td>4: Severe:</td> <td>Dyskinesias impact on function to the point that the patient usually does not perform most activities or participate in most social interactions during dyskinesic episodes.</td> <td></td> </tr> </table>	0: Normal:	No dyskinesias or no impact by dyskinesias on activities or social interactions.		1: Slight:	Dyskinesias impact on a few activities, but the patient usually performs all activities and participates in all social interactions during dyskinesic periods.		2: Mild:	Dyskinesias impact on many activities, but the patient usually performs all activities and participates in all social interactions during dyskinesic periods.		3: Moderate:	Dyskinesias impact on activities to the point that the patient usually does not perform some activities or does not usually participate in some social activities during dyskinesic episodes.		4: Severe:	Dyskinesias impact on function to the point that the patient usually does not perform most activities or participate in most social interactions during dyskinesic episodes.		<p style="text-align: center;">SCORE</p> <div style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 30px; margin: 20px auto;"></div>
0: Normal:	No dyskinesias or no impact by dyskinesias on activities or social interactions.															
1: Slight:	Dyskinesias impact on a few activities, but the patient usually performs all activities and participates in all social interactions during dyskinesic periods.															
2: Mild:	Dyskinesias impact on many activities, but the patient usually performs all activities and participates in all social interactions during dyskinesic periods.															
3: Moderate:	Dyskinesias impact on activities to the point that the patient usually does not perform some activities or does not usually participate in some social activities during dyskinesic episodes.															
4: Severe:	Dyskinesias impact on function to the point that the patient usually does not perform most activities or participate in most social interactions during dyskinesic episodes.															
B . MOTOR FLUCTUATIONS																
<p>4.3 TIME SPENT IN THE OFF STATE</p> <p>Instructions to examiner: Use the number of waking hours derived from 4.1 and determine the hours spent in the "OFF" state. Calculate the percentage. If the patient has an OFF period in the office, you can point to this state as a reference. You may also use your knowledge of the patient to describe a typical OFF period. Additionally you may use your own acting skills to enact an OFF period you have seen in the patient before or show them OFF function typical of other patients. Mark down the typical number of OFF hours, because you will need this number for completing 4.6</p> <p><i>Instructions to patient [and caregiver]: Some patients with Parkinson's disease have a good effect from their medications throughout their awake hours and we call that "ON" time. Other patients take their medications but still have some hours of low time, bad time, slow time or shaking time. Doctors call these low periods "OFF" time. Over the past week, you told me before that you are generally awake ___ hrs each day. Out of these awake hours, how many hours in total do you usually have this type of low level or OFF function ___ (Use this number for your calculations).</i></p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 30%;">0: Normal:</td> <td style="width: 30%;">No OFF time.</td> <td style="width: 40%;"></td> </tr> <tr> <td>1: Slight:</td> <td>≤ 25% of waking day.</td> <td>1. Total Hours Awake: _____</td> </tr> <tr> <td>2: Mild:</td> <td>26 - 50% of waking day.</td> <td>2. Total Hours OFF: _____</td> </tr> <tr> <td>3: Moderate:</td> <td>51 - 75% of waking day.</td> <td>3. % OFF = ((2/1)*100): _____</td> </tr> <tr> <td>4: Severe:</td> <td>> 75% of waking day.</td> <td></td> </tr> </table>	0: Normal:	No OFF time.		1: Slight:	≤ 25% of waking day.	1. Total Hours Awake: _____	2: Mild:	26 - 50% of waking day.	2. Total Hours OFF: _____	3: Moderate:	51 - 75% of waking day.	3. % OFF = ((2/1)*100): _____	4: Severe:	> 75% of waking day.		<div style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 30px; margin: 20px auto;"></div>
0: Normal:	No OFF time.															
1: Slight:	≤ 25% of waking day.	1. Total Hours Awake: _____														
2: Mild:	26 - 50% of waking day.	2. Total Hours OFF: _____														
3: Moderate:	51 - 75% of waking day.	3. % OFF = ((2/1)*100): _____														
4: Severe:	> 75% of waking day.															

July 1, 2008

Page 28

4.4 FUNCTIONAL IMPACT OF FLUCTUATIONS	SCORE
<p>Instructions to examiner: Determine the degree to which motor fluctuations impact on the patient's daily function in terms of activities and social interactions. This question concentrates on the difference between the ON state and the OFF state. If the patient has no OFF time, the rating must be 0, but if patients have very mild fluctuations, it is still possible to be rated 0 on this item if no impact on activities occurs. Use the patient's and caregiver's response to your question and your own observations during the office visit to arrive at the best answer.</p> <p>Instructions to patient [and caregiver]: Think about when those low or "OFF" periods have occurred over the past week. Do you usually have more problems doing things or being with people than compared to the rest of the day when you feel your medications working? Are there some things you usually do during a good period that you have trouble with or stop doing during a low period?</p> <p>0: Normal: No fluctuations or No impact by fluctuations on performance of activities or social interactions.</p> <p>1: Slight: Fluctuations impact on a few activities, but during OFF, the patient usually performs all activities and participates in all social interactions that typically occur during the ON state.</p> <p>2: Mild: Fluctuations impact many activities, but during OFF, the patient still usually performs all activities and participates in all social interactions that typically occur during the ON state.</p> <p>3: Moderate: Fluctuations impact on the performance of activities during OFF to the point that the patient usually does not perform some activities or participate in some social interactions that are performed during ON periods.</p> <p>4: Severe: Fluctuations impact on function to the point that, during OFF, the patient usually does not perform most activities or participate in most social interactions that are performed during ON periods.</p>	<input type="checkbox"/>
<p>4.5 COMPLEXITY OF MOTOR FLUCTUATIONS</p> <p>Instructions to examiner: Determine the usual predictability of OFF function whether due to dose, time of day, food intake or other factors. Use the information provided by the patients and caregiver and supplement with your own observations. You will ask if the patient can count on them always coming at a special time, mostly coming at a special time (in which case you will probe further to separate slight from mild), only sometimes coming at a special time or are they totally unpredictable? Narrowing down the percentage will allow you to find the correct answer.</p> <p>Instructions to patient [and caregiver]: For some patients, the low or "OFF" periods happen at certain times during day or when they do activities like eating or exercising. Over the past week, do you usually know when your low periods will occur? In other words, do your low periods always come at a certain time? Do they mostly come at a certain time? Do they only sometimes come at a certain time? Are your low periods totally unpredictable?</p> <p>0: Normal: No motor fluctuations.</p> <p>1: Slight: OFF times are predictable all or almost all of the time (> 75%).</p> <p>2: Mild: OFF times are predictable most of the time (51-75%).</p> <p>3: Moderate: OFF times are predictable some of the time (26-50%).</p> <p>4: Severe: OFF episodes are rarely predictable. (≤ 25%).</p>	<input type="checkbox"/>

C. "OFF" DYSTONIA	
<p>4.6 PAINFUL OFF-STATE DYSTONIA</p> <p>Instructions to examiner: For patients who have motor fluctuations, determine what proportion of the OFF episodes usually includes painful dystonia? You have already determined the number of hours of "OFF" time (4.3). Of these hours, determine how many are associated with dystonia and calculate the percentage. If there is no OFF time, mark 0.</p> <p>Instructions to patient [and caregiver]: In one of the questions I asked earlier, you said you generally have _____ hours of low or "OFF" time when your Parkinson's disease is under poor control. During these low or "OFF" periods, do you usually have painful cramps or spasms? Out of the total _____ hrs of this low time, if you add up all the time in a day when these painful cramps come, how many hours would this make?</p> <p>0: Normal: No dystonia OR NO OFF TIME.</p> <p>1: Slight: < 25% of time in OFF state.</p> <p>2: Mild: 26-50% of time in OFF state.</p> <p>3: Moderate: 51-75% of time in OFF state.</p> <p>4: Severe: > 75% of time in OFF state.</p>	<input type="checkbox"/>
<p style="text-align: center;">1. Total Hours Off: _____</p> <p style="text-align: center;">2. Total Off Hours w/Dystonia: _____</p> <p style="text-align: center;">3. % Off Dystonia = ((2/1)*100): _____</p>	
<p>Summary statement to patient: READ TO PATIENT</p> <p>This completes my rating of your Parkinson's disease. I know the questions and tasks have taken several minutes, but I wanted to be complete and cover all possibilities. In doing so, I may have asked about problems you do not even have, and I may have mentioned problems that you may never develop at all. Not all patients develop all these problems, but because they can occur, it is important to ask all the questions to every patient. Thank you for your time and attention in completing this scale with me.</p>	

_____	_____	____-____-____ (mm-dd-yyyy) Assessment Date	_____
Patient Name or Subject ID	Site ID		Investigator's Initials

MDS UPDRS Score Sheet

1.A	Source of information	<input type="checkbox"/> Patient	3.3b	Rigidity– RUE	
		<input type="checkbox"/> Caregiver	3.3c	Rigidity– LUE	
		<input type="checkbox"/> Patient + Caregiver	3.3d	Rigidity– RLE	
Part I			3.3e	Rigidity– LLE	
1.1	Cognitive impairment		3.4a	Finger tapping– Right hand	
1.2	Hallucinations and psychosis		3.4b	Finger tapping– Left hand	
1.3	Depressed mood		3.5a	Hand movements– Right hand	
1.4	Anxious mood		3.5b	Hand movements– Left hand	
1.5	Apathy		3.6a	Pronation- supination movements– Right hand	
1.6	Features of DDS		3.6b	Pronation- supination movements– Left hand	
1.6a	Who is filling out questionnaire	<input type="checkbox"/> Patient <input type="checkbox"/> Caregiver <input type="checkbox"/> Patient + Caregiver	3.7a	Toe tapping–Right foot	
1.7	Sleep problems		3.7b	Toe tapping– Left foot	
1.8	Daytime sleepiness		3.8a	Leg agility– Right leg	
1.9	Pain and other sensations		3.8b	Leg agility– Left leg	
1.10	Urinary problems		3.9	Arising from chair	
1.11	Constipation problems		3.10	Gait	
1.12	Light headedness on standing		3.11	Freezing of gait	
1.13	Fatigue		3.12	Postural stability	
Part II			3.13	Posture	
2.1	Speech		3.14	Global spontaneity of movement	
2.2	Saliva and drooling		3.15a	Postural tremor– Right hand	
2.3	Chewing and swallowing		3.15b	Postural tremor– Left hand	
2.4	Eating tasks		3.16a	Kinetic tremor– Right hand	
2.5	Dressing		3.16b	Kinetic tremor– Left hand	
2.6	Hygiene		3.17a	Rest tremor amplitude– RUE	
2.7	Handwriting		3.17b	Rest tremor amplitude– LUE	
2.8	Doing hobbies and other activities		3.17c	Rest tremor amplitude– RLE	
2.9	Turning in bed		3.17d	Rest tremor amplitude– LLE	
2.10	Tremor		3.17e	Rest tremor amplitude– Lip/jaw	
2.11	Getting out of bed		3.18	Constancy of rest	
2.12	Walking and balance			Were dyskinesias present	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes
2.13	Freezing			Did these movements interfere with ratings?	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes
3a	Is the patient on medication?	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes		Hoehn and Yahr Stage	
3b	Patient's clinical state	<input type="checkbox"/> Off <input type="checkbox"/> On	Part IV		
3c	Is the patient on Levodopa?	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes	4.1	Time spent with dyskinesias	
3.C1	If yes, minutes since last dose:		4.2	Functional impact of dyskinesias	
Part III			4.3	Time spent in the OFF state	
3.1	Speech		4.4	Functional impact of fluctuations	
3.2	Facial expression		4.5	Complexity of motor fluctuations	
3.3a	Rigidity– Neck		4.6	Painful OFF-state dystonia	

July 1, 2008

Copyright © 2008 Movement Disorder Society. All rights reserved.
This chart may not be copied, distributed or otherwise used in whole or in part without prior written consent of the Movement Disorder Society

ANEXO IX-A

Escala de depresión de Hamilton de 21 ítems

Ítem	Valoración
1. Estado de ánimo deprimido (sensación de tristeza, desesperanza, desamparo, inutilidad)	0. Ausente 1. Expresa estas sensaciones solamente al ser preguntado 2. Expresa estas sensaciones espontáneamente de manera verbal 3. Expresa estas sensaciones de manera no verbal (p. ej., por medio de la expresión facial, la postura, la tendencia al llanto) 4. Expresa estas sensaciones de manera verbal y no verbal, de forma espontánea
2. Sentimiento de culpabilidad	0. Ausente 1. Se culpa a sí mismo, siente que ha decepcionado a la gente 2. Ideas de culpabilidad o culpabilidad por errores pasados o malas acciones 3. La enfermedad actual es un castigo. Ideas delirantes de culpabilidad 4. Oye voces acusatorias o de denuncia y/o tiene alucinaciones visuales amenazadoras
3. Suicidio	0. Ausente 1. Piensa que no vale la pena vivir la vida 2. Desearía estar muerto o piensa en la posibilidad de quitarse la vida 3. Piensa o amenaza con la manera de suicidarse 4. Intentos de suicidio (cualquier intento de suicidio se clasifica en 4)
4. Insomnio al principio de la noche	0. Ausente. No tiene dificultad para dormirse 1. Se queja de que le cuesta dormirse algunas veces (por ejemplo, tarda más de media hora en dormirse) 2. Se queja de que le cuesta dormirse siempre (todas las noches)
5. Insomnio durante la mitad de la noche	0. Ausente 1. Se queja de que está inquieto durante la noche 2. Está despierto durante la noche (si se levanta de la cama por cualquier razón se puntúa en 2, excepto si va al servicio)
6. Insomnio al final de la noche	0. Ausente 1. Se despierta a primera hora de la madrugada pero se vuelve a dormir 2. Es incapaz de volver a dormirse si se levanta de la cama
7. Trabajo y actividades	0. No tiene dificultad 1. Ideas y sentimientos de incapacidad. Fatiga o debilidad relacionadas con su actividad, trabajo o aficiones 2. Pérdida de interés en su actividad, trabajo o aficiones (directamente expresado por el paciente o indirectamente deducido por su desatención, indecisión y vacilación; siente que debe esforzarse en su trabajo o actividades) 3. Acortamiento del tiempo dedicado a actividades o disminución de la productividad 4. Dejó de trabajar por la enfermedad actual

(Continúa en pág. siguiente)

Ítem	Valoración
8. Inhibición (lentitud en el pensamiento y de lenguaje; pérdida de la capacidad de concentración, disminución de la actividad motora)	0. Habla y piensa normalmente 1. Ligera inhibición durante la entrevista 2. Evidente inhibición durante la entrevista 3. Entrevista larga y difícil 4. Estupor (no habla ni piensa). Entrevista imposible
9. Agitación	0. Ausente 1. No puede estar quieto 2. Juega con sus manos, cabello, etc. 3. Cambia constantemente de posición, no puede estar sentado 4. Se frota las manos, se muerde las uñas, se tira de los cabellos, se muerde los labios
10. Ansiedad psíquica	0. Ausente 1. Tensión subjetiva, irritabilidad 2. Preocupación por cosas sin importancia 3. Actitud aprensiva aparente en la cara y el lenguaje 4. Expresa temores espontáneamente sin ser preguntando
11. Ansiedad somática	Signos fisiológicos concomitantes con la ansiedad, tales como gastrointestinales (boca seca, flatulencia, indigestión, diarrea, retortijones, eructos), cardiovasculares (palpitaciones, cefalalgias), respiratorios (hiperventilación, suspiros); frecuencia urinaria; sudoración
12. Síntomas somáticos gastrointestinales	0. Ausente 1. Ligera 2. Moderada 3. Grave 4. Incapacitante
13. Síntomas somáticos generales	0. Ausente 1. Sensación de pesadez en las extremidades, espalda o cabeza. Dorsalgias, cefalalgias, algias musculares. Pérdida de energía y fatigabilidad 2. Cualquier síntoma somático bien definido se puntúa 2
14. Síntomas genitales	0. Ausente 1. Leve 2. Grave
15. Hipocondría	0. Ausente 1. Está preocupado por las funciones corporales y por síntomas orgánicos 2. Está muy preocupado porque piensa que tiene una enfermedad orgánica 3. Está convencido de que tiene una enfermedad orgánica. Solicita ayuda, exploraciones, etc. 4. Ideas delirantes hipocondríacas
16. Conciencia de enfermedad	0. Reconoce que está deprimido y enfermo 1. Reconoce su enfermedad pero la atribuye a otras causas, como la mala alimentación, el clima, el exceso de trabajo, un virus, la necesidad de descanso, etc. 2. Niega que está enfermo
17. Pérdida de peso (completar A en la primera evaluación y B en las siguientes)	A 0. No hay pérdida de peso 1. Probable pérdida de peso asociada con la enfermedad actual 2. Pérdida de peso conocida y expresada por el paciente B 0. No hay pérdida de peso o pérdida de peso inferior a 500 g en una semana 1. Pérdida de peso superior a 500 g en la semana anterior 2. Pérdida de peso superior a 1 kg en la semana anterior
18. Variación diurna	A Anotar si los síntomas empeoran por la mañana o por la tarde. Si no hay variación durante el día marque «ninguna» 0. Ninguna 1. Peor por la mañana 2. Peor por la tarde B Cuando haya variación, puntúe su intensidad. Marque «ninguna» si no hay variación 0. Ninguna 1. Leve 2. Grave
19. Despersonalización y desrealización (tales como sensación de irrealidad, ideas nihilistas)	0. Ausente 1. Leve 2. Moderada 3. Grave 4. Incapacitante
20. Síntomas paranoides	0. Ninguno 1. Suspicaz 2. Ideas de referencia 3. Delirios de referencia y persecución 4. Alucinaciones
21. Síntomas obsesivos y compulsivos	0. Ausentes 1. Leves 2. Graves

ANEXO X-B
Escala depresión de Hamilton de 17 items

<p>Humor depresivo (tristeza, desesperanza, desamparo, sentimiento de inutilidad)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ausente - Estas sensaciones las expresa solamente si le preguntan como se siente - Estas sensaciones las relata espontáneamente - Sensaciones no comunicadas verbalmente (expresión facial, postura, voz, tendencia al llanto) - Manifiesta estas sensaciones en su comunicación verbal y no verbal en forma espontánea a 	<p>0 1 2 3 4</p>
<p style="text-align: center;">Sentimientos de culpa</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ausente - Se culpa a si mismo, cree haber decepcionado a la gente - Tiene ideas de culpabilidad o medita sobre errores pasados o malas acciones - Siente que la enfermedad actual es un castigo - Oye voces acusatorias o de denuncia y/o experimenta alucinaciones visuales de amenaza 	<p>0 1 2 3 4</p>
<p style="text-align: center;">Suicidio</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ausente - Le parece que la vida no vale la pena ser vivida - Desearía estar muerto o tiene pensamientos sobre la posibilidad de morirse - Ideas de suicidio o amenazas - Intentos de suicidio (cualquier intento serio) 	<p>0 1 2 3 4</p>
<p style="text-align: center;">Insomnio precoz</p> <ul style="list-style-type: none"> - No tiene dificultad - Dificultad ocasional para dormir, por ej. más de media hora el conciliar el sueño - Dificultad para dormir cada noche 	<p>0 1 2</p>
<p style="text-align: center;">Insomnio intermedio</p> <ul style="list-style-type: none"> - No hay dificultad - Esta desvelado e inquieto o se despierta varias veces durante la noche - Esta despierto durante la noche, cualquier ocasión de levantarse de la cama se clasifica en 2 (excepto por motivos de evacuar) 	<p>0 1 2</p>
<p style="text-align: center;">Insomnio tardío</p> <ul style="list-style-type: none"> - No hay dificultad - Se despierta a primeras horas de la madrugada, pero se vuelve a dormir - No puede volver a dormirse si se levanta de la cama 	<p>0 1 2</p>
<p style="text-align: center;">Trabajo y actividades</p> <ul style="list-style-type: none"> - No hay dificultad - Ideas y sentimientos de incapacidad, fatiga o debilidad (trabajos, pasatiempos) - Pérdida de interés en su actividad (disminución de la atención, indecisión y vacilación) - Disminución del tiempo actual dedicado a actividades o disminución de la productividad - Dejó de trabajar por la presente enfermedad. Solo se compromete en las pequeñas tareas, o no puede realizar estas sin ayuda. 	<p>0 1 2 3 4</p>
<p>Inhibición psicomotora (lentitud de pensamiento y lenguaje, facultad de concentración disminuida, disminución de la actividad motora)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Palabra y pensamiento normales - Ligero retraso en el habla - Evidente retraso en el habla - Dificultad para expresarse - Incapacidad para expresarse 	<p>0 1 2 3 4</p>

Agitación psicomotora	
- Ninguna	0
- Juega con sus dedos	1
- Juega con sus manos, cabello, etc.	2
- No puede quedarse quieto ni permanecer sentado	3
- Retuerce las manos, se muerde las uñas, se tira de los cabellos, se muerde los labios	4
Ansiedad psíquica	
- No hay dificultad	0
- Tensión subjetiva e irritabilidad	1
- Preocupación por pequeñas cosas	2
- Actitud aprensiva en la expresión o en el habla	3
- Expresa sus temores sin que le pregunten	4
Ansiedad somática (signos físicos de ansiedad: gastrointestinales: sequedad de boca, diarrea, eructos, indigestión, etc; cardiovasculares: palpitaciones, cefaleas; respiratorios: hiperventilación, suspiros; frecuencia de micción incrementada; transpiración)	
- Ausente	0
- Ligera	1
- Moderada	2
- Severa	3
- Incapacitante	4
Síntomas somáticos gastrointestinales	
- Ninguno	0
- Pérdida del apetito pero come sin necesidad de que lo estimulen. Sensación de pesadez en el abdomen	1
- Dificultad en comer si no se le insiste. Solicita laxantes o medicación intestinal para sus síntomas gastrointestinales	2
	3
	4
Síntomas somáticos generales	
- Ninguno	0
- Pesadez en las extremidades, espalda o cabeza. Dorsalgias. Cefaleas, algias musculares. Pérdida de energía y fatigabilidad. Cualquier síntoma bien definido se clasifica en 2	1
	2
Síntomas genitales (tales como: disminución de la libido y trastornos menstruales)	
- Ausente	0
- Débil	1
- Grave	2
Hipocondría	
- Ausente	0
- Preocupado de sí mismo (corporalmente)	1
- Preocupado por su salud	2
- Se lamenta constantemente, solicita ayuda	3
Pérdida de peso	
- Pérdida de peso inferior a 500 gr. en una semana	0
- Pérdida de más de 500 gr. en una semana	1
- Pérdida de más de 1 Kg. en una semana	2
Introspección (insight)	
- Se da cuenta que está deprimido y enfermo	0
- Se da cuenta de su enfermedad pero atribuye la causa a la mala alimentación, clima, exceso de trabajo, virus, necesidad de descanso, etc.	1
- No se da cuenta que está enfermo	2
	3

ANEXO X

Inventario de Depresión de Beck.

En este cuestionario aparecen varios grupos de afirmaciones. Por favor, lea con atención cada una. A continuación, señale cuál de las afirmaciones de cada grupo describe mejor cómo se ha sentido durante esta última semana, incluido en el día de hoy. Si dentro de un mismo grupo, hay más de una afirmación que considere aplicable a su caso, márquela también. Asegúrese de leer todas las afirmaciones dentro de cada grupo antes de efectuar la elección, (se puntuará 0-1-2-3).

1) .

- No me siento triste
- Me siento triste.
- Me siento triste continuamente y no puedo dejar de estarlo.
- Me siento tan triste o tan desgraciado que no puedo soportarlo.

2) .

- No me siento especialmente desanimado respecto al futuro.
- Me siento desanimado respecto al futuro.
- Siento que no tengo que esperar nada.
- Siento que el futuro es desesperanzador y las cosas no mejorarán.

3) .

- No me siento fracasado.
- Creo que he fracasado más que la mayoría de las personas.
- Cuando miro hacia atrás, sólo veo fracaso tras fracaso.
- Me siento una persona totalmente fracasada.

4) .

- Las cosas me satisfacen tanto como antes.
- No disfruto de las cosas tanto como antes.
- Ya no obtengo una satisfacción auténtica de las cosas.
- Estoy insatisfecho o aburrido de todo.

5) .

- No me siento especialmente culpable.
- Me siento culpable en bastantes ocasiones.
- Me siento culpable en la mayoría de las ocasiones.
- Me siento culpable constantemente.

6) .

- No creo que esté siendo castigado.
- Me siento como si fuese a ser castigado.
- Espero ser castigado.
- Siento que estoy siendo castigado.

7) .

- No estoy decepcionado de mí mismo.
- Estoy decepcionado de mí mismo.
- Me da vergüenza de mí mismo.
- Me detesto.

8) .

- No me considero peor que cualquier otro.
- Me autocrítico por mis debilidades o por mis errores.
- Continúa me culpo por mis faltas.
- Me culpo por todo lo malo que sucede.

- 9) .
- No tengo ningún pensamiento de suicidio.
 - A veces pienso en suicidarme, pero no lo cometería.
 - Desearía suicidarme.
 - Me suicidaría si tuviese la oportunidad.
- 10).
- No lloro más de lo que solía llorar.
 - Ahora lloro más que antes.
 - Llora continuamente.
 - Antes era capaz de llorar, pero ahora no puedo, incluso aunque quiera.
- 11).
- No estoy más irritado de lo normal en mí.
 - Me molesto o irrito más fácilmente que antes.
 - Me siento irritado continuamente.
 - No me irrito absolutamente nada por las cosas que antes solían irritarme.
- 12).
- No he perdido el interés por los demás.
 - Estoy menos interesado en los demás que antes.
 - He perdido la mayor parte de mi interés por los demás.
 - He perdido todo el interés por los demás.
- 13).
- Tomo decisiones más o menos como siempre he hecho.
 - Evito tomar decisiones más que antes.
 - Tomar decisiones me resulta mucho más difícil que antes.
 - Ya me es imposible tomar decisiones.
- 14).
- No creo tener peor aspecto que antes.
 - Me temo que ahora parezco más viejo o poco atractivo.
 - Creo que se han producido cambios permanentes en mi aspecto que me hacen parecer poco atractivo.
 - Creo que tengo un aspecto horrible.
- 15).
- Trabajo igual que antes.
 - Me cuesta un esfuerzo extra comenzar a hacer algo.
 - Tengo que obligarme mucho para hacer algo.
 - No puedo hacer nada en absoluto.
- 16).
- Duermo tan bien como siempre.
 - No duermo tan bien como antes.
 - Me despierto una o dos horas antes de lo habitual y me resulta difícil volver a dormir.
 - Me despierto varias horas antes de lo habitual y no puedo volverme a dormir.
- 17).
- No me siento más cansado de lo normal.
 - Me canso más fácilmente que antes.
 - Me canso en cuanto hago cualquier cosa.
 - Estoy demasiado cansado para hacer nada.
- 18).
- Mi apetito no ha disminuido.
 - No tengo tan buen apetito como antes.
 - Ahora tengo mucho menos apetito.
 - He perdido completamente el apetito.

19).

- Últimamente he perdido poco peso o no he perdido nada.
- He perdido más de 2 kilos y medio.
- He perdido más de 4 kilos.
- He perdido más de 7 kilos.
- Estoy a dieta para adelgazar SI/NO.

20).

- No estoy preocupado por mi salud más de lo normal.
- Estoy preocupado por problemas físicos como dolores, molestias, malestar de estómago o estreñimiento.
- Estoy preocupado por mis problemas físicos y me resulta difícil pensar algo más.
- Estoy tan preocupado por mis problemas físicos que soy incapaz de pensar en cualquier cosa.

21).

- No he observado ningún cambio reciente en mi interés.
- Estoy menos interesado por el sexo que antes.
- Estoy mucho menos interesado por el sexo.
- He perdido totalmente mi interés por el sexo.

Guía para la interpretación del inventario de la depresión de Beck:

Puntuación	Nivel de depresión*
1-10	Estos altibajos son considerados normales.
11-16	Leve perturbación del estado de ánimo.
17-20	Estados de depresión intermitentes.
21-30	Depresión moderada.
31-40	Depresión grave.
+ 40	Depresión extrema.

* Una puntuación persistente de 17 o más indica que puede necesitar ayuda profesional.

ANEXO XI

Escala de depresión de MONTGOMERY-ASBERG

- 1.- Esta escala es un instrumento muy útil, válido y fiable para evaluar la depresión, y, constituye un apoyo para confirmar una sospecha de diagnóstico.
 2.- Es especialmente sensible para detectar los cambios del estado depresivo, si se pasa con intervalos de tiempos diferentes.
 3.- La evaluación se basa en una entrevista clínica que varía desde preguntas formuladas de una manera vaga acerca de los síntomas, hasta preguntas más detalladas que permiten una evaluación precisa de la gravedad. Mediante esta escala se evalúan los síntomas más característicos de la depresión.
 4.- El entrevistador debe decidir si la evaluación se arriolda a los niveles definidos en la escala (2,4,6) o a los niveles intermedios (1,3,5)

5.- VALORACIÓN:

En los estudios se suele utilizar puntuación igual o superior a 18 puntos como confirmación de depresión, pero no hay un punto de corte establecido

Para empezar el test pulsa el siguiente enlace:

1.- Tristeza manifiesta

- 0) Sin tristeza
- 1) Entre 0 y 2
- 2) Parece bajo de ánimo, pero se alegra sin dificultad
- 3) Entre 2 y 4
- 4) Parece triste e infeliz la mayor parte del tiempo
- 5) Entre 4 y 6
- 6) Se siente miserable todo el tiempo – extremadamente abatido

2.- Tristeza subjetiva / expresada

- 0) Ocasionalmente triste dependiendo de las situaciones
- 1) Entre 0 y 2
- 2) Triste o abatido pero puede alegrarse sin dificultad
- 3) Entre 2 y 4
- 4) Sentimientos de tristeza o pesimismo omnipresentes. El humor se ve aún influido por circunstancias externas
- 5) Entre 4 y 6
- 6) Tristeza continua o invariable, miseria, o abatimiento

3.- Tensión interna

- 0) Plácido. Sólo una efímera tensión interna
- 1) Entre 0 y 2
- 2) Sentimientos ocasionales de inquietud y malestar definido como enfermedad
- 3) Entre 2 y 4
- 4) Sentimientos continuos de tensión interna, o pánico intermitente que el paciente puede vencer sólo con alguna dificultad
- 5) Entre 4 y 6
- 6) Terror o angustia implacable, pánico aplastante

4.- Insomnio

- 0) Duerme como siempre
- 1) Entre 0 y 2
- 2) Ligera dificultad para el sueño o ligeramente reducido, sueño ligero o caprichoso
- 3) Entre 2 y 4
- 4) Reducción del sueño o interrupción durante al menos dos horas
- 5) Entre 4 y 6
- 6) Menos de 2 o 3 horas de sueño

5.- Disminución del apetito

- 0) Apetito normal o aumentado
- 1) Entre 0 y 2
- 2) Ligera reducción del apetito
- 3) Entre 2 y 4
- 4) Sin apetito, la comida es insípida
- 5) Entre 4 y 6
- 6) Necesita ser persuadido para comer algo

6.- Dificultad de concentración

- 0) Ninguna dificultad de concentración
- 1) Entre 0 y 2
- 2) Dificultades ocasionales en la organización de los propios pensamientos
- 3) Entre 2 y 4
- 4) Dificultades para concentrarse y mantener el pensamiento que reducen la capacidad para leer o mantener una conversación

5) Entre 4 y 6

6) Incapaz de leer o conversar sin una gran dificultad

7.- Inhibición psicomotriz

0) Ninguna dificultad para comenzar. Sin pereza

1) Entre 0 y 2

2) Dificultad para comenzar las actividades

3) Entre 2 y 4

4) Dificultad para comenzar las actividades rutinarias simples, que se desarrollan con esfuerzo

5) Entre 4 y 6

6) Lasiitud completa, incapaz de hacer nada sin ayuda

8.- Incapacidad para sentir afectos

0) Interés normal en lo que le rodea y en otras personas

1) Entre 0 y 2

2) Reducida la capacidad de diversión con los intereses habituales

3) Entre 2 y 4

4) Pérdida de interés en lo que le rodea. Disminución de los sentimientos hacia los amigos y conocidos

5) Entre 4 y 6

6) Experiencia de estar emocionalmente paralizado, incapaz de sentir cólera, pesar, o placer y fracaso completo e incluso doloroso de tener sentimientos hacia familiares cercanos y amigos

9.- Pensamientos pesimistas

0) Ningún pensamiento pesimista

1) Entre 0 y 2

2) Fluctuación de ideas de fracaso, auto-reproche o auto-desprecio

3) Entre 2 y 4

4) Auto-acusaciones persistentes, o ideas definitivas aunque acionales de culpa o pecado, incremento del pesimismo acerca del futuro

5) Entre 4 y 6

6) Delirios de ruina, remordimientos o pecado imperdonable, autoacusaciones que son absurdas e inquebrantables

10.- Ideación suicida

0) La vida es divertida o la toma como viene

1) Entre 0 y 2

2) Cansado de la vida. sólo ideas pasajeras de suicidio

3) Entre 2 y 4

4) Probablemente mejor muerto, son frecuentes las ideas de suicidio y el suicidio se considera como una posible solución, pero sin planes o intentos específicos

5) Entre 4 y 6

6) Planes de suicidio claros para cuando haya una oportunidad. Preparación activa para el suicidio

ANEXO XII

ESCALA DE DEPRESIÓN GERIÁTRICA DE YESAVAGE

Nombre	Fecha
Unidad/Centro	Nº Historia

7.2 ESCALA DE DEPRESIÓN GERIÁTRICA –TEST DE YESAVAGE-

Población diana: Población general mayor de 65 años. Se trata de un cuestionario **heteroadministrado** utilizado para el cribado de la depresión en personas mayores de 65 años.

Existen dos versiones:

- **Versión de 15:** Las respuestas correctas son afirmativas en los ítems 2, 3, 4, 6, 8, 9, 10, 12, 14 y 15, y negativas en los ítems 1, 5, 7, 11 y 13. Cada respuesta errónea puntúa 1. Los puntos de corte son:
 - 0 - 4 : Normal
 - 5 ó +: Depresión
- **Versión de 5 ítems:** Los ítems incluidos en esta versión son el 3, 4, 5, 8 y 13. Las respuestas correctas son afirmativas en los ítems 3, 4 y 8, y la negativa en el ítem 5 y 13. Cada respuesta errónea puntúa 1. Un número de respuestas erróneas superior o igual a 2 se considera depresión.

1- En general ¿Está satisfecho con su vida?	SÍ	NO
2- ¿Ha abandonado muchas de sus tareas habituales y aficiones?	SÍ	NO
3- <i>¿Siente que su vida está vacía?</i>	SÍ	NO
4- <i>¿Se siente con frecuencia aburrido/a?</i>	SÍ	NO
5- <i>¿Se encuentra de buen humor la mayor parte del tiempo?</i>	SÍ	NO
6- ¿Teme que algo malo pueda ocurrirle?	SÍ	NO
7- ¿Se siente feliz la mayor parte del tiempo?	SÍ	NO
8- <i>¿Con frecuencia se siente desamparado/a, desprotegido?</i>	SÍ	NO
9- ¿Prefiere usted quedarse en casa, más que salir y hacer cosas nuevas?	SÍ	NO
10- ¿Cree que tiene más problemas de memoria que la mayoría de la gente?	SÍ	NO
11- En estos momentos, ¿piensa que es estupendo estar vivo?	SÍ	NO
12- ¿Actualmente se siente un/a inútil?	SÍ	NO
13- <i>¿Se siente lleno/a de energía?</i>	SÍ	NO
14- ¿Se siente sin esperanza en este momento?	SÍ	NO
15- ¿Piensa que la mayoría de la gente está en mejor situación que usted?	SÍ	NO
PUNTUACIÓN TOTAL – V5		
PUNTUACIÓN TOTAL – V15		

ANEXO XIII**Escala de Autoevaluación para la Depresión de Zung (SDS)**

Por favor lea cada enunciado y decida con que frecuencia el enunciado describe la forma en que usted se ha sentido en los últimos días.

Por favor marque (✓) la columna adecuada.	Poco tiempo	Algo del tiempo	Una buena parte del tiempo	La mayor parte del tiempo
1. Me siento decaído y triste.				
2. Por la mañana es cuando me siento mejor.				
3. Siento ganas de llorar o irrumpo en llanto.				
4. Tengo problemas para dormir por la noche.				
5. Como la misma cantidad de siempre.				
6. Todavía disfruto el sexo.				
7. He notado que estoy perdiendo peso.				
8. Tengo problemas de estreñimiento.				
9. Mi corazón late más rápido de lo normal.				
10. Me canso sin razón alguna.				
11. Mi mente está tan clara como siempre.				
12. Me es fácil hacer lo que siempre hacía.				
13. Me siento agitado y no puedo estar quieto.				
14. Siento esperanza en el futuro.				
15. Estoy más irritable de lo normal.				
16. Me es fácil tomar decisiones.				
17. Siento que soy útil y me necesitan.				
18. Mi vida es bastante plena.				
19. Siento que los demás estarían mejor si yo muriera.				
20. Todavía disfruto de las cosas que disfrutaba antes.				

Zung WW. (1965). A self-rating depression scale. *Archives of General Psychiatry* 12: 63-70.

ANEXO XIV**HOSPITAL ANXIETY AND DEPRESSION SCALE**
Versión original de Zigmond y Snaith, 1983**ANEXO 14****HOSPITAL ANXIETY AND DEPRESSION SCALE**
Versión original de Zigmond y Snaith, 1983

Este cuestionario ha sido diseñado para ayudarnos a saber cómo se siente usted. Lea cada frase y marque la respuesta que más se ajusta a cómo se sintió durante la semana pasada. No piense mucho las respuestas. Lo más seguro es que si responde deprisa sus respuestas se ajustarán mucho más a cómo realmente se sintió.

- | | |
|---|---|
| <p>1. Me siento tenso o nervioso.</p> <p><input type="checkbox"/> Todos los días</p> <p><input type="checkbox"/> Muchas veces</p> <p><input type="checkbox"/> A veces</p> <p><input type="checkbox"/> Nunca</p> | <p>8. Me siento como si cada día estuviera más lento.</p> <p><input type="checkbox"/> Por lo general, en todo momento</p> <p><input type="checkbox"/> Muy a menudo</p> <p><input type="checkbox"/> A veces</p> <p><input type="checkbox"/> Nunca</p> |
| <p>2. Todavía disfruto con lo que antes me gustaba.</p> <p><input type="checkbox"/> Como siempre</p> <p><input type="checkbox"/> No lo bastante</p> <p><input type="checkbox"/> Sólo un poco</p> <p><input type="checkbox"/> Nada</p> | <p>9. Tengo una sensación extraña, como si tuviera mariposas en el estómago.</p> <p><input type="checkbox"/> El Nunca</p> <p><input type="checkbox"/> En ciertas ocasiones</p> <p><input type="checkbox"/> Con bastante frecuencia</p> <p><input type="checkbox"/> Muy a menudo</p> |
| <p>3. Tengo una sensación de miedo, como si algo horrible me fuera a suceder.</p> <p><input type="checkbox"/> Definitivamente y es muy fuerte</p> <p><input type="checkbox"/> Sí, pero no es muy fuerte</p> <p><input type="checkbox"/> Un poco, pero no me preocupa</p> <p><input type="checkbox"/> Nada</p> | <p>10. He perdido interés en mi aspecto personal.</p> <p><input type="checkbox"/> Totalmente</p> <p><input type="checkbox"/> No me preocupo tanto como debiera</p> <p><input type="checkbox"/> Podría tener un poco más de cuidado</p> <p><input type="checkbox"/> Me preocupo al igual que siempre</p> |
| <p>4. Puedo reírme y ver el lado divertido de las cosas.</p> <p><input type="checkbox"/> Al igual que siempre lo hice</p> <p><input type="checkbox"/> No tanto ahora</p> <p><input type="checkbox"/> Casi nunca</p> <p><input type="checkbox"/> Nunca</p> | <p>11. Me siento inquieto, como si no pudiera parar de moverme.</p> <p><input type="checkbox"/> Mucho</p> <p><input type="checkbox"/> Bastante</p> <p><input type="checkbox"/> No mucho</p> <p><input type="checkbox"/> Nada</p> |
| <p>5. Tengo mi mente llena de preocupaciones.</p> <p><input type="checkbox"/> La mayoría de las veces</p> <p><input type="checkbox"/> Con bastante frecuencia</p> <p><input type="checkbox"/> A veces, aunque no muy a menudo</p> <p><input type="checkbox"/> Sólo en ocasiones</p> | <p>12. Me siento optimista respecto al futuro.</p> <p><input type="checkbox"/> Igual que siempre</p> <p><input type="checkbox"/> Menos de lo que acostumbraba</p> <p><input type="checkbox"/> Mucho menos de lo que acostumbraba</p> <p><input type="checkbox"/> Nada</p> |
| <p>6. Me siento alegre.</p> <p><input type="checkbox"/> Nunca</p> <p><input type="checkbox"/> No muy a menudo</p> <p><input type="checkbox"/> A veces</p> <p><input type="checkbox"/> Casi siempre</p> | <p>13. Me asaltan sentimientos repentinos de pánico.</p> <p><input type="checkbox"/> Muy frecuentemente</p> <p><input type="checkbox"/> Bastante a menudo</p> <p><input type="checkbox"/> No muy a menudo</p> <p><input type="checkbox"/> Rara vez</p> |
| <p>7. Puedo estar sentado confortablemente y sentirme relajado.</p> <p><input type="checkbox"/> Siempre</p> <p><input type="checkbox"/> Por lo general</p> <p><input type="checkbox"/> No muy a menudo</p> <p><input type="checkbox"/> Nunca</p> | <p>14. Me divierto con un buen libro, la radio, o un programa de televisión.</p> <p><input type="checkbox"/> A menudo</p> <p><input type="checkbox"/> A veces</p> <p><input type="checkbox"/> No muy a menudo</p> <p><input type="checkbox"/> Rara vez</p> |

ANEXO XV**Pittsburgh Sleep Quality Index. Índice de Calidad del sueño de Pittsburgh**

INSTRUCCIONES: Las siguientes cuestiones hacen referencia a tus **hábitos de sueño sólo durante el último mes**. Tus respuestas deben **reflejar fielmente lo ocurrido la mayoría de días y noches del último mes**. Por favor contesta a todas las preguntas.

1. Durante el último mes, ¿a qué hora solías acostarte por la noche?

HORA HABITUAL DE ACOSTARSE: _____

2. Durante el último mes, ¿cuánto tiempo (en minutos) te ha costado quedarte dormido después de acostarte por las noches?

NUMERO DE MINUTOS PARA CONCILIAR EL SUEÑO: _____

3. Durante el último mes, ¿a qué hora te has levantado habitualmente por la mañana?

HORA HABITUAL DE LEVANTARSE: _____

4. Durante el último mes, ¿cuántas horas de sueño real has mantenido por las noches? (puede ser diferente del número de horas que estuviste acostado)

HORAS DE SUEÑO POR NOCHE: _____

Para cada una de las cuestiones siguientes, selecciona la respuesta más adecuada a tu situación. Por favor contesta todas las preguntas de detrás de la página.

5. Durante el último mes, ¿con qué frecuencia has tenido un sueño alterado a consecuencia de....?

(a) no poder conciliar el sueño después de 30 minutos de intentarlo:

<input type="checkbox"/> No me ha ocurrido durante el último mes	<input type="checkbox"/> Menos de una vez a la semana	<input type="checkbox"/> Una o dos veces a la semana	<input type="checkbox"/> Tres o más veces a la semana
--	---	--	---

(b) despertarse en mitad de la noche o de madrugada:

<input type="checkbox"/> No me ha ocurrido durante el último mes	<input type="checkbox"/> Menos de una vez a la semana	<input type="checkbox"/> Una o dos veces a la semana	<input type="checkbox"/> Tres o más veces a la semana
--	---	--	---

(c) tener que ir al baño:

<input type="checkbox"/> No me ha ocurrido durante el último mes	<input type="checkbox"/> Menos de una vez a la semana	<input type="checkbox"/> Una o dos veces a la semana	<input type="checkbox"/> Tres o más veces a la semana
--	---	--	---

(d) no poder respirar adecuadamente:

<input type="checkbox"/> No me ha ocurrido durante el último mes	<input type="checkbox"/> Menos de una vez a la semana	<input type="checkbox"/> Una o dos veces a la semana	<input type="checkbox"/> Tres o más veces a la semana
--	---	--	---

(e) tos o ronquidos:

<input type="checkbox"/> No me ha ocurrido durante el último mes	<input type="checkbox"/> Menos de una vez a la semana	<input type="checkbox"/> Una o dos veces a la semana	<input type="checkbox"/> Tres o más veces a la semana
--	---	--	---

(f) sensación de frío:

<input type="checkbox"/> No me ha ocurrido durante el último mes	<input type="checkbox"/> Menos de una vez a la semana	<input type="checkbox"/> Una o dos veces a la semana	<input type="checkbox"/> Tres o más veces a la semana
--	---	--	---

(g) sensación de calor:

<input type="checkbox"/> No me ha ocurrido durante el último mes	<input type="checkbox"/> Menos de una vez a la semana	<input type="checkbox"/> Una o dos veces a la semana	<input type="checkbox"/> Tres o más veces a la semana
--	---	--	---

(h) pesadillas

<input type="checkbox"/> No me ha ocurrido durante el último mes	<input type="checkbox"/> Menos de una vez a la semana	<input type="checkbox"/> Una o dos veces a la semana	<input type="checkbox"/> Tres o más veces a la semana
--	---	--	---

(i) sentir dolor

- No me ha ocurrido durante el último mes Menos de una vez a la semana Una o dos veces a la semana Tres o más veces a la semana

(j) otra causa(s), describir: _____**¿Con qué frecuencia ha tenido un sueño alterado a consecuencia de este problema?**

- No me ha ocurrido durante el último mes Menos de una vez a la semana Una o dos veces a la semana Tres o más veces a la semana

6. Durante el último mes, ¿cómo calificarías, en general, la calidad de tu sueño?

- Muy buena
 Bastante buena
 Bastante mala
 Muy mala

7. Durante el último mes, ¿con qué frecuencia tuviste que tomar medicinas (prescritas o automedicadas) para poder dormir?

- No me ha ocurrido durante el último mes Menos de una vez a la semana Una o dos veces a la semana Tres o más veces a la semana

8. Durante el último mes, ¿con qué frecuencia tuviste dificultad para mantenerte despierto mientras conducías, comías o desarrollabas alguna actividad social?

- No me ha ocurrido durante el último mes Menos de una vez a la semana Una o dos veces a la semana Tres o más veces a la semana

9. Durante el último mes, ¿cómo de problemático ha resultado para ti el mantener el entusiasmo por hacer las cosas?

- No ha resultado problemático en absoluto
 Sólo ligeramente problemático
 Moderadamente problemático
 Muy problemático

10. ¿Tienes pareja o compañero/a de habitación?

- No tengo pareja ni compañero/a de habitación
 Si tengo pero duerme en otra habitación
 Si tengo, pero duerme en la misma habitación y distinta cama
 Si tengo y duerme en la misma cama

Si tienes pareja o compañero/a de habitación con el que duermes, con qué frecuencia, durante el último mes, te ha dicho que has tenido...

(a) ronquido fuertes

- No me ha ocurrido durante el último mes Menos de una vez a la semana Una o dos veces a la semana Tres o más veces a la semana

(b) largas pausas entre las respiraciones mientras dormía

- No me ha ocurrido durante el último mes Menos de una vez a la semana Una o dos veces a la semana Tres o más veces a la semana

ANEXO XVI**ESCALA DE EPWORTH**

Escala de sueño de Epworth.

PREGUNTA ¿Con qué frecuencia se queda Ud. dormido en las siguientes situaciones? Incluso si no ha realizado recientemente alguna de las actividades mencionadas a continuación, trate de imaginar en qué medida le afectarían.

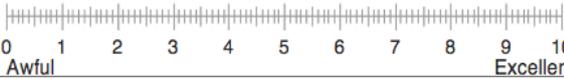
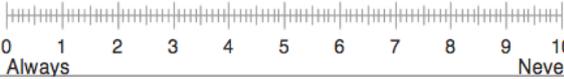
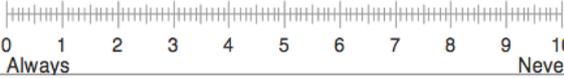
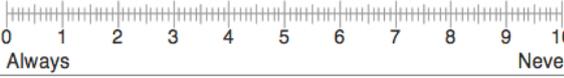
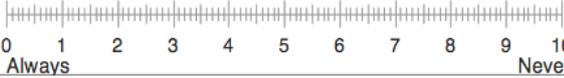
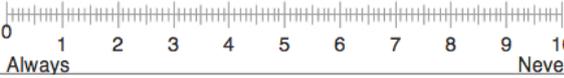
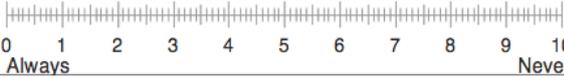
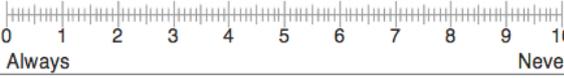
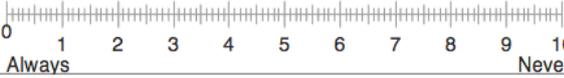
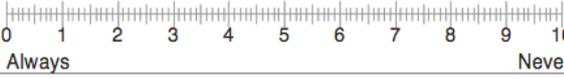
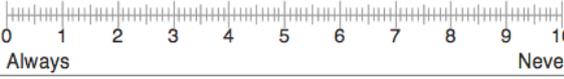
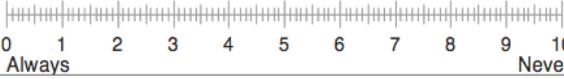
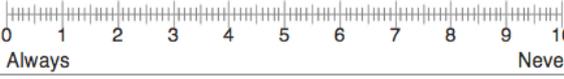
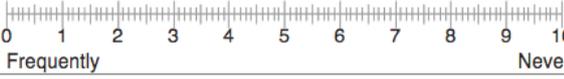
Utilice la siguiente escala y elija la cifra adecuada para cada situación.

- 0 = nunca se ha dormido
- 1 = escasa posibilidad de dormirse
- 2 = moderada posibilidad de dormirse
- 3 = elevada posibilidad de dormirse

Situación	Puntuación
• Sentado y leyendo	
• Viendo la T.V.	
• Sentado, inactivo en un espectáculo (teatro...)	
• En auto, como copiloto de un viaje de una hora	
• Recostado a media tarde	
• Sentado y conversando con alguien	
• Sentado después de la comida (sin tomar alcohol)	
• En su auto, cuando se para durante algunos minutos debido al tráfico	
Puntuación total (máx. 24)	

ANEXO XVII

Parkinson's Disease Sleep Scale (PDSS)

1. The overall quality of your night's sleep is:	
2. Do you have difficulty falling asleep each night?	
3. Do you have difficulty staying asleep?	
4. Do you have restlessness of legs or arms at night or in the evening causing disruption of sleep?	
5. Do you fidget in bed?	
6. Do you suffer from distressing dreams at night?	
7. Do you suffer from distressing hallucinations at night (seeing or hearing things that you are told do not exist)?	
8. Do you get up at night to pass urine?	
9. Do you have incontinence of urine because you are unable to move due to "off" symptoms?	
10. Do you experience numbness or tingling of your arms or legs which wake you from sleep at night?	
11. Do you have painful muscle cramps in your arms or legs which wake you from sleep at night?	
12. Do you wake early in the morning with painful posturing of arms or legs?	
13. On waking do you experience tremor?	
14. Do you feel tired and sleepy after waking in the morning?	
15. Have you unexpectedly fallen asleep during the day?	

ANEXO XVIII

 **Parkinson's Disease Sleep Scale (PDSS-2)**

Please rate the severity of the following based on your experiences during the past week (7 days). Please make a cross in the answer box

	Very often (This means 6 to 7 days a week)	Often (This means 4 to 5 days a week)	Sometimes (This means 2 to 3 days a week)	Occasionally (This means 1 day a week)	Never
1) Overall, did you sleep well during the last week?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
2) Did you have difficulty falling asleep each night?	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
3) Did you have difficulty staying asleep?	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
4) Did you have restlessness of legs or arms at nights causing disruption of sleep?	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
5) Was your sleep disturbed due to an urge to move your legs or arms?	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
6) Did you suffer from distressing dreams at night?	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
7) Did you suffer from distressing hallucinations at night (seeing or hearing things that you are told do not exist)?	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
8) Did you get up at night to pass urine?	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
9) Did you feel uncomfortable at night because you were unable to turn around in bed or move due to immobility?	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
10) Did you feel pain in your arms or legs which woke you up from sleep at night?	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
11) Did you have muscle cramps in your arms or legs which woke you up whilst sleeping at night?	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
12) Did you wake early in the morning with painful posturing of arms and legs?	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
13) On waking, did you experience tremor?	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
14) Did you feel tired and sleepy after waking in the morning?	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
15) Did you wake up at night due to snoring or difficulties with breathing?	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0

Parkinson's Disease Sleep Scale (PDSS-2)

ANEXO XIX

SCOPA- Escala de sueño

Objetivo del cuestionario

Por medio de este cuestionario intentamos saber hasta qué punto ha tenido problemas con el sueño *en el último mes*. Algunas de las preguntas se refieren al sueño *durante la noche*, como –por ejemplo– no ser capaz de dormirse o de permanecer dormido durante la noche. Otro grupo de preguntas se dirigen a conocer los problemas en relación con el sueño *durante el día*, tales como dormirse durante el día con (demasiada) facilidad o tener problemas para permanecer despierto

Por favor, ANTES de contestar las preguntas lea estas INSTRUCCIONES

Marque con una cruz la casilla correspondiente a la respuesta que mejor refleje su situación. Si desea cambiar una respuesta que ya marcó, rellene totalmente la casilla “equivocada” y marque con una cruz la correcta.

Si ha estado tomando pastillas para dormir, entonces la respuesta debe reflejar cómo ha dormido mientras estuvo tomando esas pastillas.

SEÑALE CON UNA CRUZ LA RESPUESTA ELEGIDA

SN: Problemas con el sueño nocturno

A. Durante el mes pasado, ...

	No	Un poco	Bastante	Mucho
1. ha tenido problemas para dormirse tras echarse a dormir por la noche?				
2. hasta qué punto cree que se ha despertado <i>demasiado a menudo</i> ?				
3. hasta qué punto cree que ha estado despierto <i>demasiado tiempo</i> mientras permanecía acostado durante la noche?				
4. hasta qué punto cree que se ha despertado <i>demasiado temprano</i> por la mañana?				
5. hasta qué punto cree que ha dormido <i>demasiado poco</i> durante la noche?				

En conjunto, ¿cómo ha dormido usted por la noche durante el mes pasado?

Muy bien	
Bien	
Bastante bien	
Ni muy bien ni muy mal	
Bastante mal	
Mal	
Muy mal	

SD: Somnolencia diurna

B. Durante el mes pasado, ...

	Nunca	A veces	De manera normal	Frecuentemente
1. ¿con qué frecuencia se ha dormido inesperadamente durante el día?				
2. ¿con qué frecuencia se ha dormido mientras estaba sentado tranquilamente?				
3. ¿con qué frecuencia se ha dormido mientras estaba viendo la televisión o leyendo?				
4. ¿con qué frecuencia se ha dormido mientras estaba hablando con alguien?				
5. ¿ha tenido problemas para permanecer despierto durante el día?				
6. ¿ha apreciado como un problema el dormirse durante el día?				

ANEXO XX**REM Sleep Behavior Disorder Screening Questionnaire**

Please answer each question by circling either "yes" or "no"

- YES NO I sometimes have very vivid dreams.
- YES NO My dreams frequently have an aggressive or action-packed content.
- YES NO The dream contents mostly match my nocturnal behavior.
- YES NO I know that my arms and legs move when I sleep.
- YES NO It thereby happened that I (almost) hurt my bed partner or myself.
- I have had the following phenomenon during my dreams:
- YES NO speaking, shouting, swearing, laughing loudly
- YES NO sudden limb movements, "fights"
- YES NO gestures, complex movements, that are useless during sleep, e.g., to wave, to salute, to frighten mosquitos, falls off the bed
- YES NO things that fell down around the bed, e.g., bedside lamp, book, glasses
- YES NO It happens that my movements awake me.
- YES NO After awakening I mostly remember the content of my dreams well.
- YES NO My sleep is frequently disturbed.
- YES NO I have had a disease of the nervous system (e.g., stroke, head trauma, parkinsonism, RLS, narcolepsy, depression, epilepsy, inflammatory disease of the brain).

SCORING

maximum score is 13

cut off score of 5 or above

ANEXO XXI

RBD Screening Questionnaire (RBDSQ-J) (from Miyamoto T, et al., 2009)
(RBD スクリーニング問診票)

English (Japanese)	Questions (質問)	Answer (答え)	
1. I sometimes have very vivid dreams. とてもはっきりした夢をときどき見る。		Yes (はい)	No (いいえ)
2. My dreams frequently have an aggressive or action-packed contents. 攻撃的だったり、動きが盛りだくさんだったりする夢をよく見る。		Yes (はい)	No (いいえ)
3. The dream contents mostly match my nocturnal behavior. 夢を見ているときに、夢の中と同じ動作をすることが多い。		Yes (はい)	No (いいえ)
4. I know that my arms or legs move when I sleep. 寝ている時にうでや足を動かしていることがある。		Yes (はい)	No (いいえ)
5. It thereby happened that I (almost) hurt my bed partner or myself. 寝ている時にうでや足を動かすので、隣で寝ている人にケガを負わせたり、自分がケガをしたりすることもある。		Yes (はい)	No (いいえ)
6. I have or had the following phenomena during my dreams. 夢を見ているときに以下のできごとが以前にあったり、今もある。			
6.1- speaking, shouting, sweating, laughing, loudly 誰かとしゃべる、大声でどなる、大声でののしる、大声で笑う。		Yes (はい)	No (いいえ)
6.2- sudden limb movements, "fights" うでと足を突如動かす/ けんかをしているように。		Yes (はい)	No (いいえ)
6.3- gesture, complex movements, that are useless during sleep, e.g. to wave, to salute, to frighten mosquitoes, falls off the bed 寝ている間に、身振りや複雑な動作をする。(例:手を振る、挨拶をする、何かを手で追い払う、ベッドから落ちる)		Yes (はい)	No (いいえ)
6.4 - things that fell down around the bed, e.g. bedside lamp, book glasses. ベッドの周りの物を落とす。(例:電気スタンド、本、メガネ)		Yes (はい)	No (いいえ)
7. It happens that my movements awake me. 寝ている時に自分の動作で目が覚めることがある。		Yes (はい)	No (いいえ)
8. After awakening I mostly remember the content of my dreams well. 目が覚めた後、夢の内容をだいたい覚えている。		Yes (はい)	No (いいえ)
9. My sleep is frequently disturbed. 眠りがよく妨げられる。		Yes (はい)	No (いいえ)
10. I have/had a disease of the nervous system (e.g. stroke, head trauma, parkinsonism, RLS, narcolepsy, depression, epilepsy, inflammatory disease of the brain), which? 以下のいずれかの神経系の病気を、以前患っていた、または現在患ってますか。 (例:脳卒中、頭部外傷、パーキンソン病、むずむず脚症候群、ナルコレプシー、うつ病、てんかん、脳の炎症性疾患)		Yes (はい)	No (いいえ)

ANEXO XXII**Parkinson's fatigue scale (PFS-16)**

- 1 Have to rest during the day
- 2 Life restricted by fatigue
- 3 Tired more quickly than other people
- 4 One of my three worst symptoms
- 5 Feel completely exhausted
- 6 Reluctant to socialise
- 7 Takes longer to get things performed
- 8 Feeling of heaviness
- 9 Could do more if not tired
- 10 Everything is an effort
- 11 Tired much of the time
- 12 Totally drained
- 13 Difficult to cope with everyday activities
- 14 Tired even when I have not performed anything
- 15 Do less in my day than I would like
- 16 So tired I want to lie down wherever I am

ANEXO XXIII**THE DAILY FATIGUE IMPACT SCALE (D-FIS)**

Fatigue is a feeling of physical tiredness and lack of energy that many people experience from time to time. In certain medical conditions, feelings of fatigue can be more frequent and more of a problem than usual. The following questionnaire has been designed to help us understand how you experience fatigue and how it has affected your life. Below is a list of statements that describe how fatigue may cause problems in people's lives.

Please read each statement carefully and place an "X" in the box that indicates best **HOW MUCH OF A PROBLEM FATIGUE HAS BEEN FOR YOU TODAY**. Please check ONE box for each statement and do not skip any items.

	No Problem 0	Small Problem 1	Moderate Problem 2	Big Problem 3	Extreme Problem 4
1. Because of fatigue, I feel less alert.					
2. Because of fatigue, I have to reduce my workload or responsibilities.					
3. Because of fatigue, I am less motivated to do anything that requires physical effort.					
4. Because of fatigue, I have trouble maintaining physical effort for long periods.					
5. Because of fatigue, I find it difficult to make decisions.					
6. Because of fatigue, I am less able to finish tasks that require thinking.					
7. Because of fatigue, I feel slowed down in my thinking.					
8. Because of fatigue, I have to limit my physical activities.					

D-FIS Total Score: _____

ANEXO XXIV**Fatigue Assessment Scale (FAS)**

The following ten statements refer to how you usually feel. For each statement you can choose one out of five answer categories, varying from Never to Always. 1 = Never, 2 = Sometimes; 3 = Regularly; 4 = Often; and 5 = Always.

	Never	Sometimes	Regularly	Often	Always
1. I am bothered by fatigue (WHOQOL)	1	2	3	4	5
2. I get tired very quickly (CIS)	1	2	3	4	5
3. I don't do much during the day (CIS)	1	2	3	4	5
4. I have enough energy for everyday life (WHOQOL)	1	2	3	4	5
5. Physically, I feel exhausted (CIS)	1	2	3	4	5
6. I have problems starting things (FS)	1	2	3	4	5
7. I have problems thinking clearly (FS)	1	2	3	4	5
8. I feel no desire to do anything (CIS)	1	2	3	4	5
9. Mentally, I feel exhausted	1	2	3	4	5
10. When I am doing something, I can concentrate quite well (CIS)	1	2	3	4	5

Note. Between brackets, the questionnaire is given from which the item is taken.

WHOQOL = World Health Organization Quality of Life assessment instrument; CIS = Checklist Individual Strength; FS = Fatigue Scale. Items 4 and 10 require reversed scoring. The scale score is calculated by summing all items.

ANEXO XXV

FACIT-F

Below is a list of statements that other people with your illness have said are important. Please circle or mark one number per line to indicate your response as it applies to the past 7 days.

PHYSICAL WELL-BEING		Not at all	A little bit	Some-what	Quite a bit	Very much
GP1	I have a lack of energy	0	1	2	3	4
GP2	I have nausea	0	1	2	3	4
GP3	Because of my physical condition, I have trouble meeting the needs of my family	0	1	2	3	4
GP4	I have pain	0	1	2	3	4
GP5	I am bothered by side effects of treatment	0	1	2	3	4
GP6	I feel ill	0	1	2	3	4
GP7	I am forced to spend time in bed	0	1	2	3	4
SOCIAL/FAMILY WELL-BEING		Not at all	A little bit	Some-what	Quite a bit	Very much
GS1	I feel close to my friends	0	1	2	3	4
GS2	I get emotional support from my family	0	1	2	3	4
GS3	I get support from my friends	0	1	2	3	4
GS4	My family has accepted my illness	0	1	2	3	4
GS5	I am satisfied with family communication about my illness	0	1	2	3	4
GS6	I feel close to my partner (or the person who is my main support)	0	1	2	3	4
GI	<i>Regardless of your current level of sexual activity, please answer the following question. If you prefer not to answer it, please mark this box <input type="checkbox"/> and go to the next section.</i>					
GS7	I am satisfied with my sex life	0	1	2	3	4

Please circle or mark one number per line to indicate your response as it applies to the past 7 days.

EMOTIONAL WELL-BEING		Not at all	A little bit	Some-what	Quite a bit	Very much
GE1	I feel sad	0	1	2	3	4
GE2	I am satisfied with how I am coping with my illness	0	1	2	3	4
GE3	I am losing hope in the fight against my illness	0	1	2	3	4
GE4	I feel nervous	0	1	2	3	4
GE5	I worry about dying	0	1	2	3	4
GE6	I worry that my condition will get worse	0	1	2	3	4
FUNCTIONAL WELL-BEING		Not at all	A little bit	Some-what	Quite a bit	Very much
GF1	I am able to work (include work at home)	0	1	2	3	4
GF2	My work (include work at home) is fulfilling	0	1	2	3	4
GF3	I am able to enjoy life	0	1	2	3	4
GF4	I have accepted my illness	0	1	2	3	4
GF5	I am sleeping well	0	1	2	3	4
GF6	I am enjoying the things I usually do for fun	0	1	2	3	4
GF7	I am content with the quality of my life right now	0	1	2	3	4

Please circle or mark one number per line to indicate your response as it applies to the past 7 days.

ADDITIONAL CONCERNS		Not at all	A little bit	Some- what	Quite a bit	Very much
PH1	I feel fatigued	0	1	2	3	4
PH2	I feel weak all over	0	1	2	3	4
PH3	I feel listless ("washed out")	0	1	2	3	4
PH4	I feel tired	0	1	2	3	4
PH5	I have trouble starting things because I am tired	0	1	2	3	4
PH6	I have trouble finishing things because I am tired	0	1	2	3	4
PH7	I have energy	0	1	2	3	4
PH8	I am able to do my usual activities	0	1	2	3	4
PH9	I need to sleep during the day	0	1	2	3	4
PH10	I am too tired to eat	0	1	2	3	4
PH11	I need help doing my usual activities	0	1	2	3	4
PH12	I am frustrated by being too tired to do the things I want to do	0	1	2	3	4
PH13	I have to limit my social activity because I am tired	0	1	2	3	4

ANEXO XXVI**Fatigue Severity Scale (FSS)**

The Fatigue Severity Scale (FSS) is a method of evaluating the impact of fatigue on you. The FSS is a short questionnaire that requires you to rate your level of fatigue.

The FSS questionnaire contains nine statements that rate the severity of your fatigue symptoms. Read each statement and circle a number from 1 to 7, based on how accurately it reflects your condition during the past week and the extent to which you agree or disagree that the statement applies to you.

- A low value (e.g., 1) indicates strong disagreement with the statement, whereas a high value (e.g., 7) indicates strong agreement.
- It is important that you circle a number (1 to 7) for every question.

FSS Questionnaire

During the past week, I have found that:	Disagree ←————→ Agree
1. My motivation is lower when I am fatigued.	1 2 3 4 5 6 7
2. Exercise brings on my fatigue.	1 2 3 4 5 6 7
3. I am easily fatigued.	1 2 3 4 5 6 7
4. Fatigue interferes with my physical functioning.	1 2 3 4 5 6 7
5. Fatigue causes frequent problems for me.	1 2 3 4 5 6 7
6. My fatigue prevents sustained physical functioning.	1 2 3 4 5 6 7
7. Fatigue interferes with carrying out certain duties and responsibilities.	1 2 3 4 5 6 7
8. Fatigue is among my three most disabling symptoms.	1 2 3 4 5 6 7
9. Fatigue interferes with my work, family, or social life.	1 2 3 4 5 6 7
Total Score:	

Scoring your results

Now that you have completed the questionnaire, it is time to score your results and evaluate your level of fatigue. It's simple: Add all the numbers you circled to get your total score.

The Fatigue Severity Scale key

A total score of less than 36 suggests that you may not be suffering from fatigue.

A total score of 36 or more suggests that you may need further evaluation by a physician.

Your next steps

This scale should not be used to make your own diagnosis.

ANEXO XXVII**Multidimensional Fatigue Inventory (MFI)**

Instructions:

By means of the following statements we would like to get an idea of how you have been feeling lately. There is, for example, the statement:

"I feel relaxed"

If you think that this is entirely true, that indeed you have been feeling relaxed lately, please place an X in the extreme left box; like this:

yes, that is true

--	--	--	--	--

 no, that is not true

The more you disagree with the statement, the more you can place an X in the direction of "no, that is not true". Please, do not miss out a statement and place one X next to each statement.

- | | | | | | | | | |
|---|----------------------|--|--|--|--|--|--|-------------------------|
| 1. I feel fit | yes, that is
true | <table border="1" style="display: inline-table;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table> | | | | | | no, that is
not true |
| | | | | | | | | |
| 2. Physically I feel only able to do a little | yes, that is
true | <table border="1" style="display: inline-table;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table> | | | | | | no, that is
not true |
| | | | | | | | | |
| 3. I feel very active | yes, that is
true | <table border="1" style="display: inline-table;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table> | | | | | | no, that is
not true |
| | | | | | | | | |
| 4. I feel like doing all sorts of nice things | yes, that is
true | <table border="1" style="display: inline-table;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table> | | | | | | no, that is
not true |
| | | | | | | | | |
| 5. I feel tired | yes, that is
true | <table border="1" style="display: inline-table;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table> | | | | | | no, that is
not true |
| | | | | | | | | |

ANEXO XXVIII



Escala de evaluación autonómica

A través de este cuestionario nos gustaría saber hasta qué punto ha tenido problemas funcionales en diferentes partes de su cuerpo durante el mes pasado, por ejemplo al orinar, o por excesiva sudoración. Para contestar debe poner una cruz en el recuadro que mejor refleje su situación. Si usted quiere cambiar una respuesta, debe tachar la casilla equivocada y poner una cruz en el recuadro correcto. Si usted ha recibido durante el mes pasado medicación para alguno/s de los problemas que más adelante se mencionan, entonces la pregunta se refiere a cómo estaba usted mientras estaba tomando la medicación. Usted puede poner la medicación que usa en la última página.

1. Durante el mes pasado, ¿ha presentado usted dificultades para tragar o se ha atragantado?

Nunca Rara vez Ocasionalmente Frecuentemente

2. Durante el mes pasado, ¿ha presentado babeo?

Nunca Rara vez Ocasionalmente Frecuentemente

3. Durante el mes pasado, ¿se le ha quedado la comida "atravesada" en la garganta?

Nunca Rara vez Ocasionalmente Frecuentemente

4. Durante el mes pasado, ¿alguna vez ha tenido mientras comía la sensación de que se "llenaba" rápidamente?

Nunca Rara vez Ocasionalmente Frecuentemente

5. *El estreñimiento es un trastorno intestinal que significa defecar (hacer de vientre) dos veces por semana o incluso menos.*

Durante el mes pasado, ¿ha tenido usted problemas de estreñimiento?

Nunca Rara vez Ocasionalmente Frecuentemente

6. Durante el mes pasado, ¿tuvo usted que hacer fuerza para defecar (hacer de vientre)?

Nunca Rara vez Ocasionalmente Frecuentemente

7. Durante el mes pasado, ¿ha tenido usted incontinencia fecal (se le han escapado las heces involuntariamente)?

Nunca Rara vez Ocasionalmente Frecuentemente

Las preguntas del 8 al 13 se refieren a problemas al orinar. Si usted usa sonda puede indicarlo poniendo una cruz en el recuadro "uso sonda"

8. Durante el mes pasado, ¿ha tenido usted dificultad para retener la orina?

Nunca Rara vez Ocasionalmente Frecuentemente *Uso sonda*

9. Durante el mes pasado, ¿ha tenido usted pérdidas involuntarias de orina?

Nunca Rara vez Ocasionalmente Frecuentemente *Uso sonda*

10. Durante el mes pasado, ¿hasta tenido usted la sensación de que, tras orinar, la vejiga no se vaciaba completamente?

Nunca Rara vez Ocasionalmente Frecuentemente *Uso sonda*

11. Durante el mes pasado, ¿era débil el chorro de la orina?

Nunca Rara vez Ocasionalmente Frecuentemente *Uso sonda*

12. Durante el mes pasado, ¿ha tenido que orinar de nuevo habiendo pasado menos de 2 horas de la vez anterior?

Nunca Rara vez Ocasionalmente Frecuentemente *Uso sonda*

13. Durante el mes pasado, ¿ha tenido que orinar durante la noche?

Nunca Rara vez Ocasionalmente Frecuentemente *Uso sonda*

14. Durante el mes pasado, al ponerse en pie ¿ha tenido sensación de mareo, alteración de la visión o dificultad para pensar con claridad?

Nunca Rara vez Ocasionalmente Frecuentemente

15. Durante el mes pasado, ¿se sintió mareado tras permanecer de pie durante algún tiempo?

Nunca Rara vez Ocasionalmente Frecuentemente

16. ¿Se ha desmayado en los últimos 6 meses?

Nunca Rara vez Ocasionalmente Frecuentemente

17. Durante el mes pasado, ¿ha sudado excesivamente durante el día?

Nunca Rara vez Ocasionalmente Frecuentemente

18. Durante el mes pasado, ¿ha sudado usted alguna vez excesivamente durante la noche?

Nunca Rara vez Ocasionalmente Frecuentemente

19. Durante el mes pasado, ¿notó sus ojos muy sensibles a la luz brillante?

Nunca Rara vez Ocasionalmente Frecuentemente

20. Durante el mes pasado, ¿ha tenido problemas para tolerar el frío?

Nunca Rara vez Ocasionalmente Frecuentemente

21. Durante el mes pasado, ¿ha tenido problemas para tolerar el calor?

Nunca Rara vez Ocasionalmente Frecuentemente

Las siguientes preguntas son acerca del sexo. Aunque nos damos cuenta de que la sexualidad es un tema muy íntimo, nos gustaría que respondiese a estas preguntas. Con respecto a las preguntas sobre actividad sexual, considere contacto sexual a las relaciones sexuales con una pareja o a la masturbación. Una opción extra se añade a estas preguntas, donde puede indicar usted que la situación descrita no ha tenido lugar durante el mes pasado, por ejemplo, porque usted no haya tenido relaciones sexuales. Las preguntas 22 y 23 son específicas para los hombres, y las preguntas 24 y 25 para mujeres.

Las siguientes 3 preguntas son **SOLO PARA HOMBRES**

22. Durante el mes pasado, ¿ha presentado usted impotencia (incapaz de tener o mantener una erección)?

Nunca Rara vez Ocasionalmente Frecuentemente No ha lugar
No aplicable

23. Durante el mes pasado, ¿con qué frecuencia ha sido incapaz de eyacular?

Nunca Rara vez Ocasionalmente Frecuentemente No ha lugar
No aplicable

23a. Durante el mes pasado, ¿ha tenido que tomar alguna medicación para trastornos de la erección?

(Si es el caso, ¿qué medicación?)

No Sí _____

Siga con la pregunta 26

Las siguientes 2 preguntas son **SOLO PARA MUJERES**

24. Durante el mes pasado, ¿ha presentado sequedad vaginal durante la relación sexual?

Nunca Rara vez Ocasionalmente Frecuentemente No ha lugar
No aplicable

25. Durante el mes pasado, ¿ha tenido dificultad para alcanzar el orgasmo?

Nunca Rara vez Ocasionalmente Frecuentemente No ha lugar
No aplicable

Las siguientes preguntas son para TODOS

Las preguntas que figuran a continuación se refieren al uso de medicación, hayan sido o no prescritas por un médico. Si usted utiliza medicación, por favor escriba el nombre del medicamento.

26. Durante el mes pasado ¿ha tomado usted medicación para?.

- | | | |
|--|--------------------------|--------------------------|
| a. Estreñimiento | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | No | Sí _____ |
| b. Problemas urinarios | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | No | Sí _____ |
| c. Tensión arterial | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | No | Sí _____ |
| d. Otros síntomas* | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <i>*(No relacionados con la enfermedad de Parkinson)</i> | No | Sí _____ |

ANEXO XXIX**Cleveland Constipation Score (CCS)**

Frequency of bowel movements	Score
1-2 times per 1-2 days	0
2 times per week	1
Once per week	2
Less than once per week	3
Less than once per month	4
Difficulty: painful evacuation effort	
Never	0
Rarely	1
Sometimes	2
Usually	3
Always	4
Completeness: feeling incomplete evacuation	
Never	0
Rarely	1
Sometimes	2
Usually	3
Always	4
Pain: abdominal pain	
Never	0
Rarely	1
Sometimes	2
Usually	3
Always	4
Time: minutes in lavatory per attempt	
Less than 5	0
5-10	1
10-20	2
20-30	3
More than 30	4
Assistance: type of assistance	
Without assistance	0
Stimulative laxatives	1
Digital assistance or enema	2
Failure: unsuccessful attempts for evacuation per 24 hours	
Never	0
1-3	1
3-6	2
6-9	3
More than 9	4
History: duration of constipation (yr)	
0	0
1-5	1
5-10	2
10-20	3
More than 20	4

ANEXO XXX**The Neurogenic Bowel Dysfunction Score (NBD)****The Neurogenic Bowel Dysfunction Score (NBD)**

The number of points for each possible answer is given in parenthesis.

Points are added to compute total score

1). Frequency of defecation

Daily (0) 2-6 times every week (1) Less than once a week (6)

2). Time used for each defecation

0-30 minutes (0) 31-60 minutes (3) More than one hour (7)

3). Uneasiness, headache or perspiration during defecation

No (0) Yes (2)

4). Regular use of tablets against constipation

No (0) Yes (2)

5). Regular use of drops against constipation

No (0) Yes (2)

6). Digital stimulation or evacuation of the anorectum

Less than every week (0) Once or more every week (6)

7). Frequency of fecal incontinence

< Once every month (0) 1-4 times every month (6) 1-6 times every week (7) Daily (13)

8). Medication against fecal incontinence

No (0) Yes (4)

9). Flatus incontinence

No (0) Yes (2)

Perianal skin problems

No (0) Yes (3)

NBD score:

0-6: Very minor bowel dysfunction

7-9: Minor bowel dysfunction

10-13: Moderate bowel dysfunction

14 or more: Severe bowel dysfunction

ANEXO XXXI**Sickness Impact Profile (SIP)**

PLEASE RESPOND TO (CHECK) ONLY THOSE STATEMENTS THAT YOU ARE SURE DESCRIBE YOU TODAY AND ARE RELATED TO YOUR STATE OF HEALTH.

-
- | | | | |
|----|---|-------|-------|
| 1. | I spend much of the day lying down in order to rest | _____ | (083) |
| 2. | I sit during much of the day | _____ | (049) |
| 3. | I am sleeping or dozing most of the time - day and night | _____ | (104) |
| 4. | I lie down more often during the day in order to rest | _____ | (058) |
| 5. | I sit around half-asleep | _____ | (084) |
| 6. | I sleep less at night, for example, wake up too early, don't fall asleep for a long time, awaken frequently | _____ | (061) |
| 7. | I sleep or nap more during the day | _____ | (060) |

CHECK HERE WHEN YOU HAVE READ ALL STATEMENTS ON THIS PAGE

(EB-0705)

PLEASE RESPOND TO (CHECK) ONLY THOSE STATEMENTS THAT YOU ARE SURE DESCRIBE YOU TODAY AND ARE RELATED TO YOUR STATE OF HEALTH.

-
- | | | | |
|----|---|-------|-------|
| | I say how bad or useless I am, for example, that I am a burden on others | _____ | (087) |
| 2. | I laugh or cry suddenly | _____ | (068) |
| 3. | I often moan and groan in pain or discomfort | _____ | (069) |
| 4. | I have attempted suicide | _____ | (132) |
| 5. | I act nervous or restless | _____ | (046) |
| 6. | I keep rubbing or holding areas of my body that hurt or are uncomfortable | _____ | (062) |
| 7. | I act irritable and impatient with myself, for example, talk badly about myself, swear at myself, blame myself for things that happen | _____ | (078) |
| 8. | I talk about the future in a hopeless way | _____ | (089) |
| 9. | I get sudden frights | _____ | (074) |

CHECK HERE WHEN YOU HAVE READ ALL STATEMENTS ON THIS PAGE

(BCM-2003)

PLEASE RESPOND TO (CHECK) ONLY THOSE STATEMENTS THAT YOU ARE SURE
DESCRIBE YOU TODAY AND ARE RELATED TO YOUR STATE OF HEALTH.

- | | | | |
|-----|--|-------|-------|
| 1. | I make difficult moves with help, for example, getting into or out of cars, bathtubs | _____ | (084) |
| 2. | I do not move into or out of bed or chair by myself but am moved by a person or mechanical aid | _____ | (121) |
| 3. | I stand only for short periods of time | _____ | (072) |
| 4. | I do not maintain balance | _____ | (098) |
| 5. | I move my hands or fingers with some limitation or difficulty | _____ | (064) |
| 6. | I stand up only with someone's help | _____ | (100) |
| 7. | I kneel, stoop, or bend down only by holding on to something | _____ | (064) |
| 8. | I am in a restricted position all the time | _____ | (125) |
| 9. | I am very clumsy in body movements | _____ | (058) |
| 10. | I get in and out of bed or chairs by grasping something for support or using a cane or walker | _____ | (082) |
| 11. | I stay lying down most of the time | _____ | (113) |
| 12. | I change position frequently | _____ | (030) |
| 13. | I hold on to something to move myself around in bed | _____ | (086) |

- | | | | |
|-----|---|-------|-------|
| 14. | I do not bathe myself completely, for example, require assistance with bathing | _____ | (089) |
| 15. | I do not bathe myself at all, but am bathed by someone else | _____ | (115) |
| 16. | I use bedpan with assistance | _____ | (114) |
| 17. | I have trouble getting shoes, socks, or stockings on | _____ | (057) |
| 18. | I do not have control of my bladder | _____ | (124) |
| 19. | I do not fasten my clothing, for example, require assistance with buttons, zippers, shoelaces | _____ | (074) |
| 20. | I spend most of the time partly undressed or in pajamas | _____ | (074) |
| 21. | I do not have control of my bowels | _____ | (128) |
| 22. | I dress myself, but do so very slowly | _____ | (043) |
| 23. | I get dressed only with someone's help | _____ | (088) |

CHECK HERE WHEN YOU HAVE READ ALL STATEMENTS ON THIS PAGE

THIS GROUP OF STATEMENTS HAS TO DO WITH ANY WORK YOU USUALLY DO IN CARING FOR YOUR HOME OR YARD. CONSIDERING JUST THOSE THINGS THAT YOU DO, PLEASE RESPOND TO (CHECK) ONLY THOSE STATEMENTS THAT YOU ARE SURE DESCRIBE YOU TODAY AND ARE RELATED TO YOUR STATE OF HEALTH

- | | | | |
|-----|--|-------|-------|
| 1. | I do work around the house only for short periods of time or rest often | _____ | (054) |
| 2. | I am doing less of the regular daily work around the house than I would usually do | _____ | (044) |
| 3. | I am not doing any of the regular daily work around the house that I would usually do | _____ | (086) |
| 4. | I am not doing any of the maintenance or repair work that I would usually do in my home or yard | _____ | (062) |
| 5. | I am not doing any of the shopping that I would usually do | _____ | (071) |
| 6. | I am not doing any of the house cleaning that I would usually do | _____ | (077) |
| 7. | I have difficulty doing handwork, for example, turning faucets, using kitchen gadgets, sewing, carpentry | _____ | (069) |
| 8. | I am not doing any of the clothes washing that I would usually do | _____ | (077) |
| 9. | I am not doing heavy work around the house | _____ | (044) |
| 10. | I have given up taking care of personal or household business affairs, for example, paying bills, banking, working on budget | _____ | (084) |

CHECK HERE WHEN YOU HAVE READ ALL STATEMENTS ON THIS PAGE

(M-0719)

PLEASE RESPOND TO (CHECK) ONLY THOSE STATEMENTS THAT YOU ARE SURE DESCRIBE YOU TODAY AND ARE RELATED TO YOUR STATE OF HEALTH.

- | | | | |
|-----|---|-------|-------|
| 1. | I am getting around only within one building | _____ | (086) |
| 2. | I stay within one room | _____ | (106) |
| 3. | I am staying in bed more | _____ | (081) |
| 4. | I am staying in bed most of the time | _____ | (109) |
| 5. | I am not now using public transportation | _____ | (041) |
| 6. | I stay home most of the time | _____ | (066) |
| 7. | I am only going to places with restrooms nearby | _____ | (056) |
| 8. | I am not going into town | _____ | (048) |
| 9. | I stay away from home only for brief periods of time | _____ | (054) |
| 10. | I do not get around in the dark or in unlit places without someone's help | _____ | (072) |

CHECK HERE WHEN YOU HAVE READ ALL STATEMENTS ON THIS PAGE

(SI-1450)

PLEASE RESPOND TO (CHECK) ONLY THOSE STATEMENTS THAT YOU ARE SURE
DESCRIBE YOU TODAY AND ARE RELATED TO YOUR STATE OF HEALTH.

-
- | | | | |
|-----|--|-------|-------|
| 1. | I am going out less to visit people | _____ | (044) |
| 2. | I am not going out to visit people at all | _____ | (101) |
| 3. | I show less interest in other people's problems, for example, don't listen when they tell me about their problems, don't offer to help | _____ | (067) |
| 4. | I often act irritable toward those around me, for example, snap at people, give sharp answers, criticize easily | _____ | (084) |
| 5. | I show less affection | _____ | (052) |
| 6. | I am doing fewer social activities with groups of people | _____ | (036) |
| 7. | I am cutting down the length of visits with friends | _____ | (043) |
| 8. | I am avoiding social visits from others | _____ | (080) |
| 9. | My sexual activity is decreased | _____ | (051) |
| 10. | I often express concern over what might be happening to my health | _____ | (052) |
| 11. | I talk less with those around me | _____ | (056) |
| 12. | I make many demands, for example, insist that people do things for me, tell them how to do things | _____ | (088) |
| 13. | I stay alone much of the time | _____ | (086) |

-
- | | | | |
|-----|---|-------|-------|
| 14. | I act disagreeable to family members, for example, I act spiteful, I am stubborn | _____ | (088) |
| 15. | I have frequent outbursts of anger at family members, for example, strike at them, scream, throw things at them | _____ | (119) |
| 16. | I isolate myself as much as I can from the rest of the family | _____ | (102) |
| 17. | I am paying less attention to the children | _____ | (064) |
| 18. | I refuse contact with family members, for example, turn away from them | _____ | (113) |
| 19. | I am not doing the things I usually do to take care of my children or family | _____ | (079) |
| 20. | I am not joking with family members as I usually do | _____ | (043) |

CHECK HERE WHEN YOU HAVE READ ALL STATEMENTS ON THIS PAGE

(A-0842)

PLEASE RESPOND TO (CHECK) ONLY THOSE STATEMENTS THAT YOU ARE SURE
DESCRIBE YOU TODAY AND ARE RELATED TO YOUR STATE OF HEALTH.

- | | | | |
|-----|---|-------|-------|
| 1. | I walk shorter distances or stop to rest often | _____ | (048) |
| 2. | I do not walk up or down hills | _____ | (056) |
| 3. | I use stairs only with mechanical support, for example, handrail, cane, crutches | _____ | (067) |
| 4. | I walk up or down stairs only with assistance from someone else | _____ | (076) |
| 5. | I get around in a wheelchair | _____ | (096) |
| 6. | I do not walk at all | _____ | (105) |
| 7. | I walk by myself but with some difficulty, for example, limp, wobble, stumble, have stiff leg | _____ | (055) |
| 8. | I walk only with help from someone | _____ | (088) |
| 9. | I go up and down stairs more slowly, for example, one step at a time, stop often | _____ | (054) |
| 10. | I do not use stairs at all | _____ | (083) |
| 11. | I get around only by using a walker, crutches, cane, walls, or furniture | _____ | (079) |
| 12. | I walk more slowly | _____ | (035) |

CHECK HERE WHEN YOU HAVE READ ALL STATEMENTS ON THIS PAGE

(AB-0777)

PLEASE RESPOND TO (CHECK) ONLY THOSE STATEMENTS THAT YOU ARE SURE
DESCRIBE YOU TODAY AND ARE RELATED TO YOUR STATE OF HEALTH.

- | | | | |
|-----|--|-------|-------|
| 1. | I am confused and start several actions at a time | _____ | (090) |
| 2. | I have more minor accidents, for example, drop things, trip and fall, bump into things | _____ | (075) |
| 3. | I react slowly to things that are said or done | _____ | (059) |
| 4. | I do not finish things I start | _____ | (067) |
| 5. | I have difficulty reasoning and solving problems, for example, making plans, making decisions, learning new things | _____ | (084) |
| 6. | I sometimes behave as if I were confused or disoriented in place or time, for example, where I am, who is around, directions, what day it is | _____ | (113) |
| 7. | I forget a lot, for example, things that happened recently, where I put things, appointments | _____ | (078) |
| 8. | I do not keep my attention on any activity for long | _____ | (067) |
| 9. | I make more mistakes than usual | _____ | (064) |
| 10. | I have difficulty doing activities involving concentration and thinking | _____ | (080) |

CHECK HERE WHEN YOU HAVE READ ALL STATEMENTS ON THIS PAGE

(C-0725)

PLEASE RESPOND TO (CHECK) ONLY THOSE STATEMENTS THAT YOU ARE SURE DESCRIBE YOU TODAY AND ARE RELATED TO YOUR STATE OF HEALTH.

-
- | | | | |
|----|---|-------|-------|
| 1. | I am having trouble writing or typing | _____ | (070) |
| 2. | I communicate mostly by gestures, for example, moving head, pointing, sign language | _____ | (102) |
| 3. | My speech is understood only by a few people who know me well | _____ | (093) |
| 4. | I often lose control of my voice when I talk, for example, my voice gets louder or softer, trembles, changes unexpectedly | _____ | (083) |
| 5. | I don't write except to sign my name | _____ | (083) |
| 6. | I carry on a conversation only when very close to the other person or looking at him | _____ | (067) |
| 7. | I have difficulty speaking, for example, get stuck, stutter, stammer, slur my words | _____ | (076) |
| 8. | I am understood with difficulty | _____ | (087) |
| 9. | I do not speak clearly when I am under stress | _____ | (064) |

CHECK HERE WHEN YOU HAVE READ ALL STATEMENTS ON THIS PAGE

Do not use without authorization

THE NEXT GROUP OF STATEMENTS HAS TO DO WITH ANY WORK YOU USUALLY DO OTHER THAN MANAGING YOUR HOME. BY THIS WE MEAN ANYTHING THAT YOU REGARD AS WORK THAT YOU DO ON A REGULAR BASIS.

DO YOU USUALLY DO WORK OTHER THAN MANAGING YOUR HOME?

_____	_____
YES	NO

IF YOU ANSWERED YES, GO ON TO THE NEXT PAGE.

IF YOU ANSWERED NO:

ARE YOU RETIRED?	_____	_____
	YES	NO
IF YOU ARE RETIRED, WAS YOUR RETIREMENT RELATED TO YOUR HEALTH?	_____	_____
	YES	NO
IF YOU ARE NOT RETIRED, BUT ARE <u>NOT</u> WORKING, IS THIS RELATED TO YOUR HEALTH?	_____	_____
	YES	NO

NOW SKIP THE NEXT PAGE.

D

Do not use without authorization

(W-0515)

**IF YOU ARE NOT WORKING AND IT IS NOT BECAUSE OF
YOUR HEALTH, PLEASE SKIP THIS PAGE.**

NOW CONSIDER THE WORK YOU DO AND RESPOND TO (CHECK) ONLY THOSE STATEMENTS THAT YOU ARE SURE DESCRIBE YOU TODAY AND ARE RELATED TO YOUR STATE OF HEALTH. (IF TODAY IS A SATURDAY OR SUNDAY OR SOME OTHER DAY THAT YOU WOULD USUALLY HAVE OFF, PLEASE RESPOND AS IF TODAY WERE A WORKING DAY.)

1. I am not working at all _____ (037)
- (IF YOU CHECKED THIS STATEMENT, SKIP TO THE NEXT PAGE.)
2. I am doing part of my job at home _____ (037)
3. I am not accomplishing as much as usual at work _____ (045)
4. I often act irritable toward my work associates, for example, snap at them, give sharp answers, criticize easily _____ (040)
5. I am working shorter hours _____ (043)
6. I am doing only light work _____ (050)
7. I work only for short periods of time or take frequent rests _____ (041)
8. I am working at my usual job but with some changes, for example, using different tools or special aids, trading some tasks with other workers _____ (034)
9. I do not do my job as carefully and accurately as usual _____ (042)

CHECK HERE WHEN YOU HAVE READ ALL STATEMENTS ON THIS PAGE

© The Johns Hopkins University, 1977. All Rights Reserved

13

(RP-0422)

THIS GROUP OF STATEMENTS HAS TO DO WITH ACTIVITIES YOU USUALLY DO IN YOUR FREE TIME. THESE ACTIVITIES ARE THINGS THAT YOU MIGHT DO FOR RELAXATION, TO PASS THE TIME, OR FOR ENTERTAINMENT. PLEASE RESPOND TO (CHECK) ONLY THOSE STATEMENTS THAT YOU ARE SURE DESCRIBE YOU TODAY AND ARE RELATED TO YOUR STATE OF HEALTH.

1. I do my hobbies and recreation for shorter periods of time _____ (039)
2. I am going out for entertainment less often _____ (036)
3. I am cutting down on some of my usual inactive recreation and pastimes, for example, watching TV, playing cards, reading _____ (059)
4. I am not doing any of my usual inactive recreation and pastimes, for example, watching TV, playing cards, reading _____ (084)
5. I am doing more inactive pastimes in place of my other usual activities _____ (051)
6. I am doing fewer community activities _____ (033)
7. I am cutting down on some of my usual physical recreation or activities _____ (043)
8. I am not doing any of my usual physical recreation or activities _____ (077)

CHECK HERE WHEN YOU HAVE READ ALL STATEMENTS ON THIS PAGE

(E-

PLEASE RESPOND TO (CHECK) ONLY THOSE STATEMENTS THAT YOU ARE SU
DESCRIBE YOU TODAY AND ARE RELATED TO YOUR STATE OF HEALTH.

-
- | | | | |
|----|---|-------|-------|
| 1. | I am eating much less than usual | _____ | (037) |
| 2. | I feed myself but only by using specially prepared food or utensils | _____ | (077) |
| 3. | I am eating special or different food, for example, soft food, bland diet, low-salt, low-fat, low-sugar | _____ | (041) |
| 4. | I eat no food at all but am taking fluids | _____ | (104) |
| 5. | I just pick or nibble at my food | _____ | (059) |
| 6. | I am drinking less fluids | _____ | (016) |
| 7. | I feed myself with help from someone else | _____ | (099) |
| 8. | I do not feed myself at all, but must be fed | _____ | (117) |
| 9. | I am eating no food at all, nutrition is taken through tubes or intravenous fluids | _____ | (133) |

CHECK HERE WHEN YOU HAVE READ ALL STATEMENTS ON THIS PAGE

ANEXO XXXII**Cuestionario de Salud (SF-36)****MARQUE UNA SOLA RESPUESTA**

1. En general, usted diría que su salud es:
1 Excelente 2 Muy buena 3 Buena 4 Regular 5 Mala
2. ¿Cómo diría que es su salud actual, comparada con la de hace un año?
1 Mucho mejor ahora que hace un año 2 Algo mejor ahora que hace un año
3 Más o menos igual que hace un año 4 Algo peor ahora que hace un año
5 Mucho peor ahora que hace un año

LAS SIGUIENTES PREGUNTAS SE REFIEREN A ACTIVIDADES O COSAS QUE USTED PODRÍA HACER EN UN DÍA NORMAL.

3. Su salud actual, ¿le limita para hacer esfuerzos intensos, tales como correr, levantar objetos pesados, o participar en deportes agotadores?
1 Sí, me limita mucho 2 Sí, me limita un poco 3 No, no me limita nada
4. Su salud actual, ¿le limita para hacer esfuerzos moderados, como mover una mesa, pasar la aspiradora, jugar a los bolos o caminar más de una hora?
1 Sí, me limita mucho 2 Sí, me limita un poco 3 No, no me limita nada
5. Su salud actual, ¿le limita para coger o llevar la bolsa de la compra?
1 Sí, me limita mucho 2 Sí, me limita un poco 3 No, no me limita nada
6. Su salud actual, ¿le limita para subir varios pisos por la escalera?
1 Sí, me limita mucho 2 Sí, me limita un poco 3 No, no me limita nada
7. Su salud actual, ¿le limita para subir un solo piso por la escalera?
1 Sí, me limita mucho 2 Sí, me limita un poco 3 No, no me limita nada
8. Su salud actual, ¿le limita para agacharse o arrodillarse?
1 Sí, me limita mucho 2 Sí, me limita un poco 3 No, no me limita nada
9. Su salud actual, ¿le limita para caminar un kilómetro o más?
1 Sí, me limita mucho 2 Sí, me limita un poco 3 No, no me limita nada
10. Su salud actual, ¿le limita para caminar varias manzanas (varios centenares de metros)?
1 Sí, me limita mucho 2 Sí, me limita un poco 3 No, no me limita nada
11. Su salud actual, ¿le limita para caminar una sola manzana (unos 100 metros)?
1 Sí, me limita mucho 2 Sí, me limita un poco 3 No, no me limita nada
12. Su salud actual, ¿le limita para bañarse o vestirse por sí mismo?
1 Sí, me limita mucho 2 Sí, me limita un poco 3 No, no me limita nada

LAS SIGUIENTES PREGUNTAS SE REFIEREN A PROBLEMAS EN SU TRABAJO O EN SUS ACTIVIDADES COTIDIANAS.

13. Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo que reducir el tiempo dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?
1 Sí 2 No
14. Durante las 4 últimas semanas, ¿hizo menos de lo que hubiera querido hacer, a causa de su salud física?
1 Sí 2 No
15. Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo que dejar de hacer algunas tareas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?
1 Sí 2 No
16. Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo dificultad para hacer su trabajo o sus actividades cotidianas (por ejemplo, le costó más de lo normal), a causa de su salud física?
1 Sí 2 No
17. Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo que reducir el tiempo dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido, o nervioso)?
1 Sí 2 No
18. Durante las 4 últimas semanas, ¿hizo menos de lo que hubiera querido hacer, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido, o nervioso)?
1 Sí 2 No
19. Durante las 4 últimas semanas, ¿no hizo su trabajo o sus actividades cotidianas tan cuidadosamente como de costumbre, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido, o nervioso)?
1 Sí 2 No
20. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto su salud física o los problemas emocionales han dificultado sus actividades sociales habituales con la familia, los amigos, los vecinos u otras personas?
1 Nada 2 Un poco 3 Regular 4 Bastante 5 Mucho
21. ¿Tuvo dolor en alguna parte del cuerpo durante las 4 últimas semanas?
1 No, ninguno 2 Sí, muy poco 3 Sí, un poco 4 Sí, moderado 5 Sí, mucho
6 Sí, muchísimo
22. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto el dolor le ha dificultado su trabajo habitual (incluido el trabajo fuera de casa y las tareas domésticas)?
1 Nada 2 Un poco 3 Regular 4 Bastante 5 Mucho

LAS PREGUNTAS QUE SIGUEN SE REFIEREN A CÓMO SE HA SENTIDO Y CÓMO LE HAN IDO LAS COSAS DURANTE LAS 4 ÚLTIMAS SEMANAS.
EN CADA PREGUNTA RESPONDA LO QUE SE PAREZCA MÁS A CÓMO SE HA SENTIDO USTED.

23. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió lleno de vitalidad?
1 Siempre 2 Casi siempre 3 Muchas veces 4 Algunas veces 5 Sólo alguna vez

6 Nunca

24. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo estuvo muy nervioso?
1 Siempre 2 Casi siempre 3 Muchas veces 4 Algunas veces 5 Sólo alguna vez
6 Nunca
25. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió tan bajo de moral que nada podía animarle?
1 Siempre 2 Casi siempre 3 Muchas veces 4 Algunas veces 5 Sólo alguna vez
6 Nunca
26. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió calmado y tranquilo?
1 Siempre 2 Casi siempre 3 Muchas veces 4 Algunas veces 5 Sólo alguna vez
6 Nunca
27. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo tuvo mucha energía?
1 Siempre 2 Casi siempre 3 Muchas veces 4 Algunas veces 5 Sólo alguna vez
6 Nunca
28. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió desanimado y triste?
1 Siempre 2 Casi siempre 3 Muchas veces 4 Algunas veces 5 Sólo alguna vez
6 Nunca
29. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió agotado?
1 Siempre 2 Casi siempre 3 Muchas veces 4 Algunas veces 5 Sólo alguna vez
6 Nunca
30. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió feliz?
1 Siempre 2 Casi siempre 3 Algunas veces 4 Sólo alguna vez 5 Nunca
31. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió cansado?
1 Siempre 2 Casi siempre 3 Algunas veces 4 Sólo alguna vez
32. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia la salud física o los problemas emocionales le han dificultado sus actividades sociales (como visitar a los amigos o familiares)?
1 Siempre 2 Casi siempre 3 Algunas veces 4 Sólo alguna vez 5 Nunca

POR FAVOR, DIGA SI LE PARECE CIERTA O FALSA CADA UNA DE LAS SIGUIENTES FRASES.

33. Creo que me pongo enfermo más fácilmente que otras personas.
1 Totalmente cierta 2 Bastante cierta 3 No lo sé 4 Bastante falsa 5 Totalmente falsa
34. Estoy tan sano como cualquiera.
1 Totalmente cierta 2 Bastante cierta 3 No lo sé 4 Bastante falsa 5 Totalmente falsa
35. Creo que mi salud va a empeorar.
1 Totalmente cierta 2 Bastante cierta 3 No lo sé 4 Bastante falsa 5 Totalmente falsa
36. Mi salud es excelente.
1 Totalmente cierta 2 Bastante cierta 3 No lo sé 4 Bastante falsa 5 Totalmente falsa

Asignación de puntaje.

Enfoque Rand es simple.

Transforma el puntaje a escala de 0 a 100 (lo mejor es 100).

Por ejemplo pregunta de 3 categorías se puntúan 0 - 50- 100; con 5 categorías se puntúan 0 - 25 - 50 - 75- 100; con 6 categorías 0-20-40-60-80-100. Luego, los puntajes de ítems de una misma dimensión se promedian para crear los puntajes de las 8 escalas que van de 0 a 100.

Los ítems no respondidos no se consideran.

El enfoque del Health Institute, que da diferentes ponderaciones, es el más recomendado; hay un software para hacerlo

ANEXO XXXIII

Perfil de Salud de Nottingham (NPH)

A continuación verá algunos de los problemas que la gente puede tener en su vida diaria. Lea atentamente la lista de problemas. En cada problema, si usted lo tiene, marque la casilla "SI" y si usted no tiene ese problema marque la casilla "NO". Por favor, conteste todas las preguntas, si no está muy seguro/a de contestar "SI" o "NO", señale la respuesta que crea que es más cierta en la actualidad

	SI	NO
1.- Siempre estoy fatigado		
2.- Tengo dolor por las noches		
3.- Las cosas me deprimen		
4.- Tengo un dolor insoportable		
5.- Tomo pastillas para dormir		
6.- He olvidado qué es pasarlo bien		
7.- Tengo los nervios de punta		
8.- Tengo dolor al cambiar de postura		
9.- Me encuentro solo		
10.- Sólo puedo andar por dentro de casa		
11.- Me cuesta agacharme		
12.- Todo me cuesta un esfuerzo		
13.- Me despierto antes de hora		
14.- Soy totalmente incapaz de andar		
15.- Últimamente me resulta difícil contactar con la gente		
16.- Los días se me hacen interminables		
17.- Me cuesta subir y bajar escaleras		
18.- Me cuesta coger las cosas		
19.- Tengo dolor al andar		
20.- Últimamente me enfado con facilidad		
21.- Creo que soy una carga para los demás		
22.- Me paso la mayor parte de la noche despierto/a		
23.- Siento que estoy perdiendo el control de mi mismo/a		
24.- Tengo dolor cuando estoy de pie		
25.- Me cuesta vestirme		
26.- Enseguida me quedo sin fuerzas		
27.- Me cuesta estar de pie mucho rato (ejemplo: Haciendo cola)		
28.- Tengo dolor constantemente		
29.- Me cuesta mucho dormirme		
30.- Creo que no tengo a nadie en quien confiar		
31.- Las preocupaciones me desvelan por la noche		
32.- Creo que no vale la pena vivir		
33.- Duermo mal por las noches		
34.- Me cuesta llevarme bien con la gente		
35.- Necesito ayuda para caminar fuera de casa (ejemplo: bastón, muletas o alguien que me ayude)		
36.- Tengo dolor al subir y bajar escaleras		
37.- Me despierto desanimado/a		
38.- Tengo dolor cuando estoy sentado/a		

En la lista siguiente señale "SI" para cada uno de los aspectos de su vida que se haya visto afectado por su salud. Contestar "NO" para aquellos aspectos que no estén afectados.

	SI	NO
Actualmente, su estado de salud ¿le causa problemas con su puesto de trabajo?		
Actualmente, su estado de salud ¿le causa problemas con los trabajos Domésticos? (ejemplo: limpiar, cocinar, pintar, hacer reparaciones)		
Actualmente, su estado de salud ¿le causa problemas con su vida social? (ejemplo: salir, ver a los amigos, ir al bar)		
Actualmente, su estado de salud ¿le causa problemas con su vida familiar? (es decir, las relaciones con los de casa)		
Actualmente, su estado de salud ¿le causa problemas con su vida sexual?		
Actualmente, su estado de salud ¿le causa problemas con sus pasatiempos Y aficiones (ejemplo: hacer deportes, ver la TV, hacer media, etc.)		
Actualmente, su estado de salud ¿le causa problemas con los días de fiesta? (vacaciones, navidades, fines de semana)		

ENERGÍA DOLOR MOVILIDAD FÍSICA
 REACCIONES EMOCIONALES SUEÑO
 AISLAMIENTO SOCIAL
 AREAS LIMITADAS POR SU ESTADO DE SALUD

ANEXO XXXIV**CUESTIONARIO DE SALUD EUROQOL-5D**

Marque con una cruz la respuesta de cada apartado que mejor describa su estado de salud en el día de HOY.

Movilidad

- No tengo problemas para caminar
- Tengo algunos problemas para caminar
- Tengo que estar en la cama

Cuidado personal

- No tengo problemas con el cuidado personal
- Tengo algunos problemas para lavarme o vestirme
- Soy incapaz de lavarme o vestirme

Actividades cotidianas (p. ej., trabajar, estudiar, hacer las tareas domésticas, actividades familiares o actividades durante el tiempo libre)

- No tengo problemas para realizar mis actividades cotidianas
- Tengo algunos problemas para realizar mis actividades cotidianas
- Soy incapaz de realizar mis actividades cotidianas

Dolor/malestar

- No tengo dolor ni malestar
- Tengo moderado dolor o malestar
- Tengo mucho dolor o malestar

Ansiedad/depresión

- No estoy ansioso ni deprimido
- Estoy moderadamente ansioso o deprimido
- Estoy muy ansioso o deprimido

ANEXO XXXV

PDQ-39 QUESTIONNAIRE

Please complete the following

Please tick one box for each question

Due to having Parkinson's disease, how often during the last month have you....

	Never	Occasionally	Sometimes	Often	Always or cannot do at all
1 Had difficulty doing the leisure activities which you would like to do?	<input type="checkbox"/>				
2 Had difficulty looking after your home, e.g. DIY, housework, cooking?	<input type="checkbox"/>				
3 Had difficulty carrying bags of shopping?	<input type="checkbox"/>				
4 Had problems walking half a mile?	<input type="checkbox"/>				
5 Had problems walking 100 yards?	<input type="checkbox"/>				
6 Had problems getting around the house as easily as you would like?	<input type="checkbox"/>				
7 Had difficulty getting around in public?	<input type="checkbox"/>				
8 Needed someone else to accompany you when you went out?	<input type="checkbox"/>				
9 Felt frightened or worried about falling over in public?	<input type="checkbox"/>				
10 Been confined to the house more than you would like?	<input type="checkbox"/>				
11 Had difficulty washing yourself?	<input type="checkbox"/>				
12 Had difficulty dressing yourself?	<input type="checkbox"/>				
13 Had problems doing up your shoe laces?	<input type="checkbox"/>				

*Please check that you have ticked **one** box for each question before going on to the next page*

Due to having Parkinson's disease, how often during the last month have you....

Please tick one box for each question

	Never	Occasionally	Sometimes	Often	Always or cannot do at all
14 Had problems writing clearly?	<input type="checkbox"/>				
15 Had difficulty cutting up your food?	<input type="checkbox"/>				
16 Had difficulty holding a drink without spilling it?	<input type="checkbox"/>				
17 Felt depressed?	<input type="checkbox"/>				
18 Felt isolated and lonely?	<input type="checkbox"/>				
19 Felt weepy or tearful?	<input type="checkbox"/>				
20 Felt angry or bitter?	<input type="checkbox"/>				
21 Felt anxious?	<input type="checkbox"/>				
22 Felt worried about your future?	<input type="checkbox"/>				
23 Felt you had to conceal your Parkinson's from people?	<input type="checkbox"/>				
24 Avoided situations which involve eating or drinking in public?	<input type="checkbox"/>				
25 Felt embarrassed in public due to having Parkinson's disease?	<input type="checkbox"/>				
26 Felt worried by other people's reaction to you?	<input type="checkbox"/>				
27 Had problems with your close personal relationships?	<input type="checkbox"/>				
28 Lacked support in the ways you need from your spouse or partner? <i>If you do not have a spouse or partner tick here</i>	<input type="checkbox"/>				
29 Lacked support in the ways you need from your family or close friends?	<input type="checkbox"/>				

Due to having Parkinson's disease, how often during the last month have you....

Please tick one box for each question

	Never	Occasionally	Sometimes	Often	Always
30 Unexpectedly fallen asleep during the day?	<input type="checkbox"/>				
31 Had problems with your concentration, e.g. when reading or watching TV?	<input type="checkbox"/>				
32 Felt your memory was bad?	<input type="checkbox"/>				
33 Had distressing dreams or hallucinations?	<input type="checkbox"/>				
34 Had difficulty with your speech?	<input type="checkbox"/>				
35 Felt unable to communicate with people properly?	<input type="checkbox"/>				
36 Felt ignored by people?	<input type="checkbox"/>				
37 Had painful muscle cramps or spasms?	<input type="checkbox"/>				
38 Had aches and pains in your joints or body?	<input type="checkbox"/>				
39 Felt unpleasantly hot or cold?	<input type="checkbox"/>				

*Please check that you have ticked **one** box for each question before going on to the next page*

Thank you for completing the PDQ 39 questionnaire

ANEXO XXXVI

Enfermedad de Parkinson (PDQ - 39)

Autores: V.Peto et al, 1995 (Validada por P.Marinéz Martín et al 1998)

SEÑALE CON QUÉ FRECUENCIA HA PRESENTADO, COMO CONSECUENCIA DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON Y DURANTE EL ÚLTIMO MES, LAS SIGUIENTES SITUACIONES.

Como consecuencia de la Enfermedad de Parkinson, ¿con qué frecuencia ha tenido durante el último mes los siguientes problemas o sentimientos?

	Nunca	Ocasional-mente	Algunas veces	Frecuente-mente	Siempre o incapaz de hacerlo (si es aplicable)
1. Dificultad para realizar las actividades de ocio que le gustaría hacer					
2. Dificultad para realizar tareas de la casa (por ejemplo, efectuar reparaciones, cocinar, ordenar cosas, decorar, limpieza,...)					
3. Dificultad para cargar con paquetes o las bolsas de la compra					
4. Problemas para caminar una distancia de unos 750 metros					
5. Problemas para caminar unos 100 metros					
6. Problemas para dar una vuelta alrededor de casa con tanta facilidad como le gustaría					
7. Problemas para moverse en sitios públicos					
8. Necesidad de que alguien le acompañara cuando salía a la calle					
9. Sensación de miedo o preocupación por si se caía en público					
10. Permanecer confinado en casa más tiempo del que usted desearía					
11. Dificultades para su aseo personal					
12. Dificultades para vestirse solo					
13. Problemas para abotonarse la ropa o atarse los cordones de los zapatos					
14. Problemas para escribir con claridad					
15. Dificultad para cortar los alimentos.					
16. Dificultades para sostener un vaso o una taza sin derramar el contenido.					
17. Sensación de depresión					
18. Sensación soledad y aislamiento					
19. Sensación de estar lloroso o con ganas de llorar					
20. Sensación de enfado o amargura					
21. Sensación de ansiedad o nerviosismo					
22. Preocupación acerca de su futuro					
23. Tendencia a ocultar su Enfermedad de Parkinson a la gente					
24. Evitar situaciones que impliquen comer o beber en público					
25. Sentimiento de vergüenza en público debido a tener la Enfermedad de Parkinson					
26. Sentimiento de preocupación por la reacción de otras personas hacia usted					
27. Problemas en las relaciones personales con las personas íntimas					
28. Falta de apoyo de su esposo/a o pareja de la manera que usted necesitaba (Si usted no tiene esposo/a o pareja marque esta casilla, por favor)					
29. No ha recibido apoyo de sus familiares o amigos íntimos de la manera que usted necesitaba					
30. Quedarse inesperadamente dormido durante el día					
31. Problemas para concentrarse; por ejemplo, cuando lee o ve la televisión					
32. Sensación de que su memoria funciona mal.					
33. Alucinaciones o pesadillas inquietantes					
34. Dificultad al hablar					
35. Incapacidad para comunicarse adecuadamente con la gente					
36. Sensación de que la gente le ignora					
37. Calambres musculares o espasmos dolorosos					
38. Molestias o dolores en las articulaciones o en el cuerpo					
39. Sensaciones desagradables de calor o frío					

ANEXO XXXVII

Parkinson's Disease Quality of Life Questionnaire (PDQ-8)

DUE TO HAVING PARKINSON'S DISEASE, how often have you experienced the following, during the last month?

Due to having Parkinson's disease, how often during the last month have you

Please tick one box for each question

	Never	Occasionally	Sometimes	Often	Always or cannot do at all
1. Had difficulty getting around in public?	<input type="checkbox"/>				
2. Had difficulty dressing yourself?	<input type="checkbox"/>				
3. Felt depressed?	<input type="checkbox"/>				
4. Had problems with your close personal relationships?	<input type="checkbox"/>				
5. Had problems with your concentration, e.g. when reading or watching TV?	<input type="checkbox"/>				
6. Felt unable to communicate with people properly?	<input type="checkbox"/>				
7. Had painful muscle cramps or spasms?	<input type="checkbox"/>				
8. Felt embarrassed in public due to having Parkinson's disease?	<input type="checkbox"/>				

Please check that you have answered all the questions

Thank you for completing the questionnaire

ANEXO XXXVIII

Parkinson's disease Quality of Life questionnaire

This questionnaire has 37 questions, which will help us to know how you are feeling. Please do not leave out any questions, it is important that they are all answered. Place a tick in the box that you feel shows how much of a problem each one has been for you *in the past 3 months*

How often in the last 3 months have you had trouble with	All the time	Most of the time	Some of the time	A little of the time	Never
1. Stiffness?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Feeling generally unwell?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Feeling that you are no longer able to do your hobbies?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Being tense?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Feeling insecure of yourself due to your physical limitations?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Shaking of your hand(s)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Feeling worn out or having no energy?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Difficulties in doing sport or leisure activities?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Clumsiness?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Feeling embarrassed about your illness?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Shuffling when you walk?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Having to postpone or cancel social activities because of your illness?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. A feeling of extreme exhaustion?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Difficulties turning around while walking?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Being afraid of possible progressing of the illness?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Difficulties writing?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Being less able to go on holiday than before your illness?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. Feeling insecure of yourself around others?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. Difficulties getting a good night's rest?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. 'On/off' periods?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21. Difficulty in accepting your illness?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22. Difficulties talking?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23. Difficulties signing your name in public?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24. Difficulties walking?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25. Drooling?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26. Feeling depressed or discouraged?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27. Difficulty with sitting still (for long periods)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28. Often needing to urinate and/or wetting yourself?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29. Difficulties with transport?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
30. Sudden extreme movements?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
31. Difficulties concentrating?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
32. Difficulties getting up (from a chair)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
33. Constipation?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
34. Difficulties with your memory?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
35. Difficulties turning around in bed?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
36. That your illness inhibits your sex life?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
37. Feeling worried about (the possible consequences of) an operation in connection with your illness?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Did you need any help to complete this questionnaire?	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>			
If yes, who?	Partner/spouse <input type="checkbox"/>	Friend/neighbour <input type="checkbox"/>	Family member <input type="checkbox"/>	Nurse <input type="checkbox"/>	Other (please specify) <input type="checkbox"/>

Appendix 2. Scoring of the Parkinson's Disease Quality of Life questionnaire: the questionnaire consists of 37 items, which provide an overall total score, and can be combined to give four sub-scales

Sub-scale	Item numbers
Parkinsonian symptoms (14 items)	1, 4, 6, 11, 14, 16, 20, 22, 25, 27, 30, 32, 35
Systemic symptoms (7 items)	2, 7, 13, 19, 24, 28, 33
Social functioning items (7 items)	3, 8, 12, 17, 23, 29, 37
Emotional functioning (9 items)	5, 10, 15, 18, 21, 26, 31, 34, 37

The responses to the items are scored for the total score and the sub-scales. Higher scores are indicative of better quality of life.

ANEXO XXXIX

PARKINSON'S IMPACT SCALE

PIMS

NAME:

DATE:

Please indicate by a number (0-4) what impact Parkinsonism has had on your life.

0 = no change 1 = slight 2 = moderate 3 = moderately severe
4 = severe

Use the definitions below to help you measure impact.

Self : (Positive) Refers to how positive you feel about yourself (self-worth, happiness, optimism)

Self : (Negative) Refers how negative you feel about yourself (level of stress, anxiety or depression)

Family Relationships : Refers to your spouse, partner, children and relatives that you consider part of your immediate family.

Community Relationships : Refers to your neighbours, friends, people you work with and those who provide you with services (store clerk, doctor, pastor, etc.)

Work : Refers to your job and/or the running of your home and your ability to support yourself and your family.

Travel : Refers to your ability to reach your destinations ie : work and/or social

Leisure : Refers to your ability to continue enjoyable activities (hobbies, sports, Volunteering)

Safety : Refers to your ability to do what you want without injuring yourself or others (driving, being outdoors, in the kitchen, in the bathroom, etc.)

Financial Security : Refers to your ability to support yourself and your family and pay your medical costs

Sexuality : Refers to your ability to maintain a satisfactory sexual relationship

If your symptoms are stable complete column 1

If your symptoms fluctuate complete columns 2a and 2b (best and worse)

<i>Column</i>	<i>1</i>	<i>2a (Best)</i>	<i>2b (Worst)</i>
---------------	----------	------------------	-------------------

1. Self-positive

2. Self-negative

3. Family Relationships

4. Community Relationships

5. Work

6. Travel

7. Leisure

8. Safety

9. Financial Security

10. Sexuality

Parkinson's Impact Scale (PMIS) Parkinsonism and Related Disorders, 1996 Vol. 2, No. 2, pp 55-61.

ANEXO XL**SCOPA – PS****Cuestionario sobre las consecuencias psicosociales de la enfermedad de Parkinson.**

En este cuestionario, le vamos a preguntar sobre los problemas que usted puede tener debido a su enfermedad de Parkinson, en las áreas de actividades (sociales), relaciones con otras personas, y a nivel emocional. Cuando vaya a responder a estas preguntas piense cuidadosamente, por favor, en su situación personal durante el mes pasado y considere hasta qué punto la situación descrita supuso realmente un problema para usted. Para contestar a la pregunta ponga una marca en el cuadrado situado encima de la respuesta que mejor refleje su situación.

1. Durante el mes pasado, ¿ha tenido usted dificultades para realizar su trabajo habitual, las labores del hogar u otros trabajos rutinarios?
- | | | | |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Ninguna | Algunas | Bastantes | Muchas |
2. Durante el mes pasado, ¿ha tenido usted dificultades para realizar actividades relacionadas con sus aficiones, deportes, u ocio?
- | | | | |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Ninguna | Algunas | Bastantes | Muchas |
2. Durante el mes pasado, ¿se ha sentido inseguro en el trato con otras personas?
- | | | | |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| No | Un poco | Bastante | Mucho |
4. Durante el mes pasado, ¿ha tenido usted problemas de relación con su pareja, familia o amigos íntimos?
- | | | | |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| No | Algunos | Bastantes | Muchos |
5. ¿Ha tenido usted problemas sexuales durante el mes pasado?
- | | | | |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| No | Algunos | Bastantes | Muchos |

6. Durante el mes pasado, ¿cree usted que ha permanecido en casa más tiempo del que usted hubiera deseado?

- | | | | |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| No | Un poco | Bastante | Mucho |

7. Durante el mes pasado, ¿hasta qué punto ha tenido usted la impresión de que tuvo que pedir ayuda a los demás demasiado a menudo?

- | | | | |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| No | Un poco | Bastante | Mucho |

8. Durante el pasado mes, ¿hasta qué punto se ha sentido solo/sola y aislado/ aislada?

- | | | | |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Nada | Un poco | Bastante | Mucho |

9. Durante el pasado mes, ¿ha tenido usted dificultades para mantener una conversación?

- | | | | |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| No | Algunas | Bastantes | Muchas |

10. Durante el pasado mes, ¿hasta qué punto se ha sentido usted avergonzado por su enfermedad?

- | | | | |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Nada | Un poco | Bastante | Mucho |

11. Durante el pasado mes, ¿hasta qué punto se ha sentido preocupado por el futuro?

- | | | | |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Nada | Un poco | Bastante | Mucho |

© Este cuestionario es gratuito con el permiso de los autores, para uso en investigación, con carácter lucrativo o no. Por razones psicométricas, los autores pueden ser requeridos para compartir los datos. El uso de este cuestionario en estudios debe ser puesto en conocimiento de los autores que desarrollaron el cuestionario. No se pueden realizar cambios en el cuestionario sin el permiso por escrito de los autores. Para más información póngase en contacto con j.marinus@lumc.nl, por favor.

ANEXO XLI

PDQUALIF

PDQUALIF®

M Welsh and the Parkinson Study Group™, 1996.

PLEASE MAKE A CHECK MARK IN THE BOX BELOW THE ANSWER WHICH BEST DESCRIBES YOUR PERSONAL SITUATION.

EXAMPLE: I exercise regularly:

never **rarely** **sometimes** **occasionally** **always**

1. Changing position causes me to become lightheaded (lying to standing, or sitting to standing):

never **rarely** **sometimes** **occasionally** **always**

2. When walking, I have trouble keeping my balance:

never **rarely** **sometimes** **occasionally** **always**

3. When eating or drinking liquids, I have difficulty swallowing:

never **rarely** **sometimes** **frequently** **always**

4. My Parkinson's symptoms affect my ability to communicate with people:

never **rarely** **sometimes** **frequently** **always**

5. The need to go to the bathroom wakes me in the night:

never **rarely** **sometimes** **frequently** **always**

6. My Parkinson's symptoms affect my ability to show affection in intimate or sexual ways:

never **rarely** **sometimes** **frequently** **always**

7. I have aching/burning/coldness/numbness in my hand/feet:

never **rarely** **sometimes** **frequently** **always**

8. I have difficulty with bladder control (frequency, urgency, inability):

never **rarely** **sometimes** **frequently** **always**

9. Constipation is a problem:

never **rarely** **sometimes** **frequently** **always**

10. My Parkinson's symptoms cause me to have trouble falling asleep, or waking early:

never **rarely** **sometimes** **frequently** **always**

11. I have trouble staying asleep:

never **rarely** **sometimes** **frequently** **always**

12. My Parkinson's symptoms make it hard to maintain a positive outlook:

always **frequently** **sometimes** **rarely** **never**

13. My Parkinson's symptoms cause me to feel like a burden to other people:

never **rarely** **sometimes** **frequently** **always**

14. My Parkinson's symptoms have affected my social life:

never **rarely** **sometimes** **frequently** **always**

15. I worry about what the future has in store:

always **frequently** **sometimes** **rarely** **never**

16. Asking others for help is difficult for me:

always **frequently** **sometimes** **rarely** **never**

17. Maintaining my independence is important to me:

never **rarely** **sometimes** **frequently** **always**

18. It has been difficult to adjust to the changes which have taken place in my body:

very **moderately** **somewhat** **slightly** **not at all**

19. My Parkinson's symptoms have not affected my social life:

strongly agree **somewhat agree** **agree** **somewhat disagree** **strongly disagree**

20. Travel remains an important part of my leisure activities:

strongly agree **somewhat agree** **agree** **somewhat disagree** **strongly disagree**

21. My Parkinson's symptoms have affected my family role and relationship:

strongly agree **somewhat agree** **agree** **somewhat disagree** **strongly disagree**

22. My Parkinson's symptoms cause me to stay away from social gatherings:

strongly agree **somewhat agree** **agree** **somewhat disagree** **strongly disagree**

23. My spouse/children/friends' view of me has changed because of my illness:

strongly agree **somewhat agree** **agree** **somewhat disagree** **strongly disagree**

24. I feel I am less sexually desirable because of my illness:

strongly agree **somewhat agree** **agree** **somewhat disagree** **strongly disagree**

IN THE PAST 7 DAYS:

25. In my personal hygiene (bathing, hair care, make up, shaving, or toileting) I have been independent:

everyday **5-6 days** **3-4 days** **1-2 days** **never**

26. In food preparation or eating I am independent:

everyday **5-6 days** **3-4 days** **1-2 days** **never**

27. Written or spoken communication is a problem for me:

never **rarely** **sometimes** **frequently** **always**

28. Fatigue makes participation in activities, household chores, shopping or yard work a problem for me:

always **frequently** **sometimes** **rarely** **never**

29. My Parkinson's symptoms interfere with my ability to do my usual share in the home:

always **frequently** **sometimes** **rarely** **never**

30. My nighttime symptoms keep me from sleeping with my spouse/partner:

everyday **5-6 days** **3-4 days** **1-2 days** **never**

31. My Parkinson's symptoms have interfered with my driving ability:

doesn't apply **rarely** **sometimes** **frequently** **constantly**

32. My illness has caused a financial strain for me and my family:

doesn't apply **rarely a concern** **sometimes** **frequently** **constantly**

33. Compared to 6 months ago, my Parkinson's symptoms are:

much better **somewhat better** **about the same** **somewhat worse** **much worse**

ANEXO XLII**BELA-p-k****1. I am no longer able to perform as well as I used to.**

This problem is applicable to me: Yes / No

This problem and its consequences bother me:

<i>not at all</i>	<i>somewhat</i>	<i>moderately</i>	<i>considerably</i>	<i>a great deal</i>
-------------------	-----------------	-------------------	---------------------	---------------------

To me, attention to this problem in the form of treatment is:

<i>not important</i>	<i>hardly important</i>	<i>slightly important</i>	<i>rather important</i>	<i>very important</i>
----------------------	-------------------------	---------------------------	-------------------------	-----------------------

2. Over and over again I ask too much of my body.
3. I have stopped doing things I used to enjoy.
4. My desire to go and do things has decreased.
5. To a certain extent, I depend on others in my daily routine.
6. Physical limitations control my thoughts and my view on life.
7. I am more often bothered by mood swings than I used to be.
8. My symptoms get worse with the least bit of stress or excitement.
9. I am afraid of the future.
10. I feel more insecure in my interactions with other people than I used to.
11. I have difficulties in explaining to others which type of help is appropriate and which type is inappropriate.
12. My circle of friends is decreasing.
13. My physical condition prevents me from expressing my personality.
14. I have to delegate my private obligations and responsibilities.
15. I can no longer do as much with my family or partner.
16. My partner is starting to speak for me.
17. Other family members seem to find it hard to empathise with the difficulties of a Parkinson patient.
18. The relationship with my partner has decreased since PD.
19. PD introduces problems of a sexual nature.

Other problems which are not mentioned above are:

.....

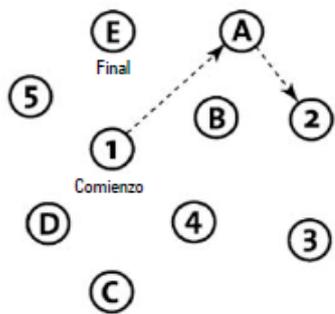
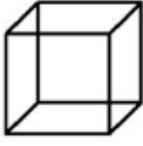
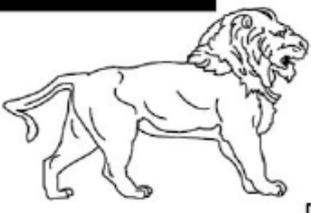
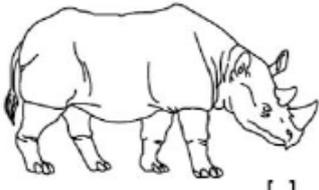
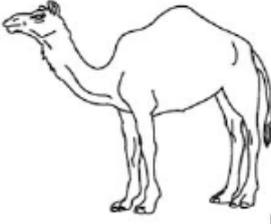
(Please note if attention should be given to this in treatment)

ANEXO XLIII

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA)
(EVALUACIÓN COGNITIVA MONTREAL)

NOMBRE:
Nivel de estudios:
Sexo:

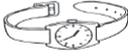
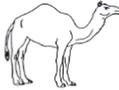
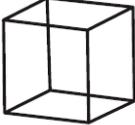
Fecha de nacimiento:
FECHA:

VISUOESPACIAL / EJECUTIVA					Copiar el cubo Dibujar un reloj (Once y diez) (3 puntos)		Puntos	
		[]	[]	[]	[]	[]	[]	___/5
IDENTIFICACIÓN							[]	___/3
MEMORIA	Lea la lista de palabras, el paciente debe repetirlas. Haga dos intentos. Recuerde las: 5 minutos más tarde.	ROSTRO	SEDA	IGLESIA	CLAVEL	ROJO	Sin puntos	
	1er intento							
	2º intento							
ATENCIÓN	Lea la serie de números (1 número/seg.) El paciente debe repetirla. [] 2 1 8 5 4 El paciente debe repetirla a la inversa. [] 7 4 2							___/2
	Lea la serie de letras. El paciente debe dar un golpecito con la mano cada vez que se diga la letra A. No se asignan puntos si ≥ 2 errores.	[] FBACMNAAJKLBAFAKDEAAAJAMOF AAB						___/1
	Restar de 7 en 7 empezando desde 100. [] 93 [] 86 [] 79 [] 72 [] 65 4 o 5 sustracciones correctas: 3 puntos, 2 o 3 correctas: 2 puntos, 1 correcta: 1 punto, 0 correctas: 0 puntos.							___/3
LENGUAJE	Repetir: El gato se esconde bajo el sofá cuando los perros entran en la sala. [] Espero que él le entregue el mensaje una vez que ella se lo pida. []							___/2
	Fluidez del lenguaje. Decir el mayor número posible de palabras que comiencen por la letra "P" en 1 min. [] _____ (N ≥ 11 palabras)							___/1
ABSTRACCIÓN	Similitud entre p. ej. manzana-naranja = fruta [] tren-bicicleta [] reloj-regla							___/2
RECUERDO DIFERIDO	Debe acordarse de las palabras SIN PISTAS	ROSTRO	SEDA	IGLESIA	CLAVEL	ROJO	Puntos por recuerdos SIN PISTAS únicamente	___/5
	Pista de categoría	[]	[]	[]	[]	[]		
Optativo	Pista elección múltiple							
ORIENTACIÓN	[] Día del mes (fecha) [] Mes [] Año [] Día de la semana [] Lugar [] Localidad							___/6
© Z. Nasreddine MD Versión 07 noviembre 2004 www.mocatest.org		Normal ≥ 26 / 30		TOTAL ___/30 Añadir 1 punto si tiene ≤ 12 años de estudios				

ANEXO XLIV

ADDENBROOKE'S COGNITIVE EXAMINATION - ACE-R *Final Revised Version A (2005)*

Name : Date of birth : Hospital no. :	Date of testing:/...../..... Tester's name: Age at leaving full-time education: Occupation: Handedness:																				
<i>Addressograph</i>																					
ORIENTATION																					
> Ask: What is the Day Date Month Year Season	[Score 0-5] <input type="text"/> <input type="text"/>																				
> Ask: Which Building Floor Town County Country	[Score 0-5] <input type="text"/> <input type="text"/>																				
REGISTRATION																					
> Tell: 'I'm going to give you three words and I'd like you to repeat after me: lemon, key and ball'. After subject repeats, say 'Try to remember them because I'm going to ask you later'. Score only the first trial (repeat 3 times if necessary). Register number of trials	[Score 0-3] <input type="text"/> <input type="text"/>																				
ATTENTION & CONCENTRATION																					
> Ask the subject: 'could you take 7 away from a 100? After the subject responds, ask him or her to take away another 7 to a total of 5 subtractions. If subject make a mistake, carry on and check the subsequent answer (i.e. 93, 84, 77, 70, 63 -score 4) Stop after five subtractions (93, 86, 79, 72, 65). > Ask: 'could you please spell WORLD for me? Then ask him/her to spell it backwards:	[Score 0-5] <input type="text"/> <input type="text"/> (for the best performed task)																				
MEMORY - Recall																					
> Ask: 'Which 3 words did I ask you to repeat and remember?'	[Score 0-3] <input type="text"/> <input type="text"/>																				
MEMORY - Anterograde Memory																					
> Tell: 'I'm going to give you a name and address and I'd like you to repeat after me. We'll be doing that 3 times, so you have a chance to learn it. I'll be asking you later' Score only the third trial	[Score 0-7] <input type="text"/>																				
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">1st Trial</th> <th style="text-align: center;">2nd Trial</th> <th style="text-align: center;">3rd Trial</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Harry Barnes</td> <td>.....</td> <td>.....</td> <td>.....</td> </tr> <tr> <td>73 Orchard Close</td> <td>.....</td> <td>.....</td> <td>.....</td> </tr> <tr> <td>Kingsbridge</td> <td>.....</td> <td>.....</td> <td>.....</td> </tr> <tr> <td>Devon</td> <td>.....</td> <td>.....</td> <td>.....</td> </tr> </tbody> </table>		1 st Trial	2 nd Trial	3 rd Trial	Harry Barnes	73 Orchard Close	Kingsbridge	Devon	[Score 0-7] <input type="text"/>
	1 st Trial	2 nd Trial	3 rd Trial																		
Harry Barnes																		
73 Orchard Close																		
Kingsbridge																		
Devon																		
MEMORY - Retrograde Memory																					
> Name of current Prime Minister > Name of the woman who was Prime Minister > Name of the USA president > Name of the USA president who was assassinated in the 1960's	[Score 0-4] <input type="text"/>																				
copyright 2000, John R. Hodges																					
VERBAL FLUENCY - Letter 'P' and animals																					
> Letters Say: 'I'm going to give you a letter of the alphabet and I'd like you to generate as many words as you can beginning with that letter, but not names of people or places. Are you ready? You've got a minute and the letter is P' <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; height: 100px;"> <tr> <td style="width: 25%;"></td> <td style="width: 25%;"></td> <td style="width: 25%;"></td> <td style="width: 25%;"></td> </tr> </table>					[Score 0-7] <input type="text"/>																
> Animals Say: 'Now can you name as many animals as possible, beginning with any letter?' <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; height: 100px;"> <tr> <td style="width: 25%;"></td> <td style="width: 25%;"></td> <td style="width: 25%;"></td> <td style="width: 25%;"></td> </tr> </table>					[Score 0-7] <input type="text"/>																
LANGUAGE - Comprehension																					
> Show written instruction:	[Score 0-1] <input type="text"/> <input type="text"/>																				
Close your eyes																					
> 3 stage command: 'Take the paper in your right hand. Fold the paper in half. Put the paper on the floor'	[Score 0-3] <input type="text"/> <input type="text"/>																				
LANGUAGE - Writing																					
> Ask the subject to make up a sentence and write it in the space below: Score 1 if sentence contains a subject and a verb (see guide for examples)	[Score 0-1] <input type="text"/> <input type="text"/>																				

LANGUAGE - Repetition		[Score 0-2]	LANGUAGE
➤ Ask the subject to repeat: 'hippopotamus'; 'eccentricity'; 'unintelligible'; 'statistician' Score 2 if all correct; 1 if 3 correct; 0 if 2 or less.		<input type="checkbox"/>	
➤ Ask the subject to repeat: 'Above, beyond and below'		[Score 0-1] <input type="checkbox"/>	
➤ Ask the subject to repeat: 'No ifs, ands or buts'		[Score 0-1] <input type="checkbox"/>	
LANGUAGE - Naming			
➤ Ask the subject to name the following pictures:		[Score 0-2] pencil = <input type="checkbox"/> watch = <input type="checkbox"/>	
			
			
			
			
[Score 0-10] <input type="checkbox"/>			
LANGUAGE - Comprehension			
➤ Using the pictures above, ask the subject to:		[Score 0-4] <input type="checkbox"/>	
<ul style="list-style-type: none"> • Point to the one which is associated with the monarchy • Point to the one which is a marsupial • Point to the one which is found in the Antarctic • Point to the one which has a nautical connection 		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
LANGUAGE - Reading			
➤ Ask the subject to read the following words: [Score 1 only if all correct]		[Score 0-1] <input type="checkbox"/>	
sew pint soot dough height			
VISUOSPATIAL ABILITIES			
➤ Overlapping pentagons: Ask the subject to copy this diagram:		[Score 0-1] <input type="checkbox"/>	
			
➤ Wire cube: Ask the subject to copy this drawing (for scoring, see instructions guide)		[Score 0-2] <input type="checkbox"/>	
			
➤ Clock: Ask the subject to draw a clock face with numbers and the hands at ten past five. (for scoring see instruction guide: circle = 1, numbers = 2, hands = 2 if all correct)		[Score 0-5] <input type="checkbox"/>	

PERCEPTUAL ABILITIES

➤ Ask the subject to count the dots without pointing them

[Score 0-4]

●

●

●

●

●

●

●

●

●

●

●

●

●

●

●

●

●

●

●

●

●

●

●

●

●

●

●

●

PERCEPTUAL ABILITIES

➤ Ask the subject to identify the letters

[Score 0-4]

K

M

A

T

RECALL

➤ Ask "Now tell me what you remember of that name and address we were repeating at the beginning"

Harry 73 Orchard Close Kingsbridge Devon		[Score 0-7]
---	--	-------------

RECOGNITION

➤ This test should be done if subject failed to recall one or more items. If all items were recalled, skip the test and score 5. If only part is recalled start by ticking items recalled in the shadowed column on the right hand side. Then test not recalled items by telling "ok, I'll give you some hints: was the name X, Y or Z?" and so on. Each recognised item scores one point which is added to the point gained by recalling.

Jerry Barnes	Harry Barnes	Harry Bradford	recalled	[Score 0-5]
37	73	76	recalled	
Orchard Place	Oak Close	Orchard Close	recalled	
Oakhampton	Kingsbridge	Darlington	recalled	
Devon	Dorset	Somerset	recalled	

General Scores	MMSE	/30
	ACE-R	/100
Subscores		
	Attention and Orientation	/18
	Memory	/26
	Fluency	/14
	Language	/26
	Visuospatial	/16

Normative values based on 63 controls aged 52-75 and 142 dementia patients aged 46-86
 Cut-off <88 gives 94% sensitivity and 89% specificity for dementia
 Cut-off <82 gives 94% sensitivity and 100% specificity for dementia

ANEXO XLV

SCOPA

1

Escala cognitiva

Marque con una cruz si el paciente en el momento de la exploración está en

ON OFF

Memoria y aprendizaje

1. Recuerdo verbal:

(Nota: Se muestran 10 palabras repetidamente durante por lo menos 4 segundos. Permita al paciente leerlas en voz alta. El tiempo para recordar es ilimitado)

Instrucción al paciente: " Lea las siguientes 10 palabras en alto y trate de recordar cuantas pueda. Después de leerlas todas, dígame todas las palabras que recuerde. El orden palabras no es importante"

Puntuación: 10 correctas = 5; 8-9 correctas = 4; 6-7 correctas = 3, 5 correctas = 2, 4 correctas = 1, $\leq 3 = 0$.

Puntuación...../5

2. Digit span a la inversa

(Nota: Pregunte al paciente sobre la serie de números en sentido inverso; los n° se leen en alto, 1 segundo por número; si se repiten incorrectamente, se presenta la alternativa en la segunda columna. Continuar hasta que 2 filas de números se repitan incorrectamente. Asegurarse de que el intervalo de tiempo entre los números es el mismo. Puntúa la serie de n° más grande que se repite al menos una vez correctamente. Dar un ejemplo: " Si digo 3-7-3, entonces Ud. debe decir (3-7-2)".

En orden reverso	Puntuación
2-4	= 1
6-2-9	= 2
3-2-7-9	= 3
1-5-2-8-6	= 4
5-3-9-4-1-8	= 5
8-1-2-9-3-6-5	= 6
9-4-3-7-6-2-5-8	= 7
5-8	= 1
4-1-5	= 2
4-9-6-8	= 3
6-1-8-4-3	= 4
7-2-4-8-5-6	= 5
4-7-3-9-1-2-8	= 6
7-2-8-1-9-6-5-3	= 7

Puntuación...../7

3. Indicar los cuadrados

(Nota: señale los cuadrados en el orden que se muestra abajo. El paciente debe imitar cada serie. Hacerlo lentamente. Dejar al paciente que realice la tarea con la mano que quiera).



1 2 3 4

2

- a. 1-2-4-2
- b. 1-2-3-4-3
- c. 3-4-2-1-4
- d. 1-4-2-3-4-1
- e. 1-4-2-3

Puntuación...../5

Atención

4. Restar para atrás de 30 a 0, de 3 en 3

(Nota, los errores pueden ser: 1) el orden, 2) no decir o no reconocer un número, 3) no terminar toda la serie).

Instrucción al paciente: "Usted debe restar de 3 en 3 empezando en 30, hasta 0".

Puntuación: (0 errores = 2, 1 error = 1, $\geq 2 =$ errores = 0)

Puntuación...../2

5. Decir los meses en orden inverso

(Nota, los errores pueden ser: 1) el orden, 2) no decir o no conocer el siguiente mes, 3) no terminar toda la serie).

Instrucción al paciente: " Nombre los meses del año al revés, empezando desde el último mes del año".

Dic.-Nov.-Oct.-Sept.-Ago.-Jul.-Jun.-May.-Abr.-Marz.-Feb.-Ene.

Puntuación: (0 errores = 2, 1 error = 1, ≥ 2 errores = 0)

Puntuación...../2

Funciones ejecutivas

6. Puño-canto- palma

(Nota: 1. el puño con la palma de la mano hacia abajo, 2. el canto con los dedos extendidos con el meñique hacia abajo, 3. palma hacia abajo con los dedos extendidos. Practique 5 veces, con ayuda verbal: ej. puño-canto- palma, y anote el n° de veces que ha hecho correctamente la secuencia de un total de 10; el paciente elige que mano puede usar).

Puntuación: 10 correctas = 3, 9 correctas = 2, 8 correctas = 1, ≤ 7 correctas = 0.

Puntuación...../3

7. Fluencia semántica

Nota: Instruya al paciente que diga animales durante un minuto. No se puede repetir o decir variaciones de palabras, por ejemplo león-leones, etc; se permiten categorías, pájaro y paloma son ambas correctas. Nota: los animales nombrados correctamente.

Puntuación ≥ 25 correctas = 6, 20-24 = 5, 15-19 = 4, 10-14 = 3, 5-9 = 2, 1-4 = 1, 0 = 0.

Puntuación fluencia semántica/6

8. Dado

(Nota: use las 2 cartulinas, una con SI = par, NO = impar; la otra con SI = más alto, NO = más bajo). Ponga las cartulinas correspondientes de forma que puedan ser vistas por el paciente durante la explicación de cada una de las 2 pruebas, asegurándose de que no vea la cartulina que no corresponda. Corregir al paciente cuando sea necesario.

La primera situación (1) no se puntúa.

Situación 1: SI = par, NO = impar

Instrucción: "Diga SI cuando vea un número par, y diga NO cuando vea un número impar".

Pregunte después al paciente de acuerdo con este otro criterio: SI = más alto, NO = más bajo. Se puntúa la primera respuesta. No se permite corregir al paciente.

Situación 2: SI = más alto, NO = más bajo

Instrucción: "Diga SI cuando el número del dado es más alto que el anterior, y diga NO cuando el número del dado sea más bajo que el anterior".

Puntuación = (10 correctas = 3, 9 correctas = 2, 8 correctas = 1, ≤ 7 correctas = 0)

Número de respuestas correctas/10

Puntuación/3

Función visuoespacial**9. Composición de figuras**

(Nota: se le presentan al paciente 5 patrones y con 2 o 3 de las posibles alternativas mostradas (4 ó 5) debe componer una figura igual al modelo que figura en el lado izquierdo de la cartulina).

A: B: C: D: E:

Puntuación/5

Memoria**10. Recuerdo tardío**

Instrucción: "Nombre todas las palabras que recuerde de las 10 palabras que usted aprendió al principio de la prueba".

Mantequilla	
Brazo	
Playa	
Carta	
Reina	
Cabina	
Palo	
Billete	
Hierba	
Motor	
Puntuación/5

Puntuación :10 correctas = 5,8-9 correctas = 4; 6-7 correctas = 3; 5 correctas = 2; 4 correctas = 1; ≤ 3 correctas = 0.

Puntuación total SCOPA-COG/43

ANEXO XLVI

Parkinson's Disease Cognitive Rating Scale (PD-CRS)

Parkinson's Disease Cognitive Rating Scale (PD-CRS)

Los ítems de la escala se administran a los sujetos en el orden establecido.

1. Memoria verbal inmediata (evocación libre)

Se le pide al sujeto que lea en voz alta las palabras escritas en 12 tarjetas, y que recuerde el mayor número de palabras después de cada lectura. Se realizan 3 lecturas de las tarjetas.

Palabras
SEMÁFORO
SEDA
ARENA
PESTAÑA
ARROZ
CORBATA
PIZARRA
BICICLETA
ESTRELLA
LEÓN
ANILLO
PERFUME

Puntuación: 1 punto por cada palabra recordada. Se escoge la mayor puntuación obtenida en uno de los 3 intentos. (0-12) (ver tarjetas al final del apéndice)

2. Denominación por confrontación.

Se le pide al sujeto que nombre los dibujos que se muestran en 20 tarjetas consecutivas. No se limita el tiempo de respuesta, y las tarjetas se administran una sola vez. No se administran al sujeto pistas semánticas ni fonéticas. Sin embargo, cuando los dibujos están integrados en su contexto (biberón, hebilla, crin, anzuelo, cascabel, pezuña), el explorador puede indicar la parte del dibujo a denominar.

Ver las imágenes al final del apéndice.
BABERO
VELA
CEREZA
TABURETE
ANCLA
TORTUGA
COMETA
PECERA
BOMBILLA
GUITARRA
HEBILLA
ANZUELO
CRIN
DESTORNILLADOR
BIOMBO
IMPERDIBLE
CASCABEL
EXTINTOR
PEZUÑA
CERROJO

Puntuación: 1 punto por cada dibujo correctamente designado. (0-20)

3. Atención mantenida.

Se lee al sujeto una serie ascendente de letras y números. Se le pide al sujeto que diga el número de letras presentes en cada secuencia. Se leen 10 secuencias de número, de dificultad ascendente. Se realizan dos secuencias de entrenamiento al principio del test. Se administran las 10 secuencias aunque el paciente cometa 2 errores consecutivos.

		Respuesta correcta
Ejemplo	2 L T	2 letras
	8 A 9	1 letras
1	2 P 6 5 4	1 letras
	3 A 6 K L	3 letras
2	B 9 0 4 L T	3 letras
	3 C P 5 7 3	2 letras
3	3 9 5 L 4 Z A	3 letras
	I 1 A S Q 4 1	4 letras
4	7 5 D A 4 T B 2	4 letras
	9 6 8 4 3 7 L C	2 letras
5	Z 4 9 A T D 3 8 4	4 letras
	9 5 M D 4 S C 3 E	5 letras

Puntuación: 1 punto por cada secuencia correcta. (0-10)

4. Working memory

Se lee al sujeto una serie aleatoria de letras y números, de complejidad creciente. Después de cada secuencia de letras y números se le pide al sujeto que repita primero los números, y después las letras. El test se para cuando el paciente no es capaz de dar la respuesta correcta en 2 secuencias consecutivas. Se realizan dos secuencias de entrenamiento al principio del test.

		Respuesta correcta
Ejemplo	L 2 T	2 L T
	8 A 9	8 9 A
1	M 3	3 M
	7 P	7 P
2	G 8 M	8 G M
	9 I 6	9 6 I
3	T 0 4 A	0 4 T A
	7 V 6 J	7 6 V J
4	M 6 4 N I	6 4 M N I
	3 5 S G C	3 5 S C G
5	1 R 9 V B 3	1 9 3 R V B
	M 2 7 4 Z 9	2 7 4 9 M Z

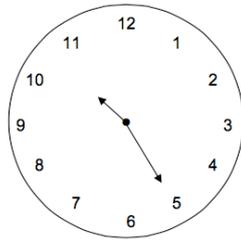
Puntuación: 1 punto por cada secuencia correcta. (0-10)

Dibujo de un reloj.

5. Dibujo espontáneo de un reloj:

Se le pide al sujeto que dibuje la esfera de un reloj en una hoja en blanco, y que coloque las manecillas del reloj a las "diez y veinticinco". (0-10)

6. Copia de un reloj: Posteriormente, se le pide al sujeto que copie un reloj que marque las "diez y veinticinco". (0-10)



	Espontáneo		Copia	
	Sí	No	Sí	No
El dibujo parece un reloj.				
El reloj no está dividido por líneas y sectores.				
Disposición simétrica de los números.				
Sólo están escritos los números del 1 al 12.				
La secuencia de las horas es correcta.				
Sólo hay dos manecillas dibujadas.				

Las manecillas del reloj están representadas como flechas.				
La manecilla que marca la hora es menor que la que marca los minutos.				
No hay palabras escritas.				
El número 25 no está escrito dentro del reloj.				

Puntuación: 1 punto para cada ítem correcto. (0-10 para cada tarea)

7. Memoria verbal inmediata (evocación libre).

Se le pide al sujeto que recuerde el mayor número de palabras de la lista presentada al principio de la escala.

Palabras
LUZ
SEDA
ARENA
PESTAÑA
ARROZ
CORBATA
PIZARRA
BICICLETA
ESTRELLA
LEÓN
ANILLO
PERFUME

Puntuación: 1 punto por cada palabra recordada. (0-12)

8. Fluencia verbal alternante.

Se le pide al sujeto que diga, durante 60 segundos y alternando de una categoría a otra, tantas palabras como pueda que empiecen con la letra 'S', y tantas prendas de ropa.

Se les instruye a los paciente que no se pueden decir nombre propios, ni repetir la misma palabra con diferentes finales (p.ej: nadar, nadando, nadador...).

Puntuación: 1 punto por cada palabra correcta, siempre y cuando el paciente mantenga la alternancia de categorías.

Ejemplo para el explorador: sierra, falda, camisa, sirena → puntuación: 3 (sólo se cuenta una de las dos prendas de ropa).

9. Fluencia verbal de acción.

Se siguen las instrucciones expuestas por Piatt y col. (referencia 45 en el artículo). Se le pide al paciente: "Durante 60 segundos, querría que me dijera tantas cosas diferentes como usted pueda pensar que la gente hace. No quiero que me diga frases, sino sólo una palabra para cada situación (p.ej: comer). A su vez, no quiero que me repita la misma palabra con diferentes finales (comió, comerá, comido).

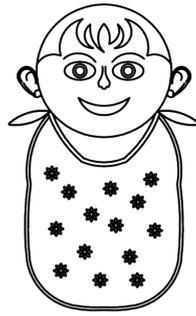
Puntuación: 1 punto para cada respuesta correcta.

PUNTUACIÓN

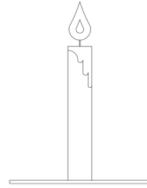
ITEM	Puntuación
1. Memoria verbal inmediata (evocación libre)	
2. Denominación por confrontación	
3. Atención mantenida	
4. Working memory	
5. Dibujo espontáneo de un reloj	
6. Copia de un reloj	
7 Memoria verbal diferida (evocación libre)	
8. Fluencia verbal alternante	
9. Fluencia verbal de acción	
Puntuación FRONTO-SUBCORTICAL	
Puntuación CORTICAL POSTERIOR	
Puntuación total	

DIBUJOS DE LA DENOMINACIÓN

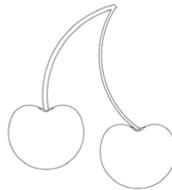
1.



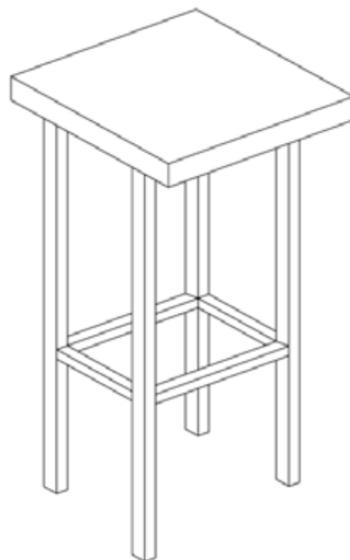
2. CANDLE



3. CHERRY



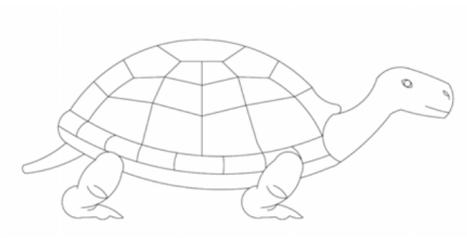
4. STOOL



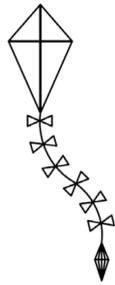
5. ANCHOR



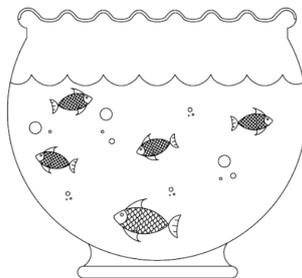
6. TURTLE



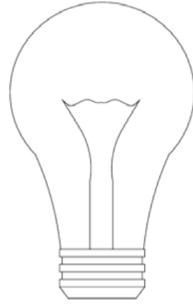
7. KITE



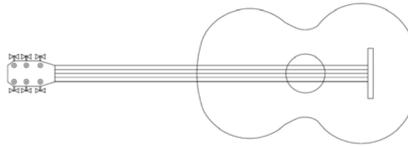
8.



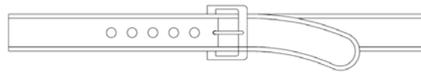
9. BULB



10. GUITAR



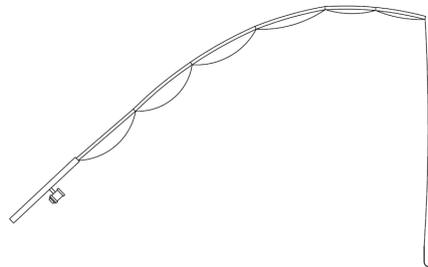
11. BUCKLE



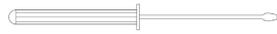
12. MANE



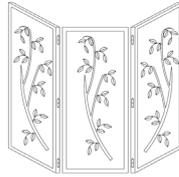
13. HOOK



14. SCREWDRIVER



15. PANEL SCREEN



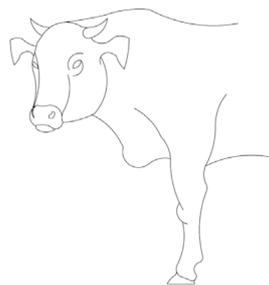
16. SAFETY PIN



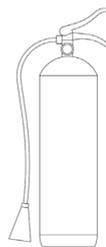
17. JINGLE BELL



18. HOOF



19. EXTINGUISHER



20. DOOR BOLT

ARENA

PESTAÑA

SEMÁFORO

SEDA

CORBATA

PIZARRA

BICICLETA

ESTRELLA

LEÓN

ANILLO

PERFUME

ARROZ

ANEXO XLVII**ESCALA DE AUTOVALORACIÓN de ZUNG**

		Nunca o Casi Nunca	A veces	Con bastante frecuencia	Siempre o casi siempre	puntos
1	Me siento abatido y melancólico.					
2	Por las mañanas es cuando me siento mejor.					
3	Tengo acceso de llanto o ganas de llorar.					
4	Duermo mal.					
5	Tengo tanto apetito como antes.					
6	Aún me atraen las personas de sexo opuesto.					
7	Noto que estoy perdiendo peso.					
8	Tengo trastornos intestinales y estreñimiento.					
9	Me late el corazón más a prisa que de costumbre.					
10	Me canso sin motivo.					
11	Tengo la mente tan clara como antes.					
12	Hago las cosas con la misma facilidad que antes.					
13	Me siento nervioso(a) y no puedo estar quieto.					
14	Tengo esperanza en el futuro.					
15	Estoy mas irritable que antes.					
16	Me es fácil tomar decisiones.					
17	Me siento útil y necesario.					
18	Me satisface mi vida actual.					
19	Creo que los demás estarían mejor si yo muriera.					
20	Disfruto de las mismas cosas que antes.					
TOTAL DE PUNTOS						

		Nunca o Casi Nunca	A veces	Con bastante frecuencia	Siempre o casi siempre	puntos
1	Me mas nervioso(a) y ansioso(a) que de costumbre.					
2	Me siento con temor sin razón.					
3	Despierto con facilidad o siento pánico.					
4	Me siento como si fuera a reventar y partirme en pedazos.					
5	Siento que todo esta bien y que nada malo puede suceder					
6	Me tiemblan las manos y las piernas.					
7	Me mortifican los dolores de la cabeza, cuello o cintura.					
8	Me siento débil y me canso fácilmente.					
9	Me siento tranquilo(a) y puedo permanecer en calma fácilmente.					
10	Puedo sentir que me late muy rápido el corazón.					
11	Sufro de mareos.					
12	Sufro de desmayos o siento que me voy a desmayar.					
13	Puedo inspirar y expirar fácilmente					
14	Se me adormecen o me hincan los dedos de las manos y pies.					
15	Sufro de molestias estomacales o indigestión.					
16	Orino con mucha frecuencia.					
17	Generalmente mis manos están sacas y calientes.					
18	Siento bochornos.					
19	Me quedo dormido con facilidad y descanso durante la noche					
20	Tengo pesadillas.					
TOTAL DE PUNTOS						

ANEXO XLVIII

En el cuestionario hay una lista de síntomas comunes de la ansiedad. Lea cada uno de los ítems atentamente, e indique cuanto le ha afectado en la última semana incluyendo hoy:

Inventario de Ansiedad de Beck (BAI)				
	En absoluto	Levemente	Moderadamente	Severamente
1 Torpe o entumecido.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2 Acalorado.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3 Con temblor en las piernas.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4 Incapaz de relajarse	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5 Con temor a que ocurra lo peor.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6 Mareado, o que se le va la cabeza.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
7 Con latidos del corazón fuertes y acelerados.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
8 Inestable.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
9 Atemorizado o asustado.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
10 Nervioso.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	En absoluto	Levemente	Moderadamente	Severamente
11 Con sensación de bloqueo.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
12 Con temblores en las manos.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
13 Inquieto, inseguro.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
14 Con miedo a perder el control.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
15 Con sensación de ahogo.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
16 Con temor a morir.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
17 Con miedo.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
18 Con problemas digestivos.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
19 Con desvanecimientos.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
20 Con rubor facial.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	En absoluto	Levemente	Moderadamente	Severamente
21 Con sudores, fríos o calientes.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

ANEXO XLIX**ESCALA PDQ-8. Parkinson's Disease Quality of Life Questionnaire.**

Nombre del paciente:

NHC:

Edad:

DEBIDO A LA ENFERMEDAD DE PARKINSON COMO HA EXPERIMENTADO LOS SIGUIENTES
SÍNTOMAS DURANTE EL ÚLTIMO MES:

Por favor, marque una casilla en cada pregunta.

	Nunca	Ocasionalmente	Algunas veces	A menudo	Siempre
1. ¿TUVO DIFICULTADES PARA MOVERSE EN PÚBLICO?	<input type="checkbox"/>				
2. ¿TUVO DIFICULTADES PARA VESTIRSE USTED MISMO?	<input type="checkbox"/>				
3. ¿SE SENTÍA DEPRIMIDO?	<input type="checkbox"/>				
4. ¿TUVO PROBLEMAS CON SUS RELACIONES PERSONALES?	<input type="checkbox"/>				
5. ¿TUVO PROBLEMAS DE CONCENTRACION, POR EJEMPLO AL LEER O VER LA TELEVISIÓN?	<input type="checkbox"/>				
6. ¿TUVO DIFICULTAD PARA COMUNICARSE CON LA GENTE ADECUADAMENTE?	<input type="checkbox"/>				
7. ¿TUVO CALAMBRES O ESPASMOS MUSCULARES DOLOROSOS?	<input type="checkbox"/>				
8. ¿SE SINTIÓ AVERGONZADO EN PÚBLICO POR TENER ENFERMEDAD DE PARKINSON?	<input type="checkbox"/>				

Por favor, compruebe que ha respondido a todas las preguntas.
Gracias por completar el cuestionario

ANEXO L

ANEXO LI

- Instructions for administration of the Lille Apathy Rating Scale -

The Lille Apathy Rating Scale (LARS) comprises 33 queries belonging to nine domains, each corresponding to a clinical manifestation of apathy.

The interview is structured and the questions should be posed exactly as stated. To obtain the best validity, it is not advisable to change the vocabulary or to add additional comments to the questions.

Before beginning the interview, the patient has to be instructed as follows:

"I am going to ask you some questions about your daily life. It is important that you base your answers on your life over the last four weeks"

If the patient evokes general events or any that predate the last month, he or she must be reminded that only the current situation must be referred to: *"Please try to answer according to your current way of life, by referring to the last four weeks"*

A precise scoring mode is proposed for each reply and should be followed as closely as possible. When an item does not apply to the patient, it is scored "0", for non-applicable (NA). When the reply is not clear at all and cannot be classified, it is also scored "0" for a non-classifiable reply.

The scale's overall score ranges from -36 to +36

- Lille Apathy Rating Scale -

1. Everyday productivity

- What do you do during the day? Tell me about your day-to-day life.

Time taken to reply ¹	no reply	2
	reply after prompting	1
	spontaneous reply but only after some time	0
	immediate reply, one activity mentioned without hesitation	-1
	immediate reply, several activities mentioned without hesitation	-2
Number and variety of activities mentioned	none	2
	one activity but prompting needed to obtain another	1
	several activities mentioned	0
	detailed organisation of a typical day but every day follows the same schedule.	-1
	detailed organisation of a typical day but the reply shows that the activities change according to the day of the week or the time of year (for example housework, going to the cinema, watching TV, gardening, visiting friends, etc.)	-2

2. Interests

- What are you interested in? What do you like doing to keep yourself occupied?

¹ The delay must reflect a deficit in or absence of reactivity from the subject. Delays due to speaking or word-finding difficulties should not be considered when scoring these items

Time taken to reply	no reply	2
	reply after prompting	1
	spontaneous reply but only after some time	0
	immediate reply, one activity mentioned without hesitation	-1
	immediate reply, several activities mentioned without hesitation	-2
Number of activities mentioned	none or only one	1
	several	0
	regrets having to choose between so many activities	-1

- How many times a week do you ... (do the first hobby or pastime mentioned above)?

Less than once a week	1
Once or several times a week	0
Regrets not being able to devote more time to the activity	-1

3. Taking the initiative

- In general, do you decide to do things or does someone have to push you a little?

I have to be pushed	1
N.A. <input type="checkbox"/> Non-classifiable reply <input type="checkbox"/>	0
I decide to do things myself	-1

- When you have to go to an appointment, a meeting or a formal occasion, do you have to be told to get yourself ready?

I need to be told	1
N.A. <input type="checkbox"/> Non-classifiable reply <input type="checkbox"/>	0
I get ready spontaneously	-1

- When you have to make an appointment (for example with the doctor or dentist), do you do it yourself or do you wait for someone to do it for you?

I wait for someone to do it for me	1
N.A. <input type="checkbox"/> Non-classifiable reply <input type="checkbox"/>	0
I do it myself	-1

- Do you take part spontaneously in daily living activities or do you need to be asked?

I have to be asked	1
N.A. <input type="checkbox"/> Non-classifiable reply <input type="checkbox"/>	0
I take part spontaneously	-1

4. Novelty seeking

- Do you like finding out about something new (a new TV programme or a new book)?

No, that doesn't interest me	1
N.A. <input type="checkbox"/> Non-classifiable reply <input type="checkbox"/>	0
Yes, that interests me	-1

- Do you like trying out new products, tools or recipes that you're not familiar with?

No, that doesn't interest me	1
N.A. <input type="checkbox"/> Non-classifiable reply <input type="checkbox"/>	0
Yes, I like trying things I'm not familiar with	-1

- Do you like visiting places you've never been to before?

No, that doesn't interest me	1
N.A. <input type="checkbox"/> Non-classifiable reply <input type="checkbox"/>	0
Yes, I like visiting places I've never been to before	-1

- When you go out for a drive or when you're travelling by train or bus, do you enjoy looking at the countryside, the houses?

No, that doesn't interest me		1
N.A. <input type="checkbox"/>	Non-classifiable reply <input type="checkbox"/>	0
Yes, I like to see if anything has changed		-1

5. Motivation - Voluntary actions

- When you decide to do something, are you easily able to make an effort or is it difficult?

I find it difficult to make an effort		1
N.A. <input type="checkbox"/>	Non-classifiable reply <input type="checkbox"/>	0
I can easily make an effort		-1

- When you don't manage to do something, do you try to find other solutions?

No, I give up		1
N.A. <input type="checkbox"/>	Non-classifiable reply <input type="checkbox"/>	0
Yes, I try again		-1

- When you decide to do something, do you see it through to the end or do you tend to give up?

I tend to give up (I am easily discouraged)		1
N.A. <input type="checkbox"/>	Non-classifiable reply <input type="checkbox"/>	0
I see it through to the end		-1

- When you can't find something (for example a document or an object), do you go to a lot of trouble looking for it?

No, if I don't find it quickly, I stop looking		1
N.A. <input type="checkbox"/>	Non-classifiable reply <input type="checkbox"/>	0
Yes, I keep looking until I find it		-1

6. Emotional responses

- When you watch a film, do you easily become emotional or moved?

No, I don't experience any particular emotion		1
N.A. <input type="checkbox"/>	Non-classifiable reply <input type="checkbox"/>	0
Yes, I am easily moved		-1

- When someone tells you a joke or when you watch a comedy sketch on TV, do you laugh easily?

No, I don't experience any particular emotion		1
N.A. <input type="checkbox"/>	Non-classifiable reply <input type="checkbox"/>	0
Yes, it makes me laugh		-1

- Do you feel happy when you hear some good news?

No, I don't experience any particular emotion		1
N.A. <input type="checkbox"/>	Non-classifiable reply <input type="checkbox"/>	0
Yes, I'm happy		-1

- Do you feel sad when you hear some bad news?

No, I don't experience any particular emotion		1
N.A. <input type="checkbox"/>	Non-classifiable reply <input type="checkbox"/>	0
Yes, I'm sad, it worries me		-1

7. Concern

- When you have a problem (for example when your TV set breaks down), does it worry you?

No		1
N.A. <input type="checkbox"/>	Non-classifiable reply <input type="checkbox"/>	0
Yes, I worry easily		-1

- When something's not working or when something unexpected happens, do you think about finding a solution?

No, I give up		1
N.A. <input type="checkbox"/>	Non-classifiable reply <input type="checkbox"/>	0
Yes, I look for a solution		-1

- When your partner or children have a minor problem (when they're ill, for example), does that concern you, do you worry about them?

No, I don't feel very concerned about that		1
N.A. <input type="checkbox"/>	Non-classifiable reply <input type="checkbox"/>	0
Yes, I worry.		-1

- Do you like to ask how your family and friends are on a regular basis?

No, often I wait until someone tells me how they are		1
N.A. <input type="checkbox"/>	Non-classifiable reply <input type="checkbox"/>	0
Yes, I often ask them how they are (I phone them, etc).		-1

8. Social life

- Do you have friends?

No, not many or I don't see them any more		1
N.A. <input type="checkbox"/>	Non-classifiable reply <input type="checkbox"/>	0
Yes, and having friends matters a lot to me		-1

- When you meet friends, do you enjoy spending time with them or it is a chore?

It's a chore		1
N.A. <input type="checkbox"/>	Non-classifiable reply <input type="checkbox"/>	0
I enjoy it		-1

- In conversation, do you start talking or do the others tend to speak to you first?

I only talk if someone starts talking to me		1
N.A. <input type="checkbox"/>	Non-classifiable reply <input type="checkbox"/>	0
I start talking with no prompting		-1

- During a discussion, do you give your own opinion spontaneously or do you fall into line with someone else's opinion?

I tend to fall into line with someone else's opinion		1
N.A. <input type="checkbox"/>	Non-classifiable reply <input type="checkbox"/>	0
I give my own opinion spontaneously		-1

9. Self-awareness

- When you've finished doing something, do you take stock of the situation and think about what is going well and what's not?

No, I don't think about the end result		1
N.A.	<input type="checkbox"/> Non-classifiable reply <input type="checkbox"/>	0
Yes, I take stock of the situation		-1

- After having taken a decision, do you sometimes think that you've made the wrong choice?

No, I'm happy with the choice I make		1
N.A.	<input type="checkbox"/> Non-classifiable reply <input type="checkbox"/>	0
Yes, I sometimes regret having made certain choices		-1

- When you've been unpleasant to someone, do you sometimes feel guilty afterwards?

No, I don't care		1
N.A.	<input type="checkbox"/> Non-classifiable reply <input type="checkbox"/>	0
Yes, I'm ashamed of myself		-1

- If, during a discussion, you realize that you're in the wrong, are you able to admit it - at least to yourself?

No, I don't admit that I'm in the wrong		1
N.A.	<input type="checkbox"/> Non-classifiable reply <input type="checkbox"/>	0
Yes, I admit it.		-1

Total score	/36
-------------	-----

Sub-scales		Scores								
Everyday productivity	EP	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4
Interests	INT	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4
Taking the initiative	INI	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4
Novelty seeking	NS	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4
Motivation - Voluntary actions	M	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4
Emotional responses	ER	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4
Concern	C	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4
Social life	SL	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4
Self-awareness	SA	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4

Factorial sub-scores are calculated from sub-scale scores using the formulas given below.

Factorial sub-scores		Scores								
Intellectual curiosity (INT+NS+M+SL)/4	IC	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4
Emotion (ER+C)/2	E	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4
Action initiation (EP+INI)/2	AI	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4
Self-awareness (SA)	SA	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4

ANEXO LII

Apathy Inventory (IA)

It is also possible to obtain the point of view from the subject himself on the same items. The interview is best conducted with the patient in the absence of the caregiver. The same questions result in scores directly obtained by using a visual analogical scale or a numeric evaluation between 1 – 12. If the patient does not understand the visual scale functioning, try to obtain the score by a verbal rating (severity from 1 mild to 12 extremely severe according to the patient point of view).

1 - Emotional blunting

Do you have the impression of being as affectionate as usual? Do you express your emotions?

YES = 0

NO= Could you evaluate the amount of this emotional blunting from, "mild" at the extreme left to "Severe" at the extreme right

Mild _____ Severe

2 – Lack of initiative:

Do you spontaneously begin a conversation? Do you make decisions and initiatives?

YES = 0

NO= Could you evaluate the amount of this lack of initiative from, "mild" at the extreme left to "Severe" at the extreme right

Mild _____ Severe

3 – Lack of interest:

Do you have points of interest?

- Are you still interested by other people's activities or projects?
- Are you interested in your friends and family members?
- Are you still enthusiastic about your points of interest? (Hobbies?)

YES = 0

NO= Could you evaluate the amount of this lack of interest from, "mild" at the extreme left to "Severe" at the extreme right

Mild _____ Severe

TOTAL SCORE:	(1+2+3)	/ 36
---------------------	---------	------

ANEXO LIII***Escala Snaith-Hamilton para Anhedonia (SHAPS)***

Instrucciones: Este cuestionario está diseñado para evaluar qué tanto ha podido usted experimentar agrado o sensaciones placenteras durante los últimos días.

Es importante que lea completas las oraciones y marque con una "X" la respuesta que mejor lo describa.

La información obtenida servirá para poder conocer mejor su sentir y brindarle el tratamiento más adecuado.

		Totalmente en desacuerdo	En desacuerdo	De acuerdo	Totalmente de acuerdo
1	Disfruto de mi programa favorito de radio o televisión				
2	Disfruto estar con mi familia o amigos				
3	Disfruto mis pasatiempos				
4	Disfruto de mi comida favorita				
5	Disfruto de un baño caliente o refrescante				
6	Me causa placer percibir el aroma de las flores, de la brisa o del pan recién hecho				
7	Disfruto ver a otras personas sonreír				
8	Disfruto el verme bien cuando trato de cuidar mi apariencia				
9	Disfruto leer un libro, una revista o el periódico				
10	Me resulta muy agradable el tomar una taza de café, de té o de mi bebida favorita				
11	Me produce placer el fijarme en pequeños detalles como un día soleado o una llamada telefónica de un amigo				
12	Disfruto un paisaje o una vista hermosa				
13	Disfruto el poder ayudar a otros				
14	Disfruto cuando otras personas me halagan				

ANEXO LIV

SCOPA-PC

Las preguntas propuestas se utilizan para presentar las complicaciones psiquiátricas, preguntar más detalles o mostrar ejemplos para determinar si el problema está presente o no y, si está, hasta qué punto.

Los siguientes síntomas pueden ser debidos a efectos secundarios de la medicación anti-parkinsoniana. *Durante el mes pasado, ¿ha presentado alguno de los siguientes síntomas?* (Preguntar al paciente y al cuidador).

1. Alucinaciones

(¿Ha percibido (visto, oído, sentido, olido) cosas que usted sabía que no estaban o que otras personas no percibían? Cuando las percibió, ¿se dio cuenta de que no eran reales? ¿Actuó a veces en consonancia con estos fenómenos (por ejemplo, intentado tocar cosas inexistentes)? ¿Le han asustado estos fenómenos? ¿Se agitó o se puso agresivo cuando apreció esos fenómenos o cuando alguien trató de convencerle de que no eran reales? Para el cuidador: ¿Tiene la impresión de que el paciente ha percibido fenómenos que no eran reales?. Por ejemplo, ¿hablaba con gente que no estaba presente? ¿Sabía el paciente que no era real o ha podido convencerle de que no era real? Al percibir estos fenómenos, ¿el paciente se agitaba o se ponía agresivo?)

0. ausente
1. leve; con introspección ("insight") conservada; las alucinaciones no son amenazantes
2. moderada; "insight" parcial; puede ser convencido; las alucinaciones pueden ser amenazantes
3. grave; no "insight"; no puede ser convencido; las alucinaciones pueden estar asociadas con gran carga emocional, agitación, agresión

2. Ilusiones e identificación errónea de personas

(¿Ha percibido (visto, oído) cosas de manera diferente a lo que eran en realidad? (por ejemplo, una persona en lugar de un árbol, un bicho en lugar de una miga de pan). Cuando las percibió, ¿se dio cuenta de que no eran reales? ¿Ha actuado alguna vez en consonancia con estos fenómenos (por ejemplo, intentado tocarlos)? ¿Le han asustado estos fenómenos? ¿Se agitó o se puso agresivo cuando notó estos fenómenos o cuando alguien intentó convencerle de que no eran reales? Para el cuidador: ¿Tiene la impresión de que el paciente ha percibido fenómenos de forma diferente, por ejemplo, ha saludado a un árbol o ha cogido una miga de pan diciendo que era un insecto? ¿Sabía el paciente que no era real o pudo usted convencerle de que no era real? ¿Se puso el paciente agitado o agresivo cuando percibió esos fenómenos?)

0. ausente
1. leve; con introspección ("insight") conservada; las ilusiones no son amenazantes
2. moderada; "insight" parcial; puede ser convencido; las ilusiones pueden ser amenazantes
3. grave; no "insight"; no puede ser convencido; las ilusiones pueden estar asociadas con gran carga emocional, agitación, agresión

3. Ideación paranoide (persecución y/o celos)

(¿Ha estado usted más desconfiado / suspicaz, o celoso de lo habitual? (Por ejemplo, ¿ha estado convencido de que la gente tenía "malas intenciones" contra usted, o que la gente le estaba robando?). ¿Ha acusado equivocadamente a otras personas? Estos pensamientos, ¿le pusieron más tenso o agresivo? Para el cuidador: ¿Tiene la impresión de que el paciente ha tenido ideas que no eran verdad, por ejemplo le ha acusado erróneamente de infidelidad? ¿Pudo convencerle de que tales ideas eran falsas? ¿Se puso agresivo o rechazó cooperar debido a estas ideas?)

0. ausente
1. leve; asociada a suspicacia
2. moderada; asociada a tensión y excitación
3. grave; con acusaciones a personas, agresión y/o falta de cooperación (por ejemplo, negarse a comer o a tomar la medicación).

4. Trastornos de la ensoñación

(¿Ha soñado más de lo habitual? ¿Recuerda sueños vívidos o desagradables? ¿Le ha dicho alguien que se movía, hablaba o gritaba mientras dormía? Cuando despertó, ¿fue consciente de que había estado soñando? ¿Estaba asustado, agitado o confuso? Para el cuidador: ¿Ha notado que el paciente estuviera soñando? ¿Se movía, hablaba o gritaba mientras estaba dormido? ¿Estaba asustado, agitado o confuso cuando se despertó?)

0. ausentes
1. leves; sueños vívidos, inquietud durante el sueño (se mueve o habla mientras está dormido). Puede asociarse con ansiedad
2. moderados; asociados con sensación de peligro
3. graves; asociados con agitación y confusión

5. Confusión: (atención, memoria, orientación temporal, espacial o personal alteradas, o lenguaje incoherente)

(¿Ha sido usted capaz de pensar tan claramente como solía hacerlo? ¿Ha sido usted capaz de concentrarse? (en un libro o en una conversación) ¿Cómo ha estado su memoria? (¿Ha olvidado qué hizo recientemente?) ¿Cómo ha estado en lo referente a orientación? (¿Sabía siempre dónde estaba, por dónde tenía que ir; sabía el día / mes que era y si era por la mañana o por la tarde; sabía siempre quiénes eran las personas conocidas?) ¿Ha sido coherente su lenguaje? (¿Alguna vez ha tenido que parar de hablar porque no podía centrarse en el tema o cambiaba a otro tema de forma ilógica?) Para el cuidador: ¿tiene la impresión de que el paciente ha tenido problemas de concentración, memoria, orientación o lenguaje?)

0. ausente
1. leve; leve alteración de la conciencia del entorno o de la atención; puede tener algunos problemas de memoria, orientación o lenguaje incoherente
2. moderada; considerable alteración de la conciencia del entorno; alteración de la atención; puede tener considerables problemas de memoria, orientación o lenguaje incoherente
3. grave; no es consciente del entorno, es incapaz de centrar, mantener o cambiar apropiadamente la atención; puede tener problemas graves de memoria, orientación o lenguaje incoherente.

6. Preocupación sexual

¿Ha soñado o pensado más sobre sexo o ha aumentado su impulso sexual? ¿Se ha enfadado o se ha puesto agresivo cuando no se han satisfecho sus deseos? Para el cuidador: ¿tiene la impresión de que el paciente tiene su mente más ocupada por pensamientos sexuales o que su impulso sexual ha aumentado? ¿Se ha enfadado o se ha puesto agresivo cuando no se han satisfecho sus deseos?

0. ausente
1. leve; aumento de pensamientos o sueños relacionados con el sexo
2. moderada; aumento de la demanda de actividad sexual
3. grave; impulsividad sexual violenta.

7. Conducta compulsiva (compras/juego)

¿Está su mente más ocupada por el deseo de comprar o jugar? ¿Ha pasado más tiempo o ha gastado más dinero comprando o jugando? ¿Le ha resultado difícil controlar sus pensamientos o conducta? Esta conducta, ¿le ha supuesto problemas económicos o en su vida diaria? Para el cuidador: ¿Tiene la impresión de que el paciente ha pasado más en comprar o jugar? ¿Ha pasado más tiempo o ha gastado más dinero comprando o jugando? ¿Le ha resultado difícil al paciente controlar sus pensamientos o conducta? ¿Le ha supuesto esta conducta problemas económicos o en su vida diaria?

0. ausente
1. leve; discreto aumento de pensamientos o del tiempo dedicados a compras o juego; existe algún control sobre pensamiento y conducta; no conlleva problemas económicos
2. moderada; aumento del tiempo o del dinero dedicados a compras o juego; dificultades para controlarse; trastorna la vida diaria
3. grave; dedicación extrema de tiempo y dinero a compras o juego que conlleva problemas económicos; incontrolable; problemas graves en la vida diaria.

7 Bis. Otras conductas compulsivas ***

En el último mes, ¿ha estado su mente más ocupada o ha pasado más tiempo en otras conductas? Por ejemplo, en comer (ansia por la comida) / beber / aficiones (dedicación exagerada a un entretenimiento aparte de su ocupación habitual) / "punding" (conductas rituales, actividades repetitivas y sin propósito tales como ordenar y reordenar objetos o desmontarlos sin ser capaz de completar la tarea) / otras: _____)

0. ausente
1. leve; aumento discreto de pensamientos o del tiempo que dedica a esta conducta, algún control sobre pensamientos y conductas, no conlleva problemas económicos
2. moderada; incremento del tiempo y del dinero dedicados a esta conducta, difícil de resistir, altera la vida diaria
3. grave; mucho tiempo o dinero dedicados a esta conducta / problemas económicos, incontrolable, graves problemas en la vida diaria

*** (No puntuable según la escala original. Puntuar **SOLAMENTE** si el ítem 7 es = 0)

ANEXO LVI

Escala Descriptiva Simple (EDS)

ANEXO LVII

ESCALA DE VALORACION VERBAL

ANEXO LVIII

ANEXO LIX

Fatigue Symptom Inventory (FSI)

For each of the following, circle the one number that best indicates how that item applies to you.

1. Rate your level of fatigue on the day you felt **most** fatigued during the past week:

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Not at all					As fatigued					
fatigued					as I could be					

2. Rate your level of fatigue on the day you felt **least** fatigued during the past week:

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Not at all					As fatigued					
fatigued					as I could be					

3. Rate your level of fatigue on the **average** during the past week:

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Not at all					As fatigued					
fatigued					as I could be					

4. Rate your level of fatigue **right now**:

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Not at all					As fatigued					
fatigued					as I could be					

5. Rate how much, in the past week, fatigue interfered with your **general level of activity**:

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
No					Extreme					
interference					interference					

6. Rate how much, in the past week, fatigue interfered with your **ability to bathe and dress yourself**:

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
No					Extreme					
interference					interference					

7. Rate how much, in the past week, fatigue interfered with your **normal work activity (includes both work outside the home and housework)**:

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
No					Extreme					
interference					interference					

For each of the following, circle the one number that best indicates how that item applies to you.

8. Rate how much, in the past week, fatigue interfered with your **ability to concentrate**:

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
No interference **Extreme interference**

9. Rate how much, in the past week, fatigue interfered with your **relations with other people**:

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
No interference **Extreme interference**

10. Rate how much, in the past week, fatigue interfered with your **enjoyment of life**:

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
No interference **Extreme interference**

11. Rate how much, in the past week, fatigue interfered with your **mood**:

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
No interference **Extreme interference**

12. Indicate **how many days**, in the past week, you felt fatigued for any part of the day:

0 1 2 3 4 5 6 7
Days **Days**

13. Rate **how much of the day**, on average, you felt fatigued in the past week:

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
None of the day **The entire day**

14. Indicate which of the following best describes the **daily pattern** of your fatigue in the past week

0 1 2 3 4
Not at all fatigued **Worse in the morning** **Worse in the afternoon** **Worse in the evening** **No consistent daily pattern of fatigue**

ANEXO LX**UPDRS-8**

Nonmotor:

1. Cognition (UPDRS item 1)
2. Mood (UPDRS item 3)

Motor:

3. Rest tremor upper extremity—right, left (UPDRS item 20)
4. Finger taps—right, left (UPDRS item 23)
5. Gait (UPDRS item 29)

Motor complications:

6. Off time (UPDRS item 39)
7. Dyskinesia duration (UPDRS item 32)
8. Dyskinesia disability (UPDRS item 33)

ANEXO LXI

ESCALA DE ANSIEDAD DE HAMILTON

Nombre del paciente: _____

Edad: _____ Fecha: _____

Instrucciones: La lista de síntomas es para ayudar al médico o psiquiatra en la evaluación del grado de ansiedad del paciente y sin alteración patológica. Por favor anote la puntuación adecuada.

0 = Ninguno 1= Leve 2 = Moderada 3 = Grave 4 = Muy incapacitante

Elemento	Síntomas	Punt.	Elemento	Síntomas	Punt.
1. Ansioso	Preocupaciones, anticipación de lo peor, anticipación temerosa, irritabilidad		9. Síntomas cardiovasculares	Taquicardia, palpitaciones, pulso fuerte, sensación de desvanecimiento, ausencia de latido	
2. Tensión	Sensación de tensión, fatiga, respuesta de alarma, llanto fácil, temblor, sentimiento de inquietud, incapacidad para relajarse		10. Síntomas respiratorios	Presión o constricción torácica, sensación de ahogo, suspiros, disnea	
3. Miedos	A la oscuridad, a los extraños, a quedarse solos, a los animales, al tráfico, a las multitudes		11. Síntomas gastrointestinales	Dificultad para tragar, gases, dolor abdominal, ardor, plenitud abdominal, náuseas, vómito, borborigmos, atonía intestinal, pérdida de peso, estreñimiento	
4. Insomnio	Dificultad para quedarse dormido, sueño fragmentado, sueño insatisfactorio o fatiga al despertar, sueños, pesadillas o terrores nocturnos		12. Síntomas genitourinarios	Frecuencia de micción, urgencia miccional, amenorrea, menorragia, desarrollo de frigidez, eyaculación precoz, pérdida de la libido, impotencia	
5. Intelectual	Dificultades de concentración, memoria reducida		13. Síntomas autónomos	Boca seca, sofocos, palidez, tendencia a sudar, mareos, cefalea tensional, erizamiento del cabello	
6. Humor depresivo	Pérdida de interés, ausencia de placer en las aficiones, depresión, despertar anticipado, variación en el día		14. Comportamiento durante la entrevista	Nerviosismo, inquieto o tranquilo, temblor de manos, ceño fruncido, tensión facial, suspiros o respiración acelerada, palidez facial, tragar saliva, eructos, sacudidas tendinosas enérgicas, pupilas dilatadas, exoftalmos	
7. Somático (muscular)	Dolores, contracciones, rigidez, sacudidas mioclónicas, rechinar de dientes, voz titubeante, aumento de tono muscular			Puntuación total	
8. Somático (sensorial)	Tinnitus, visión borrosa, ráfagas de frío o calor, sensación de debilidad, sensación de incomodidad				

ANEXO LXII

Criterios diagnósticos básicos de depresión mayor de la DSM-V

- A.** Cinco (o más) de los siguientes síntomas han estado presentes durante el mismo período de 2 semanas, por lo menos uno de los síntomas debe ser (1) estado de ánimo depresivo o (2) pérdida de interés o placer.
1. Estado de ánimo depresivo la mayor parte del día, casi cada día según lo indica el propio sujeto (por ejemplo, se siente triste, vacío, sin esperanza) o la observación realizada por otros (por ejemplo, parece lloroso).
 2. Marcada disminución del interés o placer en todas o casi todas las actividades, la mayor parte del día, casi cada día.
 3. Pérdida de peso significativa sin hacer dieta o ganancia de peso o disminución o aumento del apetito casi todos los días.
 4. Insomnio o hipersomnia casi todos los días.
 5. Agitación o enlentecimiento psicomotores casi cada día (observable por los demás, no meras sensaciones de inquietud o de estar enlentecido).
 6. Fatiga o pérdida de energía casi todos los días.
 7. Sentimientos de inutilidad o de culpa excesivos o inapropiados (que pueden ser delirantes) casi cada día (no sólo remordimiento o culpa por estar enfermo).
 8. Disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, o indecisión, casi cada día (ya sea una atribución subjetiva o una observación ajena).
 9. Pensamientos recurrentes de muerte (no sólo temor a la muerte), ideación suicida recurrente sin un plan específico o una tentativa de suicidio o un plan específico para suicidarse.
- B.** Los síntomas provocan malestar clínicamente significativo o deterioro en las áreas sociales, ocupacionales, u otras importantes del funcionamiento.
- C.** El episodio no es atribuible a los efectos fisiológicos de una sustancia o a otra enfermedad médica.
- D.** La aparición del episodio depresivo mayor no se explica mejor por un trastorno esquizoafectivo, esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno delirante, u otro del espectro esquizofrénico especificadas y no especificadas y otros trastornos psicóticos.
- E.** Nunca ha habido un episodio maníaco o un episodio de hipomanía.

ANEXO LXIII

Strategy

1. Use the “inclusive” approach to evaluate DSM depressive symptoms rather than the “etiologic” approach recommended by DSM. This would include rating the presence and severity of each symptom, or its absence, regardless of causal attribution.
2. Eliminate the DSM exclusion criterion “due to the effects of a general medical condition.”
3. Modify Criterion A.2, the anhedonia/loss of interest criterion (Table 2), to distinguish dPD from primary apathy or dementia.
 - For major depression, use the broad overall DSM criteria, but document whether loss of interest or loss of pleasure was used to meet diagnosis.
 - For dysthymia, use the broad overall DSM criteria with no changes.
 - For minor depression, use research criteria defined DSM-IV-TR Appendix, but omit the criterion of markedly diminished interest and indicate presence of 1) depressed mood or 2) loss of pleasure (or both).
 - For subsyndromal depression, use research criteria based on the work of Judd and colleagues in mixed age adult populations⁶³ (i.e., presence of two or more depressive symptoms at SCID threshold (“3”) or subthreshold (“2”) levels, at least one of which must be depressed mood or loss of pleasure). Omit the criterion of markedly diminished interest and indicate presence of 1) depressed mood or 2) loss of pleasure (or both).
4. Conduct evaluations with awareness of whether the mood disturbance is related to motor fluctuations. In general, for all patients, it is probably best to conduct depression assessments at a consistent time and during *on* states to avoid a negative reporting or assessment bias. In patients with mood fluctuations, it should be noted whether the depressive disturbance is persistent and meets criteria for a higher-level diagnosis, if it is present only during motor *off* periods, or if it can be included in the category of subsyndromal depression. Patients with mood fluctuations require separate identification and planned analyses in clinical trials in which they are included. As appropriate, ratings in patients with fluctuating mood states should be conducted in *on*, *off*, or both states, depending on the study design. Consider use of diary methods to capture the extent of mood and motor fluctuations across all depressive subtypes.
5. Base symptom ratings on input from the patient and an informant who is familiar with the patient, with the clinician using clinical judgment to reconcile differences. This is especially important because of cognitive impairment in PD, even in mildly affected patients.