

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



Factores asociados a congelamientos de la marcha en pacientes con Enfermedad de

Parkinson

presentada por:

David Garza Brambila

para obtener el grado de:

Especialidad en Neurología

Programa Multicéntrico de Especialidades Médicas
Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud - Secretaría de Salud del Estado de Nuevo
León

Director de tesis:

Dr. Daniel Martínez Ramírez

Codirector de tesis:

Dr. Carlos González Uscanga

Monterrey, Nuevo León, México; noviembre 2020



Escuela de Medicina y
Ciencias de la Salud



Programa Multicéntrico de
Especialidades Médicas

Los Integrantes del Comité aprueban la tesis de David Garza Brambila, que presenta para cubrir el requisito parcial de obtención del grado de:

ESPECIALISTA EN NEUROLOGÍA

Comité de Tesis

Dr. Daniel Martínez Ramírez

Director de Comité

Dra. María Elena Meza Cano

Sinodal

Dr. Immer Armendáriz Betancourt

Sinodal

Dr. Carlos González Uscanga

Director del programa de Neurología

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Daniel Martínez Ramírez.

*Por ser parte vital de la investigación, por su conocimiento en el tema, enseñanza y
esfuerzo empleado para lograr este proyecto.*

A los Doctores: Dr. Carlos González Uscanga, Dr. Immer Armendáriz Betancourt.

Por su apoyo durante mi formación como Neurólogo.

DEDICATORIA

A mis maestros,

Por mostrarme el camino a seguir, llenarme de conocimiento y ser un ejemplo.

A mis padres,

Por su amor y apoyo incondicional, por mi educación y mi formación.

A Andrea,

Mi inspiración.

Glosario

CDM – Congelamientos de la marcha

EP – Enfermedad de Parkinson

GMEP- Grupo Mexicano de Estudio en Parkinson

PIGD – Inestabilidad postural con trastorno de la marcha

RM – Razón de Momios

UPDRS - Unified Parkinson Disease Rating Scale

MMSE - Escala de Evaluación Minimental

BDI - Escala de Inventario de Depresión de Beck

NMSS - Escala de Evaluación de Síntomas No-Motores

FOG-Q – Cuestionario para congelamiento de la marcha

HADS - Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria

MDS-UPDRS - Movement Disorders Society-Unified Parkinson Disease Rating Scale

MDS - Sociedad de Trastornos del Movimiento

HY - Hoehn y Yahr

COMT - Catecol-o-metiltransferasa

MAOB - Monoamina-oxidasa tipo B

LEDD - Dosis equivalente diaria de levodopa

DDS – Síndrome de Desregulación Dopaminérgica

CAPÍTULO 1: RESUMEN.....	7
CAPÍTULO 2: PLANTEAMIENTO	9
2.1 ANTECEDENTES	9
2.2 PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN.....	13
2.3 OBJETIVOS DE INVESTIGACIÓN	13
OBJETIVOS SECUNDARIOS	13
2.4 HIPÓTESIS.....	13
2.5 JUSTIFICACIÓN	14
2.6 ALCANCE DEL ESTUDIO – LÍMITES CIENTÍFICOS, TEMPORALES Y ESPACIALES	14
CAPÍTULO 3 – MARCO TEÓRICO.....	16
CAPÍTULO 4 – METODOLOGÍA.....	21
4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO.....	21
4.2 MATERIALES	21
4.2.1 <i>Pacientes</i>	21
4.2.2 <i>Criterios de Inclusión</i>	22
4.2.3 <i>Criterios de Exclusión</i>	22
4.2.4 <i>Criterios de Suspensión</i>	22
4.2.5 <i>Visitas de Pacientes</i>	23
4.2.6 <i>Historia clínica y datos demográficos</i>	23
4.2.7 <i>Exploración Física de Pacientes</i>	23
4.3 METODOLOGÍA.....	24
4.4 VARIABLES	24
4.5 DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES	26
4.6 TÉCNICAS DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO	29
4.7 PROGRAMAS PARA ANÁLISIS DE DATOS	31
4.8 CONSIDERACIONES ÉTICAS	31
CUMPLIMIENTO CON LAS LEYES Y REGULACIONES.....	31
4.9 CONSENTIMIENTO INFORMADO	31
4.10 COMITÉ DE ÉTICA	32
4.11 CONFIDENCIALIDAD	33
4.12 RIESGOS PREVISIBLES Y PROBABLES.....	35
4.13 PROTECCIÓN FRENTE AL RIESGO FÍSICO Y/O EMOCIONAL.....	35
CAPÍTULO 5 – RESULTADOS.....	35
CAPÍTULO 6: DISCUSIÓN	37
CAPÍTULO 7 - CONCLUSIONES.....	43
CAPÍTULO 8 – REFERENCIAS.....	45
CAPÍTULO 9: ANEXOS	48
CAPÍTULO 10: CURRICULUM VITAE	51
.....	51

Capítulo 1: Resumen

Los congelamientos de la marcha (CDM) representan un fenómeno clínico discapacitante en la enfermedad de Parkinson (EP) ocasionando un importante deterioro en su calidad de vida. Además, se considera un factor de riesgo para caídas y sus complicaciones, y para falta de independencia.

Con el objetivo de identificar factores demográficos y clínicos asociados a CDM en pacientes con EP, y en particular la relevancia del lado de inicio de los síntomas de EP, se desarrolló un estudio epidemiológico observacional transversal comparativo, descriptivo y analítico. Se utilizó una cohorte del Grupo Mexicano de Estudio en Parkinson (GMEP), se incluyeron 306 sujetos evaluados en el último año. Se realizó un análisis univariado entre variables demográficas y clínicas y el desenlace de presencia de CDM. Además, se creó un modelo de regresión logística múltiple para identificar factores predictores.

De los 306 pacientes incluidos en el análisis, 86 (28.10%) demostraron presencia de CDM. En el análisis univariado, las variables que se asociaron a CDM fueron: subtipos motores de EP: Inestabilidad Postural con Trastornos de la Marcha (PIGD – siglas en inglés) ($p = .001$, $RM = 12.31$), tremorígeno ($p = .001$, $RM = 0.06$), uso de levodopa ($p = .015$, $RM = 2.74$), uso de agonistas dopaminérgicos ($p = .06$, $RM = 3.46$), uso de pramipexol o rotigotina ($p = .001$, $RM = 12.41$), uso de inhibidores de la catecol-o-metiltransferasa ($p = .009$, $RM = 5.425$), alucinaciones ($p = .03$, $RM = 1.94$), apatía ($p = .004$, $RM = 2.55$), problemas para dormir ($p = .03$, $RM = 1.74$), salivación excesiva ($p = .00$, $RM = 4.36$) y

disonías dolorosas en “off. ($p = .01$, $RM = 7.21$). El lado de inicio de los síntomas motores no mostró una asociación significativa ($p = 0.959$)

En el modelo de regresión lineal observamos que los subtipos motores PIGD ($RM = 20.1$, $p = .000$), tremorígeno ($RM = 4.8$, $p = .02$), hipersalivación ($RM = 3.34$; $p = .004$), duración de la enfermedad ($RM = 1.11$, $p = .002$), y severidad de síntomas ($RM = 1.055$, $p = .000$), probaron ser predictores significativos para la presencia de CDM. La ausencia de deterioro cognitivo mostró ser un factor protector ($RM = -1.054$, $p = .004$).

Consistente con otros estudios, el subtipo motor, la mayor duración y severidad de la enfermedad, nos ayuda a identificar pacientes con CDM. Un factor asociado, previamente no reportado fue hipersalivación.

Capítulo 2: Planteamiento

2.1 Antecedentes

La enfermedad de Parkinson (EP) es la segunda enfermedad neurodegenerativa más común, solo por detrás del Alzheimer, afectando más de 6 millones de personas a nivel mundial.(1) La EP se caracteriza por una variedad de síntomas motores y no motores. (2) Los síntomas motores clásicos son la bradicinesia, temblor de reposo y rigidez. Los síntomas no motores abarcan diversos sistemas como cognitivo, psiquiátrico, gastrointestinal, cardiovascular, urinario, sueño, entre otros. Existen además síntomas denominados axiales como inestabilidad postural, congelamientos de marcha (CDM), disartria y disfagia, que por lo general son refractarios al tratamiento farmacológico y limitan importantemente a los pacientes.(3)

La EP es una enfermedad cuya relevancia siempre ha sido de importancia para la salud de la población adulta y actualmente toma mayor peso por su crecimiento epidemiológico exponencial. Aunque se han desarrollado tratamientos para mejorar la calidad de vida, aún existe muchos huecos con respecto a la enfermedad, y definitivamente queda mucho campo clínico que explorar en el área de tratamiento de la enfermedad. Dentro del proceso degenerativo, existen tres acontecimientos que marcan un parteaguas en la evolución de la enfermedad, el desarrollo de demencia, de psicosis y de CDM. La presencia de cualquiera de estos tres acontecimientos se ha relacionado a peor funcionalidad, calidad de vida, mayor riesgo de hospitalizaciones, de morbilidad y de mortalidad. (4) Por tal motivo, estudiar estos acontecimientos para poder disminuir sus complicaciones tendrá un gran impacto a nivel social. Identificar factores asociados en

nuestra población nos ayudará a sentar bases clínicas fundamentales para el inicio de una investigación a largo plazo que pueda ayudar en el pronóstico de nuestros pacientes.

A pesar de que el estudio de los CDM se ha incrementado en los últimos años, creemos que es de suma importancia seguirlos estudiando para incrementar nuestro conocimiento y poder mejorar nuestras herramientas terapéuticas en el futuro. Por tal motivo, consideramos vital poder identificar otros factores asociados a este fenómeno que nos predigan el desarrollo de estos y más en nuestra población. De esta manera, podremos identificar aquellos sujetos con mayor riesgo de presentar los CDM con el objetivo de implementar medidas para disminuir complicaciones asociadas como caídas y fracturas. Los CDM representan un fenómeno clínico discapacitante en la enfermedad con un importante deterioro en la calidad de vida, probablemente como un reflejo de la pérdida de control de la movilidad. (5) Los CDM además son un factor de riesgo para caídas y para falta de independencia. (6) Dicho fenómeno se reporta en un 21-27% de los pacientes en etapas iniciales y hasta en un 80% de los pacientes en etapas avanzadas. (7)

Los CDM se definen de manera tradicional como episodios breves donde se imposibilita la movilidad de las piernas para caminar, descritos como si estuvieran los pies estuvieran “pegados” al suelo. (8) Estos episodios afectan la autonomía de los pacientes y por consecuencia su calidad de vida. Además, los pone en riesgo de complicaciones mayores como caídas y fracturas. (9) Aunque los CDM han sido extensamente investigados, su fisiopatología exacta aún es desconocida. Se han propuesto múltiples mecanismos desde déficits en los ajustes anticipatorios posturales, hasta un rol cognitivo y

disfunción en la atención. Una teoría reciente propone que una sobrecarga transitoria a los núcleos de la base para procesar información: cognitiva, sensitiva, motora y emocional, puede ser la responsable del CDM. (10) También se ha demostrado que existe un déficit cognitivo más rápido en los pacientes con EP que presentan congelamiento, comparado con los que no lo presentan. (11)

Algunos estudios han analizado factores asociados a los CDM reportando que se asocia a una mayor duración de la enfermedad, una severidad mayor de la enfermedad, mayor discapacidad clínica, y mayor desgaste físico y emocional. (12) También se ha relacionado con síntomas no-motores como urinarios y depresión. (13) Los CDM afectan la capacidad de deambulación, por lo que está relacionado con la pérdida de la independencia y caídas. (4) Además, se ha observado una asociación con la edad de los pacientes, duración de la enfermedad, dosis equivalente de levodopa, escala de Hoehn-Yahr modificada, escala de Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS), Escala de Evaluación Minimental (MMSE), escala de Inventario de Depresión de Beck (BDI) y escala de Evaluación de Síntomas No-Motores (NMSS). (14)

En la actualidad, 2 estudios han estudiado prospectivamente a pacientes con EP y el desarrollo de congelamientos de la marcha. La cohorte DATATOP, sugirió que el riesgo de desarrollar congelamientos de la marcha fue significativamente más alto en pacientes con EP avanzada con predominio de síntomas de marcha, balance, verbalización y síntomas bradicinéticos, más que en relación con predominio tremorígeno. (15) Otro estudio reciente también identificó el fenotipo rígido-acinético como un factor de riesgo

primario para congelamientos de la marcha, acompañado de menor nivel educativo, ausencia de uso de agonistas dopaminérgicos, mayores puntajes en el estado de ánimo, deterioro cognitivo y alteraciones del sueño en la Escala de Depresión Hamilton.(16)

También se ha asociado CDM con disfunción cognitiva como alteración de la atención, resolución de conflicto y procesamiento visuoespacial. (17) Y aunque se ha encontrado que el deterioro cognitivo es mayor en pacientes con CDM, se desconoce cuál de ellos es el que precede, y la asociación directa entre ambos. Otro estudio reciente longitudinal, demostró a través de un modelo de regresión logística, que aplicando un cuestionario para congelamiento de la marcha total (FOG-Q) y la sección de “Ansiedad” de la escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria (HADS), era el predictor mas fuerte para desarrollar CDM en los siguientes 15 meses, con una precisión de 82%. (7)

Los primeros investigadores en buscar las consecuencias del lado de inicio de los síntomas en la EP, fueron los que intentaban describir la correlación de disfunción cognitiva con la lateralidad de inicio. En uno de los estudios que han intentado correlacionar la influencia de lateralización de síntomas motores con la cognición, han encontrado que no existe una correlación lineal. Si no que existe una relación compleja. Los pacientes que desarrollaban bradicinesia y/o rigidez demostraban déficit cognitivo sin importar el lado por el que iniciara la lateralización. Sin embargo, en un subgrupo de pacientes que iniciaron con temblor del lado derecho, se presentaban libres de déficit cognitivo, lo que demuestra que pudiera existir una relación compleja entre el lado de inicio

de la sintomatología motora y el desarrollo de CDM ya que se ha demostrado la asociación entre este fenómeno y deterioro cognitivo.(18)

Se sugiere que individuos con EP que experimentan CDM, podrían tener disminución de la actividad en la corteza fronto-parietal derecha. Debido a que el hemisferio derecho cumple con un rol importante en la monitorización somatosensorial y existe una interacción con circuitos de los núcleos basales. (19)

2.2 Preguntas de Investigación

¿Existe una relación entre el lado de inicio de la sintomatología motora en EP con la presencia de CDM?

2.3 Objetivos de Investigación

El objetivo principal del estudio es determinar si el lado de inicio de la sintomatología motora en EP está asociada a CDM.

Objetivos Secundarios

- Identificar factores demográficos y clínicos asociados a CDM en pacientes con EP.
- Determinar la prevalencia de CDM de pacientes con EP en nuestra población.
- Determinar las características demográficas y clínicas de nuestra población en estudio.
- Identificar variables predictoras de la presencia de CDM.

2.4 Hipótesis Nula

El lado de inicio de la sintomatología motora en EP no es un factor asociado a CDM.

Hipótesis Alternativa

El lado de inicio de la sintomatología motora en EP es un factor asociado a CDM.

2.5 Justificación

Los resultados de esta investigación serán utilizados para generar mayor conocimiento de las características de los CDM 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.

2.6 Alcance del Estudio – Límites Científicos, Temporales y Espaciales

Existen algunos factores que pueden tener una influencia sobre los resultados de nuestros estudios, o representar una potencial fuente de sesgo para la evaluación final. Uno de ellos es, dado la característica de que nuestro estudio se trata de un protocolo multicéntrico, basado en distintas ciudades y en pacientes con una infraestructura económica variada, debemos considerar que algunos pacientes tienen acceso a un mejor sistema de salud y a veces a mejores intervenciones terapéuticas, esto puede influir en la descripción final de factores asociados a congelamientos de la marcha. Así como el entorno sociocultural puede influir en el apego de las intervenciones realizadas en el paciente, y

finalmente tener un impacto real en el análisis de interacción de factores. Dicho esto, la característica de que se trate de un estudio multi-céntrico debe brindar un panorama realista con respecto a la diferencia de atención que reciben pacientes de distintos ámbitos económicos y socioculturales.

Capítulo 3 – Marco teórico

La EP es un trastorno neurodegenerativo crónico y progresivo, que se caracteriza por una variedad de síntomas motores y no motores. Uno de los múltiples síntomas que llegan a impactar la calidad de vida de los pacientes son los CDM. Reportado en 21-27% de los pacientes en etapas iniciales y hasta en un 80% en los pacientes en etapas avanzadas. (7)

Aunque los CDM se han estudiado extensamente, su fisiopatología aún es desconocida. Se han propuesto múltiples mecanismos desde déficit en los ajustes anticipatorios posturales, hasta un rol cognitivo y disfunción en la atención.

Recientemente, en un estudio observacional descriptivo de 19 pacientes, se propuso que los CDM pueden presentarse de tres distintas maneras: 1) con temblor de las piernas, 2) arrastrando pies con pasos pequeños o 3) bloqueo motor completo. (20) La importancia de describir adecuadamente las características clínicas de los CDM, radica en que quizá puedan representar fenómenos distintos dentro del curso de la EP, y los factores que se asocien al desarrollo de estas diferentes modalidades no sean los mismos.

Además, el fenómeno de CDM puede ser distinto durante episodios *off/on* medicamentoso, por lo que probablemente esté relacionado a un tratamiento subóptimo, o también en el desarrollo de complicaciones asociadas al tratamiento de la EP. Aunque no se ha descrito completamente, se cree que los CDM de acuerdo con los subtipos motores de EP pueden tener distintas características.

Existe poca caracterización de las distintas variantes de CDM, otro estudio observacional describió “sub-tipos” de CDM de 5 variantes, 1) Indecisión de inicio (se detecta al iniciar deambulaci3n), 2) Indecisi3n para dar la vuelta (los pies se pegan al suelo al dar una vuelta, 3) Indecisi3n aparente al caminar en espacios estrechos (al pasar por un espacio reducido o pasillo), 4) Indecisi3n de destino (tienden a congelarse al llegar al objetivo o a los 2 metros finales de la tarea), y 5) Indecisi3n en espacios abiertos (congelarse espont3neamente mientras camina en un espacio abierto, o sin factor “provocador”). (21)

En un estudio observacional, tambi3n se encontr3 que en general todos los subtipos de CDM: indecisi3n de inicio, indecisi3n para dar la vuelta, indecisi3n aparente al caminar en espacios estrechos, indecisi3n de destino e indecisi3n en espacios abiertos, son en general, m3s comunes en “on” que en “off”. En “off” se encontr3 que la indecisi3n para dar la vuelta era significativamente m3s frecuente que las dem3s. (22)

La escala Movement Disorders Society-Unified Parkinson Disease Rating Scale (MDS-UPDRS), fue desarrollada como un esfuerzo para incorporar elementos de otras escalas y proveer una manera comprehensiva, eficiente y flexible de monitorizar la discapacidad relacionada a la Enfermedad de Parkinson. (23) La escala consiste en 4 partes: Parte I) experiencias no motoras de la vida diaria; Parte II) experiencias motoras de la vida diaria; Parte III) exploraci3n motora; Parte IV) Complicaciones motoras.

La Parte I se divide en 2 componentes: IA, que evalúa conductas proporcionadas por pacientes y cuidadores, IB: que debe ser completada por el paciente con o sin la ayuda del cuidador, pero sin influencia del investigador. (El investigador puede intervenir para explicar cualquier ambigüedad), Parte II es de auto-llenado, pero revisada por el investigador. Mientras que la Parte III y IV es llenada por el investigador.

Parte I contiene los siguientes ítems: 1.1 Deterioro cognitivo, 1.2, Alucinaciones y psicosis, 1.3 estado de ánimo depresivo, 1.4 ansiedad, 1.5 apatía, 1.6 manifestaciones del síndrome de desregulación dopaminérgica, 1.7, Problemas de sueño, 1.8 Somnolencia Diurna, 1.9 Dolor y otras sensaciones, 1.10 Problemas urinarios, 1.11 Estreñimiento, 1.12 Sensación de mareo al ponerse de pie, 1.13 Fatiga. Todos estos ítems son calificados de acuerdo con la siguiente escala 0: Normal; 1: Mínimo, 2: Leve, 3: Moderado, y 4: Grave.

La Parte II evalúa aspectos motores de las experiencias de la vida diaria. Con los siguientes ítems: 2.1 Hablar, 2.2 Saliva y babeo, 2.3 Masticación y deglución, 2.4 Actividades para comer, 2.5 Vestirse, 2.6 Higiene, 2.7 Escritura, 2.8 Hobbies y otras actividades, 2.9 Darse la vuelta en la cama, 2.10 Temblor, 2.11 Levantarse de la cama, del asiento de un coche o de un sillón, 2.12 Caminar y equilibrio, 2.13 Congelamientos.

La Parte III que consiste en la exploración motora, es importante notar si el paciente está tomando medicamento y en que estado clínico se encuentra, si en *On* (estado funcional característico del paciente cuando toma el medicamento y tiene una buena respuesta) o *Off* (estado con pobre respuesta a pesar de tomar el medicamento). Además contiene los

siguientes ítems: 3.1 Lenguaje, 3.2 Expresión facial, 3.3 Rigidez, 3.4 Golpeteo de dedos (*Finger tapping*), 3.5 Movimientos de las manos, 3.6 Movimientos de pronación-supinación de las manos, 3.7 Golpeteo con los dedos de los pies (*Toe Tapping*), 3.8 Agilidad de las piernas, 3.9 Levantarse de la silla, 3.10 Marcha, 3.11 CDM, 3.12 Estabilidad Postural, 3.13 Postura, 3.14 Bradicinesia Corporal, 3.15, Temblor Postural de las manos, 3.16 Temblor de Acción de las manos, 3.17 Amplitud del temblor en reposo, 3.18 Persistencia del temblor de reposo.

La Parte IV se requiere parte de la información de la historia clínica en sinergia con las manifestaciones motoras. Ya que evalúa complicaciones motoras, discinesias y fluctuaciones motoras, que incluyen la distonía en estado “*off*”. Contiene los siguientes ítems: 4.1 Tiempo con discinesias, 4.2 Impacto funcional de las discinesias, 4.3 Tiempo en estado *Off*, 4.4 Impacto funcional de las fluctuaciones, 4.5 Complejidad de las fluctuaciones motoras, 4.6 Distonía dolorosa en estado *Off*.

Los subtipos motores de Enfermedad de Parkinson, más frecuentemente identificados son: Tremorígeno, Inestabilidad postural con trastorno de la marcha (PIGD - siglas en inglés) y Rígido-acinético. Estos subtipos son derivados de un cálculo obtenido de la relación de ítems que evalúan en temblor, postura y marcha en la sección de: Actividades básicas de la vida diaria (Parte 2) y Motora (Parte3) en el cuestionario de UPDRS (*Unified Parkinson Disease Rating Scale*). Las características motoras que aparecen durante los primeros años del diagnóstico, se asumen que son suficientes para diferenciar el inicio de los síntomas y definir el subtipo motor de la EP. Estos subtipos se

asocian con distintas características clínicas, prevalencia de deterioro cognitivo, respuesta a tratamiento y progresión o pronóstico. Poco se ha explorado la relación que guardan los subtipos motores de la EP con el desarrollo de CDM. (24)

Ocasionalmente, los CDM pueden ocasionalmente ser provocados por agonistas dopaminérgicos. Aunque no hay estudios de prevalencia, algunas fuentes, sugieren que los CDM inducidos por dopamina, son menos del 5% de los casos. (5) Pacientes con CDM inducidos por dopamina, reportan deambular con facilidad durante la noche, ya que ha pasado el efecto del medicamento. Se desconoce el mecanismo por el que se inducen. Los medicamentos dopaminérgicos probablemente empeoran el desempeño cognitivo (en incremento de dosis), resultando en desarrollo o empeoramiento de CDM. Se tratan reduciendo el medicamento dopaminérgico, seguido de tratamiento con levodopa.

Capítulo 4 – Metodología

4.1 Diseño del estudio

- Clasificación: Original
- Clasificación de Investigación: Observacional
- Tipo de Investigación: Transversal
- Tipo de Análisis: Analítico y descriptivo

El presente es un estudio epidemiológico observacional transversal comparativo, descriptivo y analítico. El diseño del presente estudio fue seleccionado debido al interés por encontrar factores asociados al fenómeno de CDM en nuestra población mexicana. Al estudiar de manera transversal nuestra cohorte nos permitió: 1. encontrar factores predictores, 2. a identificar aquella población en riesgo de CDM y sus complicaciones, y 3. diseñar futuras investigaciones prospectivas.

4.2 Materiales

4.2.1 Pacientes.

Los pacientes del presente estudio se obtuvieron de la base de datos longitudinal del investigador principal con ID COFDEFTM y de las respectivas cohortes longitudinales de cada institución participante que forman el Grupo Mexicano de Estudio en Parkinson (GMEP). El proyecto COFDEFTM es un proyecto autorizado por el Comité de Ética

Institucional en donde se solicita a los pacientes bajo su autorización y consentimiento informado, almacenar sus datos demográficos y clínicos y poder utilizarlos en futuras investigaciones. Las clínicas participantes son el Christus Muguerza Hospital Sur de Monterrey, Hospital General de México, Hospital Regional del ISSSTE de México y el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía de México.

4.2.2 Criterios de Inclusión.

Se incluyeron a los sujetos con diagnóstico de EP, diagnosticados por un neurólogo especialista en Parkinson y Trastornos del Movimiento, utilizando los criterios clínicos de la Sociedad de Trastornos del Movimiento (MDS), con edades entre 18 y 99 años. (17) Los sujetos de la cohorte ID COFDEFTM fueron obtenidos a conveniencia de manera consecutiva, de las clínicas participantes mencionadas arriba.

4.2.3 Criterios de Exclusión.

Se excluyeron aquellos que no hayan autorizado y firmado consentimiento informado para el presente protocolo de investigación. Además, se excluyeron aquellos con una evaluación incompleta en las escalas o cuestionarios que fueron aplicados, aquellos con datos demográficos y clínicos requeridos para el estudio faltantes.

4.2.4 Criterios de Suspensión.

No aplica

4.2.5 Visitas de Pacientes.

	Visita 1
Lectura y firma de Consentimiento Informado	X
Historia Clínica	X
Evaluación MDS-UPDRS	X

Se anexa forma de consentimiento informado que se obtuvo por escrito antes de documentar y almacenar cualquier información clínica. Las formas de consentimiento informado se conservarán en el expediente clínico en las clínicas de los médicos participantes.

4.2.6 Historia clínica y datos demográficos.

Los datos demográficos y clínicos se obtuvieron de la historia clínica. La historia clínica incluye variables demográficas, antecedentes de importancia para su enfermedad actual, variables clínicas relacionadas al padecimiento actual. Las variables por estudiar se describen en cuadro de variables abajo.

4.2.7 Exploración Física de Pacientes.

Además, se obtuvieron variables clínicas por medio de la exploración física utilizando escalas específicas para los trastornos del movimiento, las cuales también serán documentadas y están descritas en cuadro de variables abajo. Las escalas clínicas fueron

aplicadas por los médicos participantes, neurólogos especialistas en trastornos del movimiento que cuentan con la experiencia necesaria para la aplicación de estas.

4.3 Metodología

Diseñamos un estudio epidemiológico observacional transversal comparativo, descriptivo y analítico, con el objetivo de identificar factores asociados a CDM en una cohorte de sujetos mexicanos con EP. Los sujetos de estudio fueron seleccionados de la cohorte del Grupo Mexicano de Estudio en Parkinson (GMEP). La cohorte de GMEP incluye un total de 306 sujetos con EP que han sido evaluados durante los últimos 12 meses. El diagnóstico de EP se realizó de acuerdo con los criterios diagnósticos de la Sociedad de Trastornos del Movimiento (MDS) por parte de un neurólogo especialista en trastornos del movimiento. Los sujetos provienen de 5 diferentes clínicas de Parkinson y Trastornos del Movimiento a nivel nacional. Las clínicas participantes son el Tecnológico de Monterrey, Muguerza Sur de Monterrey, Hospital General de México, Hospital Regional del ISSSTE de México y el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía de México.

4.4 Variables

Las variables en estudio se obtuvieron de la base de datos del proyecto con ID CPFDEFTM. Para las variables explicativas se documentaron las características demográficas y clínicas de los pacientes incluidos en la cohorte. Las características demográficas incluyeron el género, edad actual en años, edad al diagnóstico en años y años de escolaridad. Las características clínicas incluyeron: la duración de la EP en años, subtipo de EP (tremorígeno, PIGD, intermedio, el estadio de Hoehn y Yahr (HY), y 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, dosis equivalente diaria de levodopa (LEDD), y los puntajes totales de la MDS-UPDRS partes I, II, III, IV y el total.

La variable independiente del objetivo principal, lado de inicio de los síntomas motores se documentó de la siguiente manera: derecho, izquierdo o bilateral, considerándose a los problemas de marcha como síntoma inicial bilateral. Para identificar la presencia de congelamientos de la marcha (variable de desenlace categórica) se utilizaron los ítems de presencia de congelamientos de la marcha (ítems 2.13 y 3.11). Es importante mencionar, que el ítem 2.13, se refiere al auto-reporte de la presencia de CDM en pacientes con EP, mientras que el 3.11 es la observación de CDM por un Neurólogo experto en trastornos del movimiento. Para fines del estudio y prácticos en la clínica, se determinó la presencia de CDM si el puntaje del ítem era del 1-3 y ausencia si el puntaje era 0, en cualquiera de los dos ítems en estudio. La escala MDS-UPDRS es la escala validada para evaluar a pacientes con EP y consta de cuatro partes: Parte I (Experiencias no motoras de la vida diaria), que consta de 13 ítems, Parte II (experiencias motoras de la vida diaria) consta de 13 ítems, Parte III (exploración motora) consta de 18 ítems y Parte IV (complicaciones motoras) 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. A mayor puntaje, se correlaciona con peor estado clínico. Para fines del estudio y prácticos de la clínica, se determinará la presencia de algún síntoma, si el puntaje del ítem era del 1-3 y ausencia si el puntaje era de 0.

4.5 Definición operacional de variables

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	VALOR DE VARIABLE
Congelamientos de la Marcha (CDM)	Se refiere a la descripción de una de las características motoras de la EP.	La presencia o ausencia de episodios breves donde se imposibilita la movilidad de las piernas para caminar. Se tomará como, la presencia de CDM (el auto-reporte 2.13 o la observación directa de un experto en trastornos del Movimiento 3.11)	Cualitativa-Dicotómica	Binaria Se toman los resultados del 2.13 (“congelamientos”), se refiere al auto-reporte de los pacientes y 3.11 (“congelamientos”) de la escala de MDS-UPDRS, se refiere a la observación por un experto en Trastornos del Movimiento	Sí o No
Género	Masculino o Femenino	Masculino o Femenino	Cualitativa-Dicotómica	Binaria. Valor 0: “Hombre”, 1: “Mujer”.	Masculino o Femenino
Edad	Años	Años	Cuantitativa - Discreta	Edad (en años)	Años
Duración de enfermedad	Duración de enfermedad en años	Duración de enfermedad en años	Cuantitativa – Continua	Años	Años
Escolaridad	Años de estudio	Años de estudio	Cuantitativa – Continua	Años	Años
MDS-UPDRS	Escala de evaluación clínica de personas con Parkinson.	Escala de evaluación clínica de personas con Parkinson.	Cuantitativa - Continua	Puntaje del 0 al 120	Puntaje del 0 al 120
Lado de Inicio	Se describe como la lateralidad del inicio de los síntomas asociados a EP, como lo puede ser el temblor, rigidez y la bradicinesia.	Se toma en cuenta el lado de inicio como lado izquierdo, derecho o bilateral.	Cualitativa – Politémica	Categoría (3), Se le asigna un “lado de inicio” de acuerdo con el interrogatorio directamente al paciente o al familiar.	Derecho, Izquierdo o Bilateral

Subtipo Motor	Se describen distintos subtipos de inicio de los signos y síntomas motores de la EP, que se basa en la descripción del predominio de las manifestaciones motoras iniciales.	Existen 3 subtipos descritos motores: el Tremorígeno (temblor), PIGD (Inestabilidad Postural con alteraciones de la marcha) e Intermedio	Cualitativa – Politómica	<p>Se realiza un cálculo con el promedio de las siguientes categorías para Temblor: 2.10 (“Temblor”); 3.15 (“Temblor postural de extremidades”), 3.16 (“Temblor cinético”), 3.17 (“Temblor en reposo de extremidades y oral”), 3.18 (“Constancia de temblor”)</p> <p>Se obtiene el promedio de las siguientes categorías para PIGD: 2.11 (“levantarse de cama”), 2.12 (“caminar/balance”), 2.13 (“congelamientos”), Total UPDRS Parte 2, 3.9 (“levantarse de silla”), 3.10 (“Marcha”), 3.11 (“Congelamientos”) y 3.12 (“Inestabilidad Postural”).</p> <p>Se dividen