

Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey
Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud



**FACTORES ASOCIADOS A SÍNTOMAS DEPRESIVOS EN UNA
COHORTE MULTICÉNTRICA MEXICANA EN PACIENTES
CON ENFERMEDAD DE PARKINSON**

presentada por

Jesús Eduardo García Berlanga

para obtener el grado de

Especialidad en Neurología

Director de tesis:

Dr. Daniel Martínez Ramírez

Codirector de tesis:

Dr. Carlos Gonzalez Uscanga

Monterrey, Nuevo León. México 19 de noviembre 2020

Agradecimientos.

A el **Dr. Daniel Martínez Ramírez** por su constante apoyo durante la Especialidad así como por ser un ejemplo a seguir durante mi formación como Neurólogo Agradezco su paciencia, comprensión y apoyo en la elaboración de esta investigación

A mis profesores de Neurología los cuales formaron parte muy importante en estos 3 años como ejemplos de motivación y aspiración.

Dedicatoria

A mis profesores por la enseñanza y confianza entregada y su constante apoyo durante este posgrado de Neurología

A mis padres.

Mis hermanas .

Liliana Rocío Garcia Berlanga

Cecilia del Carmen Garcia Berlanga

Eloísa Estefanía Garcia Berlanga

Quienes siempre han sido mi soporte, por quienes logre seguir adelante.

INDICE

Capítulo 1- Resumen.....	6
1.1 Abreviaturas.....	8
Capítulo 2- Planteamiento.....	9
2.1 Antecedentes.....	9
2.2 Planteamiento del problema.....	13
2.3 Pregunta de Investigación.....	15
2.4 Objetivo primario.....	15
2.5 Objetivos secundarios.....	15
2.6 Hipótesis nula.....	16
2.7 Hipótesis Alternativa.....	16
2.8 Justificación.....	16
2.9 Alcance del Estudio.....	17
Capítulo 3- Marco teórico.....	18
Capítulo 4- Metodología.....	22
4.1 Diseño del estudio.....	22
4.2 Materiales.....	22
4.2.1 Pacientes.....	22
4.2.2 Criterios de selección de la muestra.....	23
4.2.3 Criterios de inclusión.....	23
4.2.4 Criterios de exclusión.....	23
4.2.5 Calculo del tamaño de la muestra.....	23
4.2.6 Técnica de muestreo.....	24
4.2.7 Visita.....	24
4.2.8 Historia clínica.....	24
4.2.9 MDS-UPDRS y exploración física.....	25
4.3 Metodología.....	26
4.3.1 Tabla de variables.....	26
4.4 Analisis estadístico.....	26
4.5 Programa de análisis de datos.....	28
4.6 Consideraciones éticas.....	28
4.6.1 Cumplimiento con leyes y regulaciones.....	28
4.7 Consentimiento informado.....	28
Capítulo 5- Resultados.....	30
Capítulo 6- Analisis de resultados.....	32
Capítulo 7- Discusión de resultados.....	41
Capítulo 8- Bibliografía.....	43
Capítulo 9- Anexos.....	48
9.1 Tablas de características Clínicas y demográficas.....	48
9.2 Forma de Consentimiento informado.....	56
Capítulo 10- Curriculum Vitae.....	63

Capítulo 1- Resumen.

Antecedentes Los síntomas depresivos afectan al 50% de los pacientes con enfermedad de Parkinson (EP). Se han determinado algunos factores de riesgo para síntomas depresivos (SDP) como: el género femenino, edad de inicio juvenil de EP, larga duración de la enfermedad en años y discapacidad física. Existen múltiples opciones terapéuticas para los síntomas depresivos. Para disminuir la polifarmacia, sería conveniente utilizar antidepresivos con diversos efectos benéficos.

Objetivos: Identificar la asociación entre el uso de IMAO-B y síntomas depresivos en pacientes con EP.

Métodos: Estudio observacional, transversal, comparativo, descriptivo y analítico de una cohorte de EP. Total de 306 sujetos. Se realizó un análisis univariado entre las características demográficas y variables clínicas los síntomas depresivos. Posteriormente se realizó un análisis multivariado con modelo de regresión logística para la identificación de factores predictivos para SDP en EP.

Resultados: 177 (57.8%) de 306 sujetos reportaron síntomas depresivos. En el análisis univariado, los factores asociados significativamente con síntomas depresivos fueron: subtipo motor ($p<0.004$), estadios de Hoehn-Yahr ($p<0.006$), uso de agonistas dopaminérgicos ($p<0.007$), uso de IMAO-B ($p<0.022$), MDS-UPDRS ($p<0.002$), deterioro cognitivo ($p<0.007$), psicosis ($p<0.030$), ansiedad ($p<0.0001$), apatía ($p<0.0001$), dolor ($p<0.007$), y salivación excesiva ($p<0.0001$). En el análisis multivariado observamos que ansiedad ($p<0.0001$, RM=5.230), apatía ($p=0.30$, RM=2.516) y congelamientos de marcha ($p=0.002$, RM= 3.443)

fueron factores predictivos significativos para síntomas depresivos. Mientras que el uso de IMAOB ($p=0.39$, $RM=0.460$) probó ser un factor protector para el desarrollo de síntomas depresivos.

Conclusiones: Nuestra prevalencia de síntomas depresivos en EP es similar a la reportada en estudios previos. Apatía, ansiedad y congelamientos de la marcha fueron factores de riesgo para desarrollo de síntomas depresivos. Los IMAO-B mostraron ser un factor protector para desarrollo de síntomas depresivos. Nuestros resultados sugieren que los IMAO-B pudieran ser una opción terapéutica como antidepresivo y con beneficio en síntomas motores. Se necesitan de estudios con mejor diseño para confirmar nuestros resultados.

1.1 Abreviaturas.

Palabras clave: Enfermedad de Parkinson (EP), Movement Disorders Society - Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS), Movimientos Oculares Rápidos (MOR), Inhibidores de la monoamino oxidasa B (IMAO-B), Inhibidores Selectivos de la Recaptura de Serotonina (ISRS) Agnosias dopaminérgicas (AD) Antidepresivos Tricíclicos (ATC) Hoehn & Yahr (H&Y), Inestabilidad postural y trastorno de la marcha (PIGD), Síndrome serotoninérgico (SS), Grupo mexicano de estudio en la enfermedad de Parkinson (GMEP), Dosis equivalente de levodopa diaria (LEED) Inhibidor de la catecol-O-Metiltransferasa (COMT), Deterioro cognitivo leve (MCI), Brief Pain Inventory (BPI).

Capítulo 2- Planteamiento del Problema.

2.1 Antecedentes.

La enfermedad de Parkinson (EP) es la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente a nivel mundial después del Alzheimer.(1) La EP presenta síntomas motores como bradicinesia, temblor, rigidez y problemas de la marcha; así como síntomas no motores, como neuropsiquiátricos, cognitivos, gastrointestinales, autonómicos, entre otros.(2) Aproximadamente hasta un 90% de los pacientes con EP presenta síntomas afectivos como depresión, apatía y ansiedad.(3) Existe una alta prevalencia de comorbilidad neuropsiquiátrica como depresión y una baja detección de síntomas depresivos en la EP.

En México se reporta que solo el 23% de pacientes con depresión cuenta con tratamiento adecuado.(4) Además de una falta de búsqueda intencionada de síntomas depresivos por el médico tratante, el diagnóstico de depresión en algunos casos puede ser difícil ya que algunos síntomas como baja en el estado de ánimo, poca expresión de emociones, anhedonia y pérdida de interés por actividades que previamente provocaban placer, pudieran ser síntomas atribuidos como parte de los síntomas motores de la EP por ejemplo: hipomimia, bradicinesia, alteraciones de la marcha. Esto condiciona en los pacientes fobia y pérdida de interés en realizar las actividades que previamente llevaban con normalidad.(5)

Existen factores previamente descritos considerados de riesgo para la presencia de síntomas depresivos en EP los cuales son: discapacidad motora, género femenino, antecedentes de enfermedad psiquiátrica, comorbilidad neuropsiquiátrica, predominancia del lado derecho de los síntomas, desequilibrio y rigidez.(6)

Entre los tratamientos más utilizados están los antidepresivos de tipo inhibidores de la recaptura de serotonina (ISRS) dado su excelente perfil de bioseguridad. Existen otros como los antidepresivos duales, triciclos e inhibidores de la monoamina oxidasa B (IMAO-B) entre otros; que en algunos casos están limitados por sus efectos adversos.(7) Existe cierta evidencia para el uso de agonistas dopaminérgicos (AD) como Pramipexol y Rotigotina, que pueden ayudar en el componente depresivo cuando estos son utilizados para los síntomas motores.

(8)

Hay muy poca evidencia sobre el rol de los inhibidores de la monoamino oxidasa tipo B (IMAO-B) para el manejo de depresión en pacientes con EP.

En algunos estudios se ha reportado que estos mejoran la funcionalidad motora además de disminuir los puntajes de los scores para depresión y a su vez también disminución de la discapacidad a los 6 meses de seguimiento. (9) Debido a la propiedad de los IMAOB en el concepto de retrasar o interrumpir la progresión de la enfermedad por sus propiedad como la inhibición de la quelación de hierro se cree que pueden funcionar como un potente neuro protector y reductor del estrés oxidativo local lo cual evitaría la muerte neuronal (10)

El rol de los IMAO-B se estudió en un análisis de eficacia de Rasagilina y Selegilina mano a mano a 3 años de casos y controles en 2017. se usaron dosis de 1mg y 5 mg respectivamente, en el cual a una media de 37 meses demostró efecto positivo en síntomas motores, los cuales son el reflejos de estados de deficiencia dopaminérgica. A largo plazo (3 años) el uso de IMAO-B en estadios moderados de EP mostro bajo incremento en el puntaje de los scores del UPDRS parte I, II y III , para síntomas no motores, actividades de la vida diaria y mayormente para discinesias, las cuales se presentan en estadios tardíos de la enfermedad y se asocian con disfunción y mala calidad de vida. Estos resultados que fueron similares para ambos IMAO-B. (11)

El uso de IMAO-B puede mejorar el estado de ánimo y por consiguiente la funcionalidad al potenciar la función del sistema dopaminérgico y a su vez mejorar la depresión, así como otros síntomas no motores en pacientes que previamente tomaban antidepresivos; esto se demostró en el estudio post hoc ADAGIO el cual combinaba Rasagilina con algún otro antidepresivo en pacientes con depresión significativa. En el desenlace, los puntajes para depresión mejoraron a la semana 36 respecto al basal así como evidenciaron una diferencia significativa en el MDS-UPDRS en el ítem 1.3 score de depresión; al comparar (rasagilina + antidepresivo) vs (placebo + antidepresivo) tuvo una diferencia media -0.24 (0.11) $P=0.03$ para UPDRS y de -0.19 (0.10) $P=0.048$ para el ítem de depresión en el UPDRS. La asociación ente el desenlace motor y depresión mostro una mejoría significativa en el puntaje motor UPDRS para el grupo de rasagilina

con diferencia -2.22 (080) P=0.006. Se observó en el análisis post hoc que los participantes con Rasagilina en combinación con un antidepresivo tenían menor progresión de la depresión, cognición, fatiga y de la somnolencia diurna comparado con el placebo. (12)

Esto puede sugerir un efecto positivo de la rasagilina en síntomas no motores pues tanto en la depresión por Parkinson así como en la depresión sin Parkinson está afectada la transmisión dopaminérgica y los antidepresivos actúan en parte incrementando la sensibilidad de los receptores dopaminérgicos en el núcleo accumbens. Motivo por el cual, terapias potenciadoras de dopamina como IMAO-B (Selegilina, rasagilina) y Agonistas D2 D3. (Pramipexol, Rotigotina) son efectivos en el tratamiento de depresión mayor en la población general (13).

Otro estudio que se realizó en pacientes con Parkinson y depresión a dosis de 2 mg de rasagilina este fue un estudio longitudinal no controlado que obtuvo mejoría para la depresión respecto al estado basal en los puntajes para depresión el cual fue independiente de la mejora motora experimentada.(15)

Actualmente se intentan llevar a cabo estudios de depresión en los cuales se administre un IMAO-B como terapia coadyuvante con alguno otro antidepresivo con potencial interés a futuro para manejo de estados de depresión refractaria. (16)

2.2 Planteamiento del Problema.

La presencia de depresión en el paciente con Parkinson es común inclusive puede presentarse previo al desarrollo de los síntomas motores dada la historia natural de la enfermedad. (17)

Los síntomas depresivos en pacientes con EP tienen un impacto importante en la vida del paciente. Dichos síntomas afectivos pudieran ser resultado de la limitación en la función motora del paciente, el estigma de cargar con el diagnóstico de la enfermedad, los múltiples síntomas no motores que condicionan limitación en la funcionalidad y su efecto en el rol social y laboral. Además de el hecho de tener el diagnóstico de una enfermedad neurodegenerativa progresiva de la cual aún no existe una cura.(18)

Estudios recientes han analizado el beneficio potencial con del uso de IMAO-B tanto a nivel motor como antidepresivo. Dichos estudios han demostrado mejoría en los índices de funcionalidad y decremento en la severidad de depresión a los 6 meses.(19)

Se necesita de más estudios por hacer que investiguen el rol, función y seguridad de los IMAO-B, actualmente se cuenta con limitada evidencia y experiencia en el uso de IMAO-B para el manejo de estado de ánimo y síntomas de depresión en Parkinson. Mientras que la evidencia en su mayoría recomienda evitar su asociación con otros antidepresivos por la posibilidad de desarrollo de

síndrome serotoninérgico (SS). Richart et al. en 4468 pacientes con selegilina estableció una incidencia de 0.42% para el SS mientras que la incidencia de episodios graves fue del 0.04%. Otra cohorte con 978 pacientes con IMAO-B en asociación con otro antidepresivo fue de 0 los casos que desarrollaron SS. (20)

Esto también pudiera abrir ventana para optar por su uso y aprovechar su beneficio dado el bajo riesgo de efectos adversos. Finalmente deberíamos considerar darle importancia al rol dual de los IMAO-B para el manejo de síntomas no motores (depresión) y síntomas motores en EP y poder utilizar su aplicación terapéutica en pacientes con alteración significativa en los ítems de depresión y disfunción del estado de ánimo con importante difusión motora. (21)

Consideramos importante estudiar los síntomas depresivos en pacientes con EP con la finalidad de entender mejor su presentación, identificar posibles causas atribuibles que pudieran impactar en estado de ánimo del paciente, mejorar la funcionalidad, detectar tempranamente perfiles clínicos de pacientes con riesgo para mayor severidad de síntomas depresivos e implementar acciones terapéuticas en pacientes con estadios tempranos mientras que para pacientes con estadios avanzados buscar específicamente síntomas depresivos brindarles un tratamiento oportuno y efectivo para mejorar la calidad.

2.3 Pregunta de Investigación.

¿Cuál es la asociación entre la presencia de síntomas depresivos que se encuentran bajo tratamiento con IMAO-B en pacientes con enfermedad de Parkinson?

2.4 Objetivo Primario.

Determinar la asociación entre la presencia de síntomas depresivos y el uso de IMAO-B en pacientes con enfermedad de Parkinson.

2.5 Objetivos Secundarios.

- Identificar factores demográficos asociados a síntomas depresivos en pacientes con enfermedad de Parkinson.
- Identificar características clínicas asociadas a síntomas depresivos en pacientes con enfermedad de Parkinson.
- Reportar la prevalencia de pacientes con síntomas depresivos en la población mexicana.
- Identificar variables predictoras de síntomas depresivos en pacientes con enfermedad de Parkinson.
- Establecer el perfil clínico del paciente con enfermedad de Parkinson con riesgo de presentar síntomas depresivos.

2.6 Hipótesis Nula.

No existe asociación entre la presencia de síntomas depresivos en pacientes con enfermedad de Parkinson que se encuentra bajo tratamiento con IMAO-B.

2.7 Hipótesis Alterna.

Existe asociación entre la presencia de síntomas depresivos en pacientes con enfermedad de Parkinson que se encuentra bajo tratamiento con IMAO-B.

2.8 Justificación.

Los síntomas depresivo no deberían atribuirse del todo a causa de la limitación física por los síntomas motores; sino como una entidad o comorbilidad aparte, la cual necesita de tratamiento específico al formar parte de las manifestaciones no motoras de la enfermedad. Sujetos con síntomas de depresión que no se encuentran bajo terapia farmacológica presentaran mayores puntajes en disfunción motora, no motora, actividades de la vida diaria así como en los ítem o scores de depresión. Estos puntajes son reflejo de la limitación o pérdida de la funcionalidad, pérdida de la autonomía, baja autoestima, dependencia de cuidadores, limitación para actividades habituales y así como mala calidad de vida.

A pesar de que en la actualidad existe terapias alternativas para mejora en el estado de ánimo la mayoría se enfoca en los ISRS siendo muy limitada la experiencia y evidencia de otras terapias (INSRS, ATC, IMAO-B). Se deberían implementar acciones a favor de fármacos de los cuales podamos beneficiarnos por sus múltiples efectos terapéuticos y que muestren evidencia en mejorar la funcionalidad del paciente con resultados que se reflejen en buena calidad de vida.

El efecto dual de los IMAO-B en síntomas motores y no motores por su efecto dopaminérgico los hacen fármacos ideales con futuro potencial en el tratamiento de síntomas depresivos o depresión en pacientes con enfermedad de Parkinson. Buscar nuevas opciones terapéuticas con evidencias nos ayudara a futuro a implementar diferentes medidas terapéuticas en pacientes con EP que tengan el perfil compatible de riesgo para desarrollo de síntomas depresivos.

2.9 Alcance del Estudio.

Los resultados de esta investigación serán utilizados para generar mayor conocimiento de las características de la depresión y sus factores asociados, y la intención es que eventualmente se generen nuevas hipótesis de investigación y buscar nuevas opciones terapéuticas para nuestros pacientes. Los resultados podrán ser aplicados en aquellos sujetos con EP a nivel regional y nacional por las características del diseño multicéntrico de nuestro estudio.

Capítulo 3- Marco teórico.

La EP se caracteriza por una gran variedad de síntomas motores y no motores predominando en la edad adulta, afecta mayormente a varones y se encuentra dentro de las principales causa de disfunción laboral y social. (22) La historia natural de la enfermedad ha mostrado que previo al desarrollo de síntomas motores clásicos de la enfermedad, algunos pacientes presentan algunas manifestaciones no motoras.(23)

Los síntomas depresivos son parte de los síntomas no motores que pueden desarrollarse años antes al diagnóstico clínico de la EP. A nivel global, la depresión se reporta con una prevalencia del 17% en pacientes con EP.(24) En México, la prevalencia de depresión en Parkinson reportada es de 11% inferior a la población mundial, sin embargo esto pudiera considerarse por un pobre diagnóstico de depresión aunado a escaso reporte de síntomas depresivos y su relación con Parkinson en México.(25) También se estima que de los pacientes identificados con síntomas de depresión en EP solamente un 23% tiene tratamiento farmacológico desconociéndose si este se encuentra a dosis adecuadas en el manejo de depresión.(26)

Fisiopatológicamente, los síntomas depresivos en la EP están relacionados con la pérdida progresiva de neuronas dopaminérgicas en la substancia nigra compacta además de vías no dopaminérgicas como noradrenérgicas, serotoninérgicas y colinérgicas.(27)

El diagnóstico de depresión se realiza durante el interrogativo clínico en base a los criterios diagnósticos del manual DSM-V.(28)

Es importante la detección temprana de depresión en los pacientes dado que como comorbilidad de la EP agrava la función cognitiva, función motora, calidad de vida e incremento en la carga de cuidado y mortalidad.(29) La depresión es considerada un factor potencialmente modificable en el manejo de las personas con EP, ya que al intervenir en sus síntomas podremos mejorar las complicaciones asociadas por los síntomas depresivos.(30)

Abordar en estadios tempranos a los pacientes con EP y síntomas depresivos e implementar una terapia farmacológica adecuada con antidepresivos es lo ideal para tener un impacto en la calidad de vida del paciente mejorando el apego a tratamiento y funcionalidad física.(31)

Estudios previos han buscado factores asociados a depresión en EP. Entre los factores asociados que se han reportado el género femenino tiene mayor frecuencia de presentar comorbilidad neuropsiquiátrica, con mayor frecuencia ansiedad y depresión, además de asociarse a una depresión más severa.(32) Pacientes jóvenes presentan variedades más agresivas de depresión y una mayor duración de la enfermedad en años.(33) La discapacidad física secundaria a los síntomas motores y problemas de la marcha como congelamientos son otro factor de riesgo para desarrollar o agravar la depresión.(34) Mayor número de síntomas

no motores también se han reportado como factores asociados a depresión en EP. Se han descrito que sensaciones dolorosas, fatiga, apatía, disautonomía, hipersalivación, hiperhidrosis, hipomimia, las cuales da una influencia negativa de la autopercepción, son otros factores de riesgo para desarrollo de síntomas depresivos.(35)

La mayoría de los tratamientos antidepresivos para los pacientes con EP se basan en ISRS, ATC, IRSN, agonistas del a dopamina e IMAO-B. Sin embargo, dados los posibles riesgos de interacciones y efectos adversos de algunos antidepresivos se limita su uso.(36)

El posible efecto dual observado con los IMAO-B, disminuye los síntomas depresivos mejorando a su vez los síntomas motores, esto se explica por su mecanismo de acción, el cual consiste en inhibir la MAO-B, enzima que convierte la dopamina exógena y endógena en peróxido de hidrógeno, proceso esencial en el daño por estrés oxidativo. La inhibición enzimática incrementa la actividad dopaminérgica Estriatal con beneficio sintomático en estados de deficiencia de dopamina.(37)

El uso de IMAO-B así como los IRSN mostraron efectividad en el tratamiento de depresión a largo plazo comparado con el uso de placebo. Resultados que fueron concordantes con el Estudio ADAGIO el cual combinaba rasagilina con un ISRS.(38) El dar una intervención con posible efecto tanto a nivel motor como

no motor a los pacientes con síntomas depresivos generará un impacto no solo en la calidad de vida, sino también a nivel económico. Motivo por el cual los IMAO-B tienen un gran potencial por su perfil antidepresivo y dopaminérgico para los síntomas motores.(39)

Capítulo 4 – Metodología.

4.1 Diseño del Estudio.

- Tipo de estudio: Observacional
- Tipo de Investigación: Transversal
- Tipo de análisis: Descriptivo, comparativo y analítico

El presente es un estudio de tipo observacional, transversal, comparativo y analítico de una cohorte multicéntrica mexicana de personas con EP.

4.2 Materiales.

4.2.1 Pacientes

Los pacientes se obtuvieron por medio de sondeo demográfico; se fueron seleccionando de manera no probabilística y consecutivamente por medio de la consulta de la clínica de trastornos del Movimiento de los Hospitales y Centros de salud; Tecnológico de Monterrey, Hospital Christus Muguerza Sur de Monterrey, Hospital General de México, Hospital Regional del ISSTE de México y del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía de México. Se recolectaron datos en el periodo de 2017-2018 de los pacientes que acudieron a la consulta tanto de primera vez como de seguimiento.

4.2.2 Criterios de selección de la muestra

Se realizó el reclutamiento por medio de sondeo demográfico de manera no probabilística consecutivamente. A quienes se les ofreció participar en el estudio mientras se mantenían en seguimiento clínico por parte del Grupo Mexicano de estudio de Enfermedad de Parkinson. (GMEP)

4.2.3 Criterios de Inclusión.

Pacientes de mayores de 18 años con diagnóstico de EP diagnosticado por un neurólogo especialista en trastornos del movimiento, se utilizaron los criterios clínicos diagnósticos de la MDS. (40)

4.2.4 Criterios de exclusión.

- Falta de autorización y consentimiento informado para el estudio.
- Evaluación incompleta de la escala MDS-UPDRS.
- Expediente clínico incompleto.
- Sujetos menores de 18 años
- Sujetos con diagnóstico de algún parkinsonismo atípico o secundario

4.2.5 Cálculo del Tamaño de la muestra.

Muestreo no probabilístico, a conveniencia en sondeo demográfico a manera consecutiva en pacientes evaluados por el GMEP dentro del periodo de 2017-2018.

4.2.6 Técnica de muestreo.

Muestreo no probabilístico por conveniencia.

4.2.7 Visita.

Visita 1 se procedió a realizar la lectura y firma de consentimiento informado, posterior se llevó a cabo la realización de la historia clínica y evaluación del MDS-UPDRS junto con la exploración física.

*Anexo forma de Consentimiento Informado que utilizamos.

4.2.8 Historia clínica

Las variables documentadas fueron las siguientes: características demográficas como el género, edad actual en años, edad al diagnóstico en años, años de escolaridad y estado de residencia; características de la enfermedad como duración de enfermedad en años, lado de inicio de síntomas (derecho, izquierdo, bilateral), subtipo motor de EP: tremorígeno, inestabilidad postural con trastornos de marcha (PIGD), intermedio, el estadio Hoehn y Yahr, medicamentos utilizados: levodopa, agonistas dopaminérgicos y tipos (Pramipexol o Rotigotina), inhibidores catecol-O-metiltransferasa (COMT), inhibidores monoamina-oxidasa tipo B (IMAOB) y tipos (Rasagilina o Selegilina), Amantadina, y la dosis equivalente de Levodopa diaria (LEDD).

4.2.9 MDS- UPDRS y exploración física.

Las variables de características clínicas fueron obtenidas por medios del examen físico y la escala MDS-UPDRS, la cual es una herramienta que se compone de 4 secciones, la sección I (experiencias no motoras de la vida diaria), evalúa la función mental conductual y valora el estado de ánimo y contiene 13 ítems; la sección II (experiencias motoras de la vida diaria) evalúa las actividades de la vida diaria y consta de 13 ítems. La sección III (exploración motora) hace el abordaje de la función motora consta de 18 ítems y la sección IV (complicaciones motoras) evalúa las complicaciones asociadas a medicamentos y consta de 6 ítems. Cada ítem de la escala se puntúa del 0 al 4 donde 0 es considerado normal, y 4 es considerado grave. Al final se suman los puntajes para determinar un puntaje total de cada parte y total de la escala.

En cuanto a la variables principales del estudio, para la variable predictora se utilizó la presencia o uso de IMAO-B como variable categórica Si vs No; para la variable desenlace se utilizó la escala MDS-UPDRS, esta se usó para identificar la presencia de síntomas de depresión (variable de desenlace categórica) específicamente el ítem 1.3 (presencia de depresión). Para fines prácticos, se determinó la presencia de depresión si el puntaje es de 1 a 4 y ausencia de depresión si el puntaje era 0.

4.3 Metodología.

Previa autorización del comité de Ética en Investigación de la Escuela de Medicina del Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey. Con aprobación bajo el número de folio P000261-DEPPARK-CEIC.CR001, se invitó a participar a todos los pacientes con EP vistos en las clínicas descritas arriba. Previa lectura y firma de consentimiento informado, se procedió a documentar los datos clínicos y demográficos de la historia clínica y de la evaluación clínica. Dichos datos fueron recabados en la Visita 1, y en ocasiones de manera retrospectiva revisando el expediente electrónico de cada sujeto.

Se incluyó un total de 306 sujetos de la Cohorte de GMEP con diagnóstico de EP durante el periodo de 2017-2018. Una vez completados los datos se procedió a realizar el análisis estadístico.

4.3.1 Tabla 1. variables demográficas y clínicas de la cohorte (Ver Anexo)

4.4 Análisis Estadístico.

Se realizó un estudio descriptivo con medidas de tendencia central y de dispersión, Se analizaron medias con desviación estándar para variables continuas y frecuencias de porcentajes para variables categóricas

Para la comparación de variables categóricas (desenlace depresión si/no vs. variable explicativa si/no) se analizó el género (femenino, masculino), el lado de

inicio de los síntomas (derecho, izquierdo o bilateral), subtipo de EP (tremorígeno, inestabilidad postural con trastornos de la marcha (PIGD), intermedio, el estadio de Hoehn y Yahr (HY I-II, IV-V), medicamentos utilizados: levodopa, agonistas dopaminérgicos y qué tipo (Pramipexol o Rotigotina), inhibidores catecol-o-metiltransferasa (COMT), inhibidores monoamina-oxidasa tipo B (MAOB) y tipos (rasagilina o selegilina), amantadina, ocupación (empleado, desempleado, jubilado, dedicado al hogar).

Para el análisis de estas variables se utilizó la prueba de Chi-cuadrada y en caso de variable no normal, se utilizó la transformación logarítmica según fue el caso.

La distribución de normalidad de las variables se verificó por medio de la prueba Kolmogórov-Smirnov.

Para la comparación de las variables explicativas continuas (edad, edad al diagnóstico, duración de enfermedad, dosis total diaria de levodopa, puntajes de los MDS-UPDRS I, II, III, IV y total) con el desenlace categórico (depresión si/no) se utilizó la prueba de T-Student para variables de distribución normal y se usó la prueba de U de Mann-Whitney en caso de variables de distribución no normal, según sea el caso.

Posteriormente, se construyó un modelo de regresión logística múltiple para identificar aquellas variables significativas que tengan mayor peso para explicar la presencia de depresión. Utilizamos las variables que presenten un valor de significancia de la p menor o igual a 0.05, y se obtuvo el modelo con menor varianza.

4.5 Programa para análisis de datos.

Se utilizó el paquete estadístico IBM-Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) en su versión 25.

4.6 Consideraciones Éticas.

4.6.1 Cumplimiento con las leyes y regulaciones.

Esta investigación se realizó en total conformidad con la guía de la ICH E6 de las Buenas Prácticas Clínicas y respetando los principios éticos del Código de Nuremberg, del Informe de Belmont y de la Declaración de Helsinki. Se documentó la información demográfica y médica del sujeto evaluado con fines de investigación médica brindando la mayor protección a la información de los datos del sujeto en estudio.

4.7 Consentimiento informado.

El paciente o representante legalmente autorizado del paciente otorgó el consentimiento informado previamente autorizado por Comité de Ética con ID COFDEFTM, firmando la versión más reciente de la misma y recibió una copia de cada forma de consentimiento firmada. **Anexo copia de consentimiento informado.** El investigador o la persona designada autorizada explicó a cada paciente los objetivos, métodos y posibles riesgos asociados con la visita. Se les otorgó a los pacientes la libertad de negarse a participar y de retirar su consentimiento en cualquier momento y por cualquier motivo. Se requirió una firma específica, por separado, para documentar el acuerdo de un paciente para

participar en procedimientos opcionales. Los pacientes que se nieguen a participar no proporcionarán una firma por separado.

El paciente o el representante legalmente autorizado firmo y fecho las formas de consentimiento antes de su participación en el estudio. El historial de casos o los registros clínicos de cada paciente documentaron los procesos de consentimiento informado. el consentimiento informado por escrito se obtuvo previo a la participación en el estudio.

Capítulo 5- Resultados.

Se incluyó un total de 306 pacientes de los cuales 135 (44.1%) fueron mujeres y 171 (55.9%) varones, los pacientes que reportaron o mostraron presencia de síntomas depresivos fueron 177 (57.84%) mientras que los restantes 129 (42.16%) no presentaron síntomas depresivos. 85(48%) mujeres y 92 (52%) de los hombres refirieron síntomas depresivos. La edad promedio de los sujetos fue de 66.19 años mientras que la edad en años al diagnóstico fue de 61.25.

Tabla 2.0, 2.1 y 2.2. Características demográficas y clínicas de la cohorte para variables Nominales y Ordinarias (Ver Anexo)

De los 177 (57.84%) pacientes que reportaron síntomas depresivos en el análisis univariado las variables categóricas que se asociaron a síntomas depresivos fueron inicio de síntomas de lado derecho ($\chi^2 = 6.03$, OR=1.71, $p=0.20$), subtipo PIGD ($\chi^2 = 11.22$, OR=2.19, $p=0.001$), Hoehn & Yahr IV-V ($\chi^2 = 7.63$, OR= 4.20, $p=0.006$), presencia de deterioro cognitivo ($\chi^2 = 7.18$, OR= 1.88, $p=0.007$), psicosis ($\chi^2 = 4.69$ OR=1.99, $p=0.03$), ansiedad ($\chi^2 = 43.25$, OR= 5.55 $p < .00$), apatía ($\chi^2 = 16.62$, OR:4.41, $p < .001$) problemas de sueño ($\chi^2 = 5.37$, OR= 1,71, $p=0.02$), dolor ($\chi^2 = 7.28$, OR=1.87, $p=0.0007$), salivación excesiva ($\chi^2 = 4.52$, OR= 2.0 $p=0.033$), problemas de marcha ($\chi^2 = 9.14$, OR=2.30, $p=0.002$) y congelamientos de la marcha ($\chi^2 = 11.33$, OR= 3.23, $p=0,001$) mientras que de las variables continuas solamente la sección del MDS-UPDRS parte III (SD=16.199, Cohen D =0.38, $p=0.002$), se asoció significativamente con SDP

En el análisis de regresión logística multivariado mostro que los siguientes eran predictivos de síntomas depresivos: la presencia de ansiedad ($p < .001$, $\beta C = 1.65$, 95% IC=2.98-9.17) da 5.23 más veces el riesgo de desarrollar SDP, Congelamientos de la marcha ($p = 0.002$, $\beta C = 1.23$, 95% IC=1.58-7.47) con 3.44 veces más propenso a presentar SDP y apatía ($p = 0.03$, $\beta C = 0.92$, 95% IC=1.09-5.80) presenta 2.52 veces más el riesgo a presentar SDP.

Pacientes en tratamiento con IMAOB fueron menos propensos a presentar SDP. Para IMAO-B ($p = 0.03$, $\beta C = -0.77$, 95% IC=0.22-0.96) siendo el uso de IMAO-B en pacientes con EP factor protector para el desarrollo de síntomas depresivos (OR=0.46).

Al comparar los IMAO-B la selegilina se asoció con menor presencia de síntomas depresivos en comparación con rasagilina (OR:0.19, $p = 0.02$) el modelo mostro una precisión del 71.9%, sensibilidad del 79.4%, especificidad del 64% y VPP del 69.5% y VPN del 75.2%.

Tabla 3. Analisis Regresión logística (Ver anexo.)

Capítulo 6 -Análisis y discusión de resultados.

Nuestro estudio es una cohorte de pacientes mexicanos con EP que analizó la presencia de síntomas depresivos y factores asociados, principalmente el uso de IMAO-B.

El presente estudio demostró resultados similares a los descritos previamente como la prevalencia general de síntomas depresivos en 57.8% de la población de estudio. Al analizar por género las mujeres presentaron SDP en 48% mientras que los hombres en 52%. La literatura reporta una prevalencia para depresión como comorbilidad en Parkinson que varía del 2.7 a 90% otras cohortes reportan una prevalencia del 20-45%, nuestra cohorte se acerca a los números descritos previamente. (41)

En cuanto a síntomas depresivos por sexo. El género femenino presenta mayor riesgo para desarrollo de síntomas depresivos. En un estudio se reportó que el 50% de mujeres de 60 años con Parkinson presentaron depresión, comparadas con el 30% de los hombres con la misma edad promedio. (42) En nuestra población no se evidencio que ser género femenino fuera factor de asociación para SDP. Nuestra población presento similitud en el género y no encontramos que los síntomas depresivos se asociarán con esto.(6)

En el inicio de lado de los síntomas encontramos similitud a lo reportado en la literatura; sujetos con inicio de síntomas de lado derecho presentaron

asociación con SDP 57.6 % (RM 1.71, $p=0.02$, 95%IC= 1.08-2.71) entre las teorías que asocian mayor componente depresivo en pacientes que iniciaron con síntomas motores de Parkinson en el lado derecho. Se pudiera sugerir que la hipótesis de esto es; que al haber una mayor disfunción de las vías dopaminérgicas en sustancia nigra del hemisferio izquierdo. Condición de baja actividad dopaminérgica, monoaminérgica y serotoninérgica del hemisferio dominante, así mismo la mayoría de la población al ser de dominancia diestra presentara mayor disfunción motora por actividades que previamente realizaba en la vida cotidiana como instrumentos escritura y control motor fino generándoles mayor disfuncionalidad motora. (43)

El subtipo motor inestabilidad postural y trastorno de la marcha (PIGD) se asoció a mayor síntomas depresivos con prevalencia del 60.5% (OR 2.19, $p=0.00$, 95% IC=1.38-3.48) otros estudios reportan asociación similar a estados depresivos en pacientes con PIGD, pues la alteración en la marcha es un limitante de la funcionalidad y autonomía del paciente además que los trastornos de la marcha se presentan en estadios avanzados de la enfermedad lo cual genera disfunción, discapacidad y mala calidad de vida que repercute sobre el estado emocional e independencia. Así como menor seguridad personal. Esta asociación se encontró también en pacientes con trastornos de la marcha e inestabilidad postural que presentaron mayores scores de depresión en pacientes que habían presentado mayor número de caídas.(44)

Encontramos asociación con los estadios de H&Y específicamente para H&Y IV-V con síntomas depresivos en 11.9% (OR: 4.20, $p=0.00$, 95% IC 1.40-12.57) se pudiera entender que esta asociación se da por incremento en los síntomas depresivos en pacientes que están en etapas tardías de la enfermedad, en las cuales abundan múltiples comorbilidades como deterioro cognitivo, dolor, disautonomías, pérdida de la independencia para actividades básicas, complicaciones motoras, discinesias y caídas las cuales impactan en la mala calidad de vida en estadios tardíos o terminales de la enfermedad.(45)

Encontramos asociación de síntomas depresivos con múltiples síntomas que se clasifican dentro de las manifestaciones no motoras de la enfermedad. El deterioro cognitivo y los síntomas depresivos, en nuestro estudio reportamos una asociación en el 50.3% (OR= 1.88, $p=0.00$, 95% IC 1.18-3.01.). Estudios previos reportan en general que hasta un 60% de los pacientes con depresión se acompañan de deterioro cognitivo el cual puede dificultar la detección de los síntomas depresivos, pues la alteración en la función cognitiva puede condicionar que los pacientes muestren menor interacción en actividades sociales y básicas de la vida diaria. Aproximadamente del 20 al 50% de los pacientes con EP presentan deterioro cognitivo leve (MCI) y la presencia de demencia en EP se reporta hasta en un 80% de los pacientes en estadios tardíos de la EP. Existen 2 hipótesis: la primera se enfoca en la asociación de deterioro cognitivo y depresión la cual es dada por el perfil relacionado con la depleción de dopamina que rige o predomina en la función ejecutiva fronto-Estriatal y la segunda es por disfunción cortical

posterior en el paciente con perfil de alteración en el lenguaje semántico, fluencia y orientación visual espacial, de pacientes que presentan esta disfunción o anomalía patológica dopaminérgica. (46) Otro estudio asocio la prevalencia de depresión con deterioro cognitivo y/o demencia en EP del 40 % y 76% respectivamente. En este estudio se basaron con la hipótesis que mientras la enfermedad progresa hacia estadios avanzados habrá hipofunción de los circuitos que involucran la corteza del cíngulo anterior y el núcleo accumbens así como sus conexiones con la amígdala con cambios que involucran la región ventral del núcleo caudado y la corteza orbitofrontal estos mecanismos generan disfunción similar para la correlación de depresión con apatía y apatía con deterioro cognitivo. (47)

La asociación que reportamos de síntomas neuropsiquiátricos como psicosis y apatía con síntomas depresivos fue la siguiente; los pacientes con alucinaciones o síntomas psicóticos se asocian con síntomas depresivos en 22.0% vs 12.4% (OR 1.99, $p=0.03$, 95% IC =1.06-3.57) y los pacientes con ansiedad que reportaron síntomas depresivos fueron 55.9% (OR=5.55, $p=0.000$, 95% IC= 3.25-9.46) En nuestro análisis de regresión ansiedad fue un factor de riesgo para desarrollo de síntomas depresivos de hasta 5.2 veces más. Se reporta que existe una asociación para ansiedad y depresión en más del 60% de los pacientes con EP. Mientras que para psicosis la literatura reporta que esta se presenta en EP en 16 a 38 % de los pacientes y se asocia con mayores puntajes en los scores para depresión así como mayor severidad de depresión reportado por Grover et al. (48)

la asociación de apatía con depresión la reportamos en 24.9% de los pacientes (OR=4.41, p=0.00, 95%IC=2.06- 9.41) y en el análisis de regresión apatía fue un factor de asociación con 2.51 veces más predisposición para desarrollo de SDP. Una cohorte reportó en pacientes con EP la prevalencia es de 19.6% para depresión y de 50% para apatía, y su asociación fue de 88.9% en EP. La apatía es un fenotipo de depresión mayor y esta incluye pérdida del interés o pérdida de interés por actividades que previamente causaban placer, fatiga, decremento del estado emocional, reacción indiferente a emociones, degeneración social mientras que los pacientes que muestran depresión con apatía tiene a presentar un perfil de mayores pensamientos suicidas, autopercepción denigrada, pensamientos excesivos de culpa, pérdida del apetito, La depresión se considera como un desorden afectivo emocional mientras que la apatía se considera un trastorno motivacional y su asociación se observa en el muy comúnmente en EP. (49)

Estados de anhedonia y síntomas depresivos en EP pueden ser explicados por la alteración de los circuitos dopaminérgicos que proyectan conexiones dopaminérgicas del área mesolímbica al sistema de la corteza frontal, afectando el sistema de recompensa el cual se afecta comúnmente en procesos neurodegenerativos presentado alteración en actividades placenteras (fumar, comer, beber, acto sexual) (50)

La asociación de dolor y síntomas depresivos en nuestra cohorte mostro evidencia compatible con lo reportado su asociación fue de 55.9% (OR=1.87, p=0.00, 95%IC= 1.18-2.97) Qavyum et al. Reporto la relación entre dolor y depresión en EP. Pacientes con depresión presentaron mayores puntajes en el score Brief pain inventory (BPI) en pacientes con EP siendo estadísticamente significativo en su cohorte.(51)

Los problemas de sueño en asociación con depresión se pueden observar también en estadios tempranos de la enfermedad donde prevalecen los síntomas no motores su asociación en nuestra cohorte fue de 59.9% (OR=1.71, p=0.02, 95%IC= 1.08-2.17) se dice que pudiera tener una asociación bidireccional; individuos con insomnio presentan consecuencias deletreas por alteración del sueño y condiciona disfunción diurna a su vez afecta el estado emocional. Un estudio de 50 pacientes con EP idiopático encontró la asociación de insomnio con depresión severa, la hipótesis en la asociación puede relacionarse con disfunción dopaminérgica. En individuos normales los niveles de dopamina incrementan en el cerebro posterior al estado de sueño causando un efecto compensatorio puntual en el inicio del sueño. La disfunción dopaminérgica reduce la habilidad del paciente de compensar el efecto del sueño y llega a perder este efecto compensador en el inicio de sueño. (52)

Los problemas de la marcha y freezing su asociación se ha reportado previamente pues alteraciones de la marcha condicionan a discapacidad física disfunción social y se acompaña de puntajes elevados en los scores de depresión dicha prevalencia es más frecuente en pacientes de mayor edad. Reportamos la asociación de dificultad de la marcha en un 33.3% (OR 2.30, $p=0.00$, 95%IC=1.33-9.98).

Los congelamientos y su asociación con SDP fue de 23.2% (OR=3.23, $p=0.00$, 95% IC= 1.59-6.57) en el análisis de regresión reportamos que los congelamientos son factor de riesgo para síntomas depresivos de hasta 3.44 veces más. Un estudio de 57 pacientes demostró que la depresión es un factor predictor fuerte para congelamientos de la marcha (OR= 10.93 $p=0.003$) pacientes con depresión con score $>$ a 5 en Escala geriátrica de depresión a 5 años el 80 % desarrollo Congelamientos. La asociación de las redes de conexión límbica y los congelamientos está dada durante los congelamientos las redes que conecta el sistema límbico cortical y subcortical con el estriato ventral así como la conexión entre el sistema límbico y redes de control cognitivo estaban disminuidas por resonancia funcional en pacientes con congelamientos comparado contra controles a la hora de realizar maniobras de tapping. (53)

La parte motora del MDS-UPDRS presento asociación con síntomas depresivos (Cohen D= 0.36, p=0.002). Los resultados sugieren que la parte motora del MDS-UPDRS en pacientes con EP condiciona mayores estados o puntajes en los scores de depresión por la mayor severidad de la enfermedad, disfunción motora, discapacidad y esto se ha reportado previamente L Marsh et al. (7)

Nuestro estudio sugiere un beneficio dual de los IMAO-B. En cuanto a las características de los pacientes las terapias farmacológicas implementadas y la presencia de síntomas depresivos reportamos que los pacientes bajo terapia con IMAO-B presentaron menor síntomas depresivos con un OR 0.46 pudiera considerarse el uso de IMAO-B como factor protector para el desarrollo de síntomas depresivos. Podríamos implementar esta terapia en pacientes con las características descritas previamente o que tengan síntomas depresivos mayores con limitación en la función o discapacidad física secundaria a mayores problemas de la marcha, y congelamientos. Existen pocos estudios de relación de IMAO-B en el manejo de la respuesta como terapia antidepresiva en pacientes con EP los últimos resultados apoyan su uso en pacientes que presente scores elevados para depresión, Screening positivo para depresión y que presenten alteraciones motoras como congelamientos y problemas de marcha que limiten la función. (54.)

Las limitaciones del estudio pudieran ser que no se realizó un Score para Diagnostico de depresión dado que no buscábamos hacer el diagnostico de depresión mayor en los pacientes. Nuestro estudio se limitó a investigar si los pacientes presentaban o hacían mención de referir síntomas depresivos (animo depresivo) y los investigamos por medios del MDS- UPDRS en el ítem 1.3 este fue el parámetro que usamos como variable dependiente. Por lo cual este estudio pudiera abrir la puerta para investigar a futuro el rol de los IMAO-B en pacientes con EP y sus efectos en el estado de ánimo y depresión vigilando dosis tiempo de tomar y s asociación con puntajes en score de depresión en el seguimiento del paciente con enfermedad de Parkinson.

Capitulo-7 Discusión de resultados.

El rol de los IMAO-B y su posible efecto dual para síntomas motores y síntomas depresivos se requiere confirmar con estudios con mejor diseño metodológico. Sin embargo, este estudio pudiera dar iniciativa a futuras líneas de investigación cuyo objetivos sean establecer o definir el uso de los IMAOB o repetir los resultados de nuestra investigación así como evidencias la confiabilidad del valor antidepressivo del uso de IMAO-B en Parkinson.

La asociación de los síntomas no motores (deterioro cognitivo, psicosis, ansiedad, apatía, problemas de la marcha, sueño, dolor y salivación) con SDP que demostramos en nuestro estudio puede ayudarnos a implementar terapias en pacientes que presenten estas características y enfocar terapias farmacológicas que mejoren la sintomatología no motora; por consiguiente, se reflejaría en mejor funcionalidad en las visitas subsecuentes de control de pacientes con EP. También mejores puntajes en los score de estado de ánimo así como en la función general. Recomendamos buscar específicamente síntomas depresivos como consecuencia de la severidad de la enfermedad en pacientes que refieran estos síntomas no motores previamente descritos.

La asociación de las características motoras (Lado derecho de inicio de los síntomas, subtipo motor PIGD, estadios de H&Y avanzados, congelamientos de la marcha, síntomas motores y trastornos de la marcha) con los SDP son asociaciones similares a lo reportado en la literatura y se puede considerar que se

deba en si a la evolución y progresión tardía de la enfermedad, en la cual hay una disrupción o involucro de redes neuronales dopaminérgicas que dan el control y balance de marcha, los cuales se originan de regiones motoras de mesencéfalo y proyectan hacia la corteza motora así como el rol que juega el involucro de núcleos basales a el área motora suplementaria que dará planeación y ejecución de la marcha. Esto pudiera generar impacto en la calidad de vida y morbilidad de los pacientes volviéndolos dependientes para cuidados personal propiciando el detonante de síntomas asociados a depresión .

Pudiéramos implementar un perfil clínico del paciente con EP que nos sirva de screening para detección de depresión o síntomas depresivos tomando importancia especial en las características encontradas en nuestro estudio como lo son la presencia de apatía, ansiedad y congelamientos de la marcha y de esta manera iniciar terapias farmacológicas que pueda modificar la enfermedad y por consiguiente mejorar la funcionalidad y calidad.

Capitulo-8 Bibliografía.

1. Dalle E, Mabandla M (2018) Early life stress, depression and Parkinson's disease: a new approach. *Molecular Brain*, 11:18, 1-13
2. Williams D, Litvan I (2013) Parkinsonian Syndromes. *Continuum*, 19:5, 1189-1212.
3. Rodriguez-Violante M, Velasquez-Perez L, Cervantes -Arriaga A. (2019). Incidence Rates of Parkinson's Disease in Mexico: Analysis of 2014-2017 Statics. *Rev Mex Neuroci*, 20:3, 136-140.
4. Chiquilin-Arista F, Alvarez-Avellon T, Menendez-Gonzalez M. (2019) Prevalence of Depression and Anxiety in Parkinson Disease and Impact on Quality of life: A Community-Based Study in Spain. *Journal Of Geriatric Psychiatry and Neurology*,10,1-7.
5. Biemiller R, Hegeman R (2014) Managing depression in Parkinson's patients: risk factors and clinical pearls. *Neurodegen Dis Manage*, 4:4, 329-336.
6. Riedel O, Klotsche J, Spottke A, et al. (2010) Frequency of dementia, depression, and other neuropsychiatric symptoms in 1,449 outpatients with Parkinson's disease. *J Neurol*, 257, 1073–1082.
7. Marsh L (2013) Depression and Parkinson's Disease: Current Knowledge. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 13:12, 409-422.
8. Ryan M, Eatmon C, Slevin J (2019) Drug treatment strategies for depression in Parkinson disease. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 20:11, 1351-1363.
9. Carrador S, Secci D, Petzer J (2018) MAO inhibitors and theirs wider applications: a patient review. *Expert Opinion on therapeutic patients*, 28:3, 211-226.
10. Moussa B, Bakhle Y (2006) Monoamine oxidase: isoforms and inhibitors in Parkinson's disease and depressive illness. *British Journal of Pharmacology*, 147, 287-296.
11. Cereda E, Cilia R, Canesi M et al. (2017) Efficacy of rasagiline and selegiline in Parkinson's disease: a head-to-head 3-year retrospective case-control study. *J Neurol*, 264, 1254-1263.
12. Smith K, Eyal E, Weintraub D. (2015) Combined Rasagiline and antidepressant use in Parkinson Disease in the ADAGIO Study. *JAMA Neurol*, 72:1, 88-95

13. Picillo M, Rocco M, Barone P (2009) Dopamine receptor agonists and depression in Parkinson's Disease. *Parkinsonism Relat Disord*. S4, 81-84.
14. Sandoval-Rincon M, Saenz-Ferret M, Miguel-Puga A et al. (2015) Rational pharmacological approaches for cognitive dysfunction and depression in Parkinson's Disease. *Fron Neurol*, 6:71
15. Krchounov A, Winter Y, Rössy W. (2012) Combined beneficial effect of rasagilina on motor function and depression in the novo PD. *Clin Neuropharmacol*, 35, 121-124
16. Thomas SJ, Shin M, McInnis MG et al. (2015) Combination therapy with monoamine oxidase inhibitors and other antidepressants or stimulants: Strategies for the management of treatment-resistant depression. *Pharmacotherapy*, 35, 433-439.
17. Marsh L, McDonald WM, Cummings J, Ravina B. (2006) Provisional diagnostic criteria for depression in Parkinson's disease: report of an NINDS/NIMH work group. *Mov Disord*, 21:1, 148-158.
18. Pontone G, Bakker C, Chen S. et al (2019) The longitudinal impact of depression on disability in Parkinson disease. *Int J Geriatr Psychiatry*, 31:5, 458-465.
19. Espay A, Foster E, Coffey C et al. (2019) Lack of independent mood-enhancing effect for dopaminergic medication in early Parkinson's disease. *Journal of the neurological Science*, 402, 81-85.
20. Panisset M, Chen JJ, Rhyee SH. et al. (2014) Serotonin toxicity association with concomitant antidepressants and rasagilina treatment: Retrospective study (STACCATO). *Pharmacotherapy*, 34, 1250-1258.
21. Peña E, Mata M, Lopez-Manzanares M. et al (2015) Antidepressivos en la enfermedad de Parkinson. Recomendaciones del grupo de trastornos del movimiento de la Asociación Madrileña de Neurología. *Neurología*, 33:6, 395-402.
22. Armstrong M, Okun M (2020) Diagnosis and treatment of Parkinson Disease A review. *JAMA*, 323:6, 548-560.
23. Balestrino R, Martínez-Martin P (2017) Neuropsychiatric symptoms, behavioural disorders, and quality of life in Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, 374, 3-8.
24. Reijnders JS, Erth U, Weber WE, Arslan D, Leentjens AF. (2008). A systematic Review of prevalence studies of depression in Parkinson's Disease. *Mov Disord*, 23, 183-189.

25. Isais-Millán S, Piña-Fuentes D, Guzmán-Astorga C, et al. (2015). Prevalencia de trastornos neuropsiquiátricos en pacientes con Enfermedad de Parkinson no tratados. *Gaceta Medica de México*, 152, 357-363
26. Rodríguez-Violante M, Villar-Velarde A, Valencia-Ramos C, Cervantes-Arriaga A, (2011). Características epidemiológicas de pacientes con Enfermedad de Parkinson de un Hospital de referencia en México. *Arch Neurocién*, 2, 64-68.
27. Zádori D, Szalárdy L, Toldr J, et al. (2013). Some molecular mechanisms of dopaminergic and glutamatergic dysfunctioning in Parkinson's Disease. *J Neural Transm*, 120, 637-681.
28. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual Of Mental Disorders, 5th Ed. Arlington: American Psychiatric Association Publishing 2013.
29. Sagna A, Gallo JJ, Pontone GM. (2014). Systematic review of Factors associates with depression and anxiety disorders among older adults with Parkinson's Disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 20, 708-715
30. Slaughter J, Slaughter K., Nichols D, Holmes S, Martens P. (2001) Prevalence, clinical manifestations, etiology, and treatment of depression in parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2, 187-202.
31. Weintraub D & Mamikonyan, E. (2010). The Neuropsychiatry of Parkinson Disease: A Perfect Storm. *Am J of Geriatric Psychiatric*, 9, 998-1018.
32. Grinberg, L., Rueb, U., Alho, A., Heinsen, H. Brainstem Pathology and non-motor symptoms in PD. *J Neurol Sci*. 2010; 289(1-2):81-88.
33. Arun M, Bharath S, Pal P, Singh G. (2011). Relationship of depression, disability, and quality of life in Parkinson's disease: a hospital-based case-control study. *Neurol India*, 59(2), 185-189.
34. Wei L, Masom M, Abbas M, Louis C. (2018). Suicide in Parkinson's Disease. *Mov Disord Clin Pract*, 5(2), 177-182.
35. Defazio G, Antonini A, Tinazzi M, et al. (2017). Relationship between pain and motor and non-motor symptoms in Parkinson Disease. *Eur J Neurol*, 24:7, 974-980.
36. Chuanjun Z, Rong X, Lanlan L. et al. (2017) Efficacy of antidepressive medication for depression in Parkinson Disease: A network Meta-analysis. *Medicine*, 92:22.

37. Dézsi L & Vécsei L. (2017). Monoamine Oxidase B Inhibitors in Parkinson's Disease. *Bentham Science*,16, 425-439.
38. Mills K, Greene C, Dezube R. et al. (2018). Efficacy and tolerability of antidepressants in Parkinson's Disease: A systematic Review and network Meta-Analysis. *Int J Geriatr Psychiatry*, 33(4), 642-651.
39. Shi-Shuang Cui, Juan-Juan Du, Rao Fu. et al. (2017) Prevalence and risk factors for depression and anxiety in Chinese patients with Parkinson disease. *BMC Geriatrics*, 17, 260-270.
40. Postuma R, Berg D, Stern M. et al (2015) MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord*, 30;12, 1591-1601.
41. Chen P, Cheng S.(2008) Depression in Parkinson disease: current understanding and treatment. *International Journal of Gerontol*,2:4, 172-182.
42. Henderson S. Epidemiology of psychiatric disorders. In: Kaplan HI, Sadock BJ, editors. *Comprehensive textbook of psychiatry*. 6th ed Williams and Wilkins; Baltimore: 1995. pp. 2513–9.
43. Tom T, Cumming J (2018) Depression in Parkinson's Disease pharmacological characteristics and treatment. *Drugs Aging*, 12:1, 55-74.
44. Balash Y, Peretz C, Herman T (2005) Falls in outpatients with Parkinson's disease: frequency, impact and identifying factors. *J neurol* 252:11, 1310-1315.
45. Rojo A, Aguilar M, Cubo E, et al (2003) Depression in Parkinson's disease: clinical correlates and outcome. *Parkinsonism Relat Disord*, 10:1, 23-28.
46. Goldman J, Vernaleo B, Camicioli R. et al (2018) Cognitive impairment in parkinson's disease: a report from a multidisciplinary symposium on unmet needs and future directions to maintain cognitive health. *Nature*, 4.19.
47. Ferreria C, Serpa R, Jobbins A. et al (2017) Differentiating between apathy and depression in patients with Parkinson disease dementia. *American Journal of Alzheimer's disease & other dementias*, 33:1, 30-34.
48. Grover S, Somaiya M, Kumar S. et al (2015) Psychiatric aspects of Parkinson's disease. *J Neurosci Rural Pract*, 6:1, 65-76.
49. Hirata K. (2011) Apathy and anhedonia in Parkinson's Disease. *International Scholarly Research Network*, 4:2, 1-9.

50. Lemke R, Brenh M, Koester J. (2006) Effects of the dopamine agonists pramipexol on depression anhedonia and motor function in Parkinson's Disease. *Journal of the neurological Sciences*, 248:1-2, 266-270.
51. Qavyum R, Rehman A, Qureshi M. et al (2017) Disability from pain directly correlated with depression in Parkinson's disease. *Clinical neurology and neurosurgery*, 160. 1-4.
52. Kay D, Tanner J, Bowers D (2018) Sleep disturbances and depression severity in patients with Parkinson's disease. *Brain Behav*, 8:6.
53. Gao C, Liu J, Tan Y. et al (2020) Freezing of gait in Parkinson's disease: pathophysiology, risk factors and treatments. *Translational neurodegeneration*. 9:12,
54. Pagonbarraga J, Arbelo J, Grandas F. et al (2020) A spanish consensus on the Use of safinamide for Parkinson's disease in clinical practice. *Brain Sci*. 10:3, 176.

Capítulo-9 Anexos.

9.1 tablas.

Tabla 1. Variables clínicas y demografías del estudio.

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	VALOR DE VARIABLE
Genero	Condición orgánica masculina o femenina de los seres humanos y animales	Sexo fenotípico registrado en expediente clínicos, identificación oficial, acta nacimiento	Nominal	X2	1.Masculino 2.Femenino
Lado de inicio de los síntomas	Síntomas motores de temblor baja frecuencia <4 Hz pronosupinación antebrazo pin Rolling	Predominio o inicio de síntomas de temblor de reposo en hemisferio derecho o predominio hemisferio izquierdo o Bilateral	Nominal	X2	1.Derecho 2.Izquierdo 3. Bilateral
Subtipo motor	En la enfermedad de Parkinson existen variedades de subtipo motor en etapas iniciales se encuentran las variedades donde predomina el componente tremorigeno. Y en estadio finales se caracteriza por rigidez que condiciona inestabilidad postural con desordenes de la marcha	Cuadro clínico característico o patrón clínico fenotípico tremorigeno, mixto (tremorigeno, rígido con trastorno de la marcha) O patrón de inestabilidad postural con más de 2 caídas en los últimos 6 meses	Nominal	X2	1 Tremorigeno 2.Mixto 3Inestabilidad postural con trastornos de la marcha

Estados de Hoehn & Yahr	Estadios 0: no síntomas de enfermedad Estadio I: Síntomas unilaterales Estadios II: síntomas bilaterales, pero no condicionas pérdida del balance Estadio III: afección del balance, pero físicamente independiente Estadio IV: severa discapacidad aun logra caminar Estadio V: Postrado a silla o cama	1.I-III:pacientes con síntomas unilaterales o bilaterales con inestabilidad postural, pero sin caídas y con independencia funcional 2. IV-V: pacientes con síntomas de discapacidad severa con inestabilidad postural o postrados a silla o cama	Nominal	X2	1. I-III 2. IV-V
Uso de Levo Dopa Carbidopa	Se encuentren bajo tratamiento con Levodopa-Carbidopa a dosis de 250- 1500mg día	Estar en las últimas 24 hr en tratamiento con Levodopa - Carbidopa	Nominal	X2	1.Presente 2.Ausente
Uso de Agonista Dopaminérgico	Se encuentren bajo tratamiento con pramipexol a dosis de 0.5- 1.5mg Rotigotina dosis máxima 8 mg día	Estar en las últimas 24 hr en tratamiento con pramipexol de 0.5mg a 1.5 mg o Rotigotina de 4 a 8 mg día	Nominal	X2	1.Presente 2.Ausente
Uso de Inhibidor de la COMT	Se encuentren bajo tratamiento Entacapona a dosis de	Estar en las últimas 24 hr en tratamiento con Entacapona a dosis de 200 mg a 800 mg	Nominal	X2	1.Presente 2.Ausente

	200 mg a 800 mg día o Tolcapona 100 mg a 300 mg día	día o Tolcapona 100 mg a 300 mg día			
Uso de Inhibidor de la IMAOB	Se encuentren bajo tratamiento con Selegilina a dosis de 5mg a 10 mg o Rasagilina dosis 1 mg	Estar en las últimas 24 hr en tratamiento con Selegilina a dosis de 5mg a 10 mg o Rasagilina dosis 1 mg	Nominal	X2	1.Presente 2.Ausente
Uso de Amantadina	Se encuentren bajo tratamiento con amantadina a dosis de 100 mg a 400 mg día	Estar en las últimas 24 hr en tratamiento con amantadina a dosis de 100 a 40 mg día	Nominal	X2	1.Presente 2. Ausente
Ocupación	Situación actual a la que se dedica en la menos 8 hr al día 5 días a la semana en los últimos 3 meses	Ultima actividad laboral u actividad actual en los últimos 3 meses	Nominal	X2	1.Desempleado 2.Empleado 3.Jubilado 4.Hogar
Edad	Tiempo en años que ha vivido una persona	Edad en Años a partir de la fecha de nacimiento registrada en expediente clínico	Ordinaria o continua	t- student	Continua
Edad al Diagnóstico de Enfermedad de Parkinson	Tiempo en Número de años de la persona al diagnóstico de la enfermedad	Fecha de diagnóstico dado al paciente por médico general, internista, neurólogo,	Ordinaria continua	t- student	Continua
Escolaridad	Periodo de tiempo de la enseñanza obligatoria	Escolaridad completa preparatoria Incompleta secundaria	Ordinaria o Continua	t- student	Continua
Duración de la enfermedad	Tiempo en Años de	Tiempo en años de duración de	Ordinaria o Continua	t- student	Continua

	duración de la Enfermedad	la enfermedad desde el inicio de los síntomas hasta la fecha actual			
Dosis de Levodopa Diria	Dosis en Mg totales recibidos al día	Mg de levodopa consumidos en las últimas 24 hr	Ordinaria o Continua	t-student	Continua
MDS-UPDRS	Escala unificada para la evaluación de la Enfermedad de Parkinson	Puntuación de los MDS UPDRS I, II.III IV, y Total	Ordinaria o Continua	t-student	Continua

Tabla 2.0 Características Clínicas y demográficas

Variable		Síntomas Depresivos (N=177)	Sin Síntomas Depresivos (N=129)	P	RM	IC 95%
Genero	Mujer	85 (48.0%)	50 (38.8%)	0.10	1.46	0.92 a 2.31
	Hombre	92 (52.0%)	79 (61.2%)	0.10	0.68	0.43 a 1.08
Lado de Inicio de Síntomas	Derecho	102 (57.6%)	57 (44.2%)	0.02	1.71	1.08 a 2.71
	Izquierdo	72 (40.7%)	67 (51.9%)	0.04	0.63	0.40 a 1.00
	Bilateral	3 (1.7%)	5 (3.9%)	0.04	0.42	0.10 a 1.82
Subtipo Motor	Tremorigeno	53 (29.9%)	58 (45.0%)	0.00	0.52	0.32 a 0.84
	Intermedio	17 (9.6%)	18 (14.0%)	0.00	0.65	0.32 a 1.32
	PIGD	107 (60.5%)	53 (41.1%)	0.00	2.19	1.38 a 3.48
Estadios de H-Y	H-Y I-III	156 (88.1%)	125 (96.9%)	0.00	0.23	0.08 a 0.71
	H-Y IV-V	21 (11.9%)	4 (3.1%)	0.00	4.20	1.40 a 12.57
Uso de Levo-D	Con L-D	154 (87.0%)	102 (79.1%)	0.06	1.77	0.96 a 3.26
	Sin L-D	23 (13.0%)	27 (20.9%)	0.06	0.56	0.30 a 1.03
Uso de Agonista Dopaminérgico	Con AD	92 (52.0%)	67 (51.9%)	0.99	1.00	0.63 a 1.57
	Sin AD	85 (48.0%)	62 (48.1%)	0.99	0.99	0.63 a 1.57
Tipo Agonista Dopaminérgico	Pramipexol	77 (83.7%)	65 (97.0%)	0.00	0.15	0.03 a 0.71
	Rotigotina	15 (16.3%)	2 (3.0%)	0.00	6.33	1.39 a 28.71
Uso de Inhibidor de la COMT	SI COMT	7 (4.0%)	2 (1.6%)	0.21	2.61	.053 a 12.79
	NO COMT	170 (96.0%)	127 (98.4%)	0.21	0.38	0.07 a 1.87
MAOB (P<0.2)	Si MAOB	20 (11.3%)	23 (17.8%)	0.10	0.58	0.30 a 1.12
	No MAOB	157 (88.7%)	106 (82.2%)	0.10	1.70	0.89 a 3.25
Tipo MAOB	Rasagilina	17 (85.0%)	12 (52.2%)	0.02	5.19	1.18 a 22.70
	Selegilina	3 (15.0%)	11 (47.8%)	0.02	0.19	0.04 a 0.84
Uso de Amantadina	Con AMTD	32 (18.1%)	20 (15.5%)	0.55	1.20	0.65 a 2.21
	Sin AMTD	145 (81.9%)	109 (84.5%)	0.55	0.83	0.45 a 1.53
Ocupación actual	Desempleado	20 (11.3%)	19 (14.7%)	0.52	0.73	0.37 a 1.44
	Empleado	74 (41.8%)	58 (45.0%)	0.52	0.87	0.55 a 1.39
	Jubilado	21 (11.9%)	10 (7.8%)	0.52	1.60	0.72 a 3.52
	Al hogar	62 (35.0%)	42 (32.6%)	0.52	1.11	0.69 a 1.80

Tabla 2.1 Características clínicas de las variables Nominales

variable		Síntomas Depresivos (N=)	No síntomas depresivos (N=)	p	RM	IC95%
Deterioro cognitivo	Si	89 (50.3%)	45 (34.9%)	0.00	1.88	1.18 a 3.01
	No	88 (49.7%)	84 (65.1%)	0.00	0.53	0.33 a 0.84
Alucinación Psicosis	Si	39 (2.0%)	16 (12.4%)	0.03	1.99	1.06 a 3.57
	no	138 (78.0%)	113 (87.6%)	0.03	0.50	0.26 a 0.94
Ansiedad	Si	99 (55.9%)	24 (18.6%)	0.00	5.55	3.25 a 9.46
	No	78 (44.1%)	105 (81.4%)	0.00	0.18	0.10 a 0.30
Apatía	Si	44 (24.9%)	9 (7.0%)	0.00	4.41	2.06 a 9.41
	No	133 (75.1%)	120 (93.0%)	0.00	0.22	0.10 a 0.48
DDS	Si	10 (5.6%)	7 (5.4%)	0.93	1.04	0.38 a 2.81
	No	167 (94.4%)	122 (94.6%)	0.93	0.95	0.35 a 2.58
Insomnio	Si	106 (59.9.%)	60 (46.5%)	0.02	1.71	1.08 a 2.71
	No	71 (40.1%)	69 (53.5%)	0.02	0.58	0.36 a 0.92
Somnolencia diurna	SI	85 (48.0%)	65 (50.4%)	0.68	0.91	0.57 a 1.43
	No	92 (52.0%)	64 (49.6%)	0.68	1.09	0.69 a 1.73
Dolor	Si	99 (55.9%)	52 (40.3%)	0.00	1.87	1.18 a 2.97
	No	78 (44.1%)	77 (59.7%)	0.00	0.53	0.33 a 0.84
Problemas urinarios	Si	104 (58.8%)	69 (53.5%)	0.35	1.23	0.78 a 1.95
	No	73 (41.2%)	60 (46.5%)	0.35	0.80	0.51 a 1.27
Constipación	Si	100 (56.5%)	61 (47.3%)	0.11	1.44	0.91 a 2.28
	No	77 (43.5%)	68 (52.7%)	0.11	0.69	0.43 a 1.09
Ortostatismo	Si	51 (28.8%)	27 (20.9%)	0.11	1.52	0.89 a 2.61
	No	126 (71.2%)	102 (79.1%)	0.11	0.65	0.38 a 1.11
Fatiga	Si	105 (59.3%)	73 (56.6%)	0.63	1.11	0.70 a 1.77
	No	72 (40.7%)	56 (43.4%)	0.63	0.89	0.56 a 1.41
Salivación excesiva	Si	37 (20.9%)	15 (11.6%)	0.03	2.00	1.05 a 3.84
	No	140 (79.1%)	114 (88.4%)	0.03	0.49	0.26 a 0.953
Distonía dolorosa en Off	Si	27 (15.3%)	12 (9.3%)	0.12	1.75	0.85 a 3.61
	No	150 (84.7%)	117 (90.7%)	0.12	0.57	0.27 a 1.17
Refiere dificultad de la marcha	Si	59 (33.3%)	23 (17.8%)	0.00	2.30	1.33 a 3.98
	No	118 (66.7%)	106 (82.2%)	0.00	0.43	0.25 a 0.75
Se Observa dificultad de la marcha	Si	156 (88.1%)	108 (83.7%)	0.26	1.44 4	0.752 a 2.774
	No	21 (11.9%)	21 (16.3%)	0.26	0.69	0.36 a 1.33

Alteración marcha en ítems 2.12 y 3.10	Si	161 (91.0%)	109 (84.5%)	0.08	1.84	0.91 a 3.72
	No	16 (9.0%)	20 (15.5%)	0.08	0.54	0.26 a 1.09
Refiere Freezing	Si	41 (23.2%)	11 (8.5%)	0.00	3.23	1.59 a 6.57
	No	136 (76.8%)	118 (91.5%)	0.00	0.30	0.15 a 0.62
Se Observa Freezing	Si	33 (18.6%)	22 (17.1%)	0.71	1.11	0.61 a 2.02
	No	144 (81.4%)	107 (82.9%)	0.71	0.89	0.49 a 1.62
Freezing en ítems 2.13 y 3.11	Si	56 (31.6%)	30 (23.3%)	0.10	1.52	0.91 a 2.56
	No	121 (68.4%)	99 (76.7%)	0.10	0.65	0.39 a 1.09

Tabla 2.2 características Clínicas y demográficas de las variables Ordinarias

Variable	Síntomas Depresivos (N=177)	Sin Síntomas Depresivos (N=129)	P	Cohen D	IC 95%
Edad en Años	66.19 (11.86)	64.05 (11.41)	0.11	0.18	-4.79 a 0.52
Edad en Años A Diagnostico	61.25 (11.82)	58.95 (12.62)	0.10	0.18	-5.06 a 0.47
Escolaridad en Años	10.55 (5.40)	10.56 (5.18)	0.98	0.00	-1.20 a 1.22
Duración Años EP	6.58 (4.74)	6.84 (4.84)	0.63	0.05	-0.82 a 1.355
Dosis de L-D día	762.49(501.57)	712.56(448.86)	0.37	0.10	-159.29 a 59.43
MDS-UPDRS I	9.98 (6.91)	5.60 (3.85)	0.00	0.78	-5.59 a -3.15
MDS-UPDRS II	6.20 (6.78)	4.12 (3.51)	0.00	0.38	-3.25 a -0.90
MDS-UPDRS III	38.27 (16.19)	32.69 (14.34)	0.00	0.36	-9.09 a -2.06
MDS-UPDRS IV	2.95 (4.14)	2.44 (3.82)	0.27	0.12	-1.42 a 0.40
MDS-UPDRS T	57.40 (24.71)	44.85 (17.52)	0.00	0.58	-17.29 a -7.79

Tabla 3. Modelo de regresión Multivariado

Variabes	B	Desviación Estándar	t	Sig.	Exp (B)	IC 95%
Ansiedad	1.65	.28	33.31	< .00	5.23	2.98 a 9.17
Congelamientos de la marcha	1.23	.39	9.79	.00	3.44	1.58 a 7.47
apatía	.92	.42	4.68	.03	2.51	1.09 a 5.80
Inhibidores de la MAOB	-.77	.37	4.27	.03	.46	.22 a .96
Constante	-.47	.17	7.51	0.00	0.62	-

9.2 Forma de Consentimiento Informado.

HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO AUTORIZACIÓN PARA RECOLECTAR Y ALMACENAR INFORMACIÓN DE SALUD

A través de este documento queremos hacerle una invitación a usted para participar voluntariamente en un proyecto de investigación clínica. El proyecto tiene como objetivo medir los déficits clínicos de manera longitudinal de personas afectadas con trastornos del movimiento de la consulta privada del médico investigador.

El consentimiento informado le proporciona información sobre el proyecto al que se le está invitando a participar, por ello es de suma importancia que lo lea cuidadosamente antes de tomar alguna decisión y si usted lo desea, puede comentarlo con quien desee (un amigo, un familiar de confianza, etc.) Si usted tiene preguntas puede hacerlas directamente a su médico tratante o al personal del proyecto quienes le ayudarán a resolver cualquier inquietud.

Una vez que tenga conocimiento sobre el proyecto y los procedimientos que se llevarán a cabo, se le pedirá que firme esta forma para que usted pueda participar en el proyecto. Su decisión es voluntaria, lo que significa que usted es totalmente libre de decidir ingresar o no en el proyecto. Podrá retirar su consentimiento en cualquier momento y sin tener que explicar las razones sin que esto signifique una disminución en la calidad de la atención médica que se le provea, ni deteriorará la relación con su médico. Si decide no participar, usted puede platicar con su médico sobre los cuidados médicos regulares. Su médico puede retirarlo o recomendarle no participar en caso de que así lo considere.

¿Cuál es el propósito del proyecto?

El objetivo principal del proyecto al cual usted está siendo invitado a participar, es medir los déficits clínicos de los sujetos con trastornos del movimiento. El medir los déficits clínicos, nos brindará con una herramienta muy útil para realizar futuras investigaciones clínicas con el fin de poder entender y aprender más de los trastornos del movimiento.

Usted ha sido identificado(a) como una persona que ha sido diagnosticada con uno de los siguientes padecimientos: enfermedad de Parkinson, otros parkinsonismos como parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de cuerpos de lewy, demencia de cuerpos de lewy, degeneración corticobasal, síndrome corticobasal, atrofia de sistemas múltiples, parkinsonismo post-traumático, parkinsonismo vascular, otros parkinsonismos, temblor esencial, otros temblores como post-traumáticos, distónicos, del tallo cerebral, distonias como focales, segmentarias, generalizadas, distonias hereditarias o secundarias, tics, tourette, tourettismo, corea, coreas secundarias, enfermedad de Huntington, balismo, hemibalismo, mioclonias, mioclonias secundarias, síndromas tardíos o discinesias tardías, ataxia, ataxia hereditaria o secundaria, trastornos del movimiento funcionales o psicógenos,

CI para Autorizar Documentar y Almacenar Déficit Clínicos.
Versión: 2.0, Fechado: 11 de abril del 2019. Protocolo: COFDEFTM.
Título: Creación de una base de datos clínicos de pacientes con trastornos del movimiento de la consulta privada de un médico especialista.
Monterrey, Nuevo León, México

APROBADO
29 ABR 2019

Facultad de Medicina
Escuela de Medicina
**COMITÉ DE ÉTICA
EN INVESTIGACIÓN**

Facultad de Medicina
Escuela de Medicina
**COMITÉ DE
INVESTIGACIÓN**

piernas inquietas, trastornos del sueño, u otras demencias como Alzheimer entre otras.

¿Cuántos pacientes participarán en el proyecto?

Participarán todos los pacientes evaluados en la clínica del médico investigador principal que nos autoricen cuantificar sus déficits clínicos firmando el consentimiento informado.

¿Cuánto durará la participación en el proyecto?

La participación durará el tiempo que se mantenga en seguimiento con el médico investigador. Es decir, cada vez que acuda a una consulta de seguimiento, la información obtenida de la consulta para medir los déficits clínicos será documentada y almacenada. A esto se le llama, recabar datos de manera longitudinal.

¿Qué sucederá durante el proyecto de investigación?

Si acepta participar en el presente proyecto, se le presentará este documento de nombre "Consentimiento Informado", que tiene como objetivo comunicarle de los posibles riesgos y beneficios para que usted pueda tomar una decisión informada.

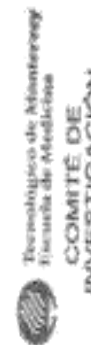
Después de firmar el consentimiento informado, usted tendrá su consulta médica habitual con el médico investigador principal y éste documentará los déficits clínicos para su almacenamiento posterior.

¿Qué riesgos tiene el participar en el proyecto?

El participar en este proyecto no involucra ningún riesgo para usted ya que no se realizarán procedimientos médicos o quirúrgicos. Es decir, la obtención de los datos a utilizar en el proyecto será por medio de su consulta médica habitual.

¿Qué beneficios tiene el autorizar documentar y almacenar mis datos?

Es importante que sepa que el documentar y almacenar sus datos no le dejarán a usted ningún beneficio. Sus datos serán utilizados para proyectos futuros de investigación. Le podemos decir que el medir sus déficits clínicos nos ayudará a proporcionar herramientas para futuras investigaciones que nos ayuden a entender de mejor manera los trastornos del movimiento. El proyecto no cuenta con financiamiento alguno, por lo que no se dará ningún tipo de recompensa económica a ninguno de los participantes en el proyecto. Sin embargo, si surgiese información relevante con respecto a sus datos obtenidos en la consulta, usted será informado(a) a la mayor brevedad posible.



¿Existe algún costo o gasto extra para mí o familiares por participar en el proyecto?

No habrá ningún costo ni gasto extra para ti o tus familiares por la información médica recolectada y almacenada. Usted será responsable del costo de su atención médica habitual.

¿Tengo que participar en este proyecto?

La autorización para documentar y almacenar sus déficits clínicos al médico investigador principal es totalmente voluntaria. Participar en el proyecto de investigación es decisión de usted. Esta es una decisión voluntaria. El no darnos permiso para guardar tu información o usarla con fines de investigación por ningún motivo comprometerán al médico en proporcionarle cuidados para su salud. Entendemos que muchos pacientes no aceptarían esta petición. Siéntete tranquilo(a) si decides rechazar esta petición. No habrá ninguna penalidad y los cuidados médicos o beneficios que recibirás no cambiarán o serán diferentes en relación a la decisión que tomes.

APROBADO
29 ABR 2019

Si nos das permiso para almacenar tu información médica con el fin de utilizarla en el futuro con fines de investigación y poder contactarte en el futuro con fines de investigación, obtendremos información de tu expediente clínico para fines de investigación como:

- Demografía
- Diagnóstico
- Examen físico
- Exámenes de laboratorio o gabinete
- Cuestionarios o escalas aplicadas para medir déficits clínicos
- Lista de medicamentos que utilizas
- Evaluaciones por otros colegas como exámenes neuropsicológicos, evaluaciones de terapia física y rehabilitación, evaluaciones de terapias de voz y deglución
- Datos de la programación de tu estimulador cerebral, si es el caso
- Información médica relacionada con los diagnósticos y tratamientos de los padecimientos arriba mencionados.

Instituto de Investigación y
Especialización de Medicina
COMITÉ DE ÉTICA
EN INVESTIGACIÓN

Si decido participar en este proyecto, ¿cómo se protegerá mi privacidad?

Confidencialidad

Su nombre o alguna identificación de su persona no serán usados en ninguno de los estudios. Por ningún motivo identificaremos tu nombre en ningún material, y la información documentada será almacenada en un servidor protegido con contraseña. Para acceder a la información, un individuo deberá conocer la contraseña o tener acceso

Instituto de Investigación y
Especialización de Medicina
COMITÉ DE
INVESTIGACIÓN

3

permitido. La Comisión de Ética del Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey aprobaron la realización de este proyecto. Dicho comité aprueba y supervisan los proyectos y estudios de investigación en humanos. Los datos obtenidos de tu expediente clínico serán utilizados como parte de futuras investigaciones en publicaciones o presentaciones médicas científicas.

Tu información médica se documentará y almacenará en un documento de datos (excel) con acceso con clave y este documento se resguardará en un lugar seguro (computadora principal en la clínica del médico investigador). Solo el médico investigador y co-investigadores que el autorice tendrán acceso a la clave para poder utilizar el documento de datos. Una vez recolectada la información podrás ser contactado(a) en un futuro para actualizar información sobre tu salud en caso de ser necesario. Tu información médica podrá ser vista por el Dr. Daniel Martínez Ramírez y/o co-investigadores que el asigne. Tu información podrá ser enviada a Comités de Ética de investigación o a patrocinadores médicos de estudios farmacéuticos u otras agencias gubernamentales relacionadas a la investigación médica. Existe el riesgo que tu información enviada a estas autoridades pueda ser compartida o pasada a otros más allá de tu autorización y no cubierta por la ley. Tu información se almacenará hasta durante 20 años para posteriormente o en caso de retirar su consentimiento, se eliminará por completo del documento de datos.

SUS DERECHOS NO SON AFECTADOS BAJO NINGUNA LEY DE PROTECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

¿Porqué almacenamos tu información médica?

Deseamos hacerlo y utilizarla potencialmente para futuras investigaciones por los siguientes motivos:

- Seguir el curso clínico de tu enfermedad en el tiempo
- Buscar y observar características asociadas de tu enfermedad
- Identificar pacientes que puedan ser candidatos a estudios de investigación con el objetivo de mejor entender el diagnóstico y tratamiento de tu enfermedad
- Aprender más de tu enfermedad
- Mejorar los tratamientos actuales
- Predecir el curso clínico
- Medir los déficits de tu enfermedad

Con la información obtenida se pueden realizar muchos tipos de investigaciones para poder entender mejor las enfermedades y para desarrollar nuevas pruebas o terapias para estas enfermedades. Algunas investigaciones buscan desarrollar nuevos medicamentos, y otras buscan el patrón genético o hereditario de las enfermedades. Todo esto se puede investigar con tu información médica.

APROBADO
29 ABR 2019

Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey
Facultad de Medicina
**COMITÉ DE ÉTICA
EN INVESTIGACIÓN**

Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey
Facultad de Medicina
**COMITÉ DE
INVESTIGACIÓN**

¿A quién podré contactar si necesito más información, si tengo dudas o deseo retirarme del proyecto?

Antes de que usted firme este documento, deberá preguntar acerca de cualquier cosa que no haya entendido. El equipo del proyecto responderá sus preguntas antes, durante y después del proyecto. Si usted piensa que su pregunta no ha sido contestada completamente o si no entiende la respuesta, por favor continúe hasta que esté satisfecho.

Si decides que tu información médica puede ser almacenada para futuras investigaciones, pero decides cambiar de opinión en algún momento, puedes contactar al Dr. Daniel Martínez Ramírez, neurólogo especialista en Parkinson y Trastornos del Movimiento a los teléfonos de su consultorio 818.218.8555 ó 812.558.8025 extensión 260, quien eliminará y destruirá cualquier información médica sobre ti. En dado caso, debes mandar una petición por escrito de esta decisión. En caso contrario, tu información se guardará durante 20 años o hasta que el Dr. Daniel Martínez Ramírez decida eliminar la información almacenada. Tienes el derecho de ver y copiar la información que se recolecta y almacena en las bases de datos.

No firme este formato a menos que usted haya tenido la oportunidad de hacer preguntas y de que haya obtenido respuestas satisfactorias a todas sus preguntas.

El Consentimiento ha sido revisado por el Comité de Ética en Investigación de la Escuela de Medicina del Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey.

Si usted tiene alguna pregunta con respecto a sus derechos como paciente de investigación, o sobre cuestiones éticas, usted puede comunicarse al Comité de Ética en Investigación de la Escuela de Medicina del Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey, con el Dr. Federico Ramos Ruiz, Tel. +52 81 88882107 ó al +52 81 88882223.

Yo autorizo que el Dr. Daniel Martínez Ramírez y/o co-investigadores me contacten en el futuro para preguntarme si quiero ser parte de proyectos de investigación (esto es opcional y no requerido para participar en la base de datos).

SI NO Iniciales _____

He leído y entendido lo arriba descrito. Libero al Dr. Daniel Martínez Ramírez y su grupo de trabajo de cualquier reclamo/demanda o responsabilidad que pudiera resultar de recolectar y almacenar mi información médica para propósitos de investigación.

APROBADO
29 ABR 2019

Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey
Escuela de Medicina
COMITÉ DE ÉTICA
EN INVESTIGACIÓN

Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey
Escuela de Medicina
COMITÉ DE
INVESTIGACIÓN

DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Marcar con una X si se cumplió lo que se menciona.

He sido informado acerca del estudio y tuve mi primer diálogo con el médico del estudio o el personal de la investigación acerca de dicha información el (Fecha) _____ a la hora (si es necesario) _____. (La hora es necesaria solamente si la información y el consentimiento fueron entregados el mismo día.)

He leído y entendido la información en este documento de consentimiento informado.

He tenido la oportunidad de hacer preguntas y todas mis preguntas fueron contestadas a mi satisfacción.

Consiento voluntariamente participar en este estudio. No renuncio a ninguno de mis derechos legales al firmar este documento de consentimiento.

Entiendo que recibiré una copia firmada y fechada de este documento, que tiene 8 páginas.

PARTICIPANTE

Nombre impreso del participante

Firma del Participante

Fecha de la firma

Hora (si es necesaria)*

Nombre del representante legalmente autorizado

Parentesco

Firma del representante legalmente autorizado

Fecha de la firma

Hora (si es necesaria)*



TESTIGOS IMPARCIALES

Nombre del Testigo Imparcial 1

Dirección del Testigo Imparcial 1

Parentesco

Firma del Testigo Imparcial 1

Fecha (dd-mmm-aa)

Hora

Nombre impreso del Testigo Imparcial 2

Dirección del Testigo Imparcial 2

Parentesco

Firma del Testigo Imparcial 2

Fecha (dd-mmm-aa)

Hora

Persona que Obtiene el Consentimiento

Nombre impreso de la persona que condujo el Proceso del consentimiento

Firma

Fecha de la firma

Hora (si es necesaria)*

Certifico que me han entregado una copia de este documento firmado, así como he entregado una copia de mi identificación oficial.

Firma de participante o tutores.



Capítulo-10 Currículum Vitae.

Jesús Eduardo García Berlanga

No Currículum Vitae: 552478

Información Personal

Fecha de Nacimiento: 20 febrero 1991

Lugar: Monterrey, Nuevo León.

Nacionalidad: Mexicano

CURP: GABJ910220HNLRR08

RFC: GABJ910220181

Cedula Medico General: 9483037

Dirección: Pastizal 115 Colonia Hacienda los Portales Santa Catarina Nuevo León

Teléfonos: 8183900132 / 8120227307

Contacto: ed.gberlanga@gmail.com



Educación

Residencia	Neurología Clínica Programa del Tecnológico de Monterrey.	2018-Actual
Medicina Interna	Interna 2 años con Certificado Parcial UDEM.	2016-2018
Servicio Social	CIPTIR (centro de Investigación, Prevención y tratamiento de infecciones Respiratorias) Hospital Universitario Universidad Autónoma de Nuevo León U.A.N.L	2014-2015
Facultad	Médico Cirujano y Partero Facultad de Medicina Universidad Autónoma de Nuevo León U.A.N.L.	2008-2014
Preparatoria	Preparatoria N° 23 Unidad Santa Catarina. Universidad Autónoma de Nuevo León U.A.N.L	2006-2008

Presentaciones

Presentación Poster. “Infarto cerebral, Oclusión de largo Vaso y COVID-19”
XLIV reunión anual de la academia mexicana de neurología virtual 01/11/2020

Presentacion Poster. “Síndrome de Eaton Lambert seronegativo en Adenocarcinoma de no células pequeñas”
XLIV reunión anual de la academia mexicana de neurología virtual 01/11/2020

Presentacion Poster. “CAPN1 como variante genética de paraparesia espástica hereditaria tipo 76”. Academia Mexicana de Neurología. 11/23/2019

Presentation Poster. “síndrome de encefalopatía posterior reversible en preeclampsia: caso clínico”. Academia Mexicana de Neurología. 08/17/2019

Presentación Poster. “Mioclonías como manifestación inicial de síndrome de Huntington variante juvenil: Caso clínico” Academia Mexicana de Neurología. 11/11/2018

Presentación Caso Clínico. Encefalitis límbica Asociada a Anticuerpos ILG1: Sesión Clínico-Patologica Academia Mexicana De Neurología. 02/21/2018

Publicaciones

Factors Associated with Depressive Symptoms Depression in a Multicentric Parkinson’s Disease Mexican Cohort. Abstract Supplement. Neurology. American Academy of Neurology 04/14/2020
https://n.neurology.org/content/94/15_Supplement/4929

CAPN1 Variant as Cause of Hereditay Spastic Paraplegia Type 76. Hindawi Case Reports in neurological Medicine. Article ID 7615605. <https://doi.org/10.1155/2019/7615605> 07/01/2019

Cursos y Congresos

Asistencia a la XX reunión anual de AMEVASC “Primer congreso virtual- ictus 2020. Asociación Mexicana de Enfermedad Vasculat Cerebral 03/10/2020

Asistencia a curso “White matters, Enfermedades del a sustancia blanca “ MEXCTRIMS, A.C. 17/09/2020

1er curso virtual de Epilepsia para residentes en Neurociencias 09/05/2020

Asistencia A Comprehensive Review of Movements Disorders for the Clinical Practitioner Virtual Aspen Course. 08/29/2020

Asistencia Curso MEXCTRIMS in Home 2020. 08/29/2020

Asistencia Curso “Catatonia: temas Selectos en Neuropsiquiatría”. Neuroscience Mex. 08/08/2020

Asistencia Curso “Hermes: Exploración Neurológica” Neuroscience Mex. 07/27/2020

Asistencia a la reunión anual de la Academia Mexicana de Neurología.
11/23/2020

Asistencia “ Taller de Neurofisiología clínica” Academia Mexicana de
Neurología. 11/23/2020

Asistencia “Taller de trastornos del Movimiento”. Academia
Mexicana De Neurología. 11/23/2020

Asistencia Congreso “XIX Reunión Anual AMEVASC”
08/17/2020

Asistencia “6th Congreso Nacional MEXCTRIMS 2019”.
05/18/2020

Asistencia a la reunión anual de la Academia Mexicana de Neurología.
11/11/2018

Asistencia “Simposio de residentes 2.0 de la Actualización a la Aplicación”.
UCB Pharma. 06/09/2018

Asistencia “Curso Regional Noreste de Medicina Interna”.
Colegio Mexicano De Medicina Interna. 10/07/2017

Asistencia “XXXIX Congreso Nacional De Medicina Interna”.
Colegio Mexicano de Medicina Interna. 11/19/2016

Asistencia “ XXIX Curso Avanzado para el Examen Nacional de Aspirantes
a Residencias Medicas, ENARM UANL 2015”. 08/31/2015

Idiomas

Español Lenguaje nativo

Inglés: Medico y Negocios Fluente.

Italiano Intermedio

Lengua de señas mexicanas : Lenguaje Medico Eficiente

Intereses

Áreas de Interés: Enfermedades Neuromusculares, Epilepsia y Neurofisiología
Clínica.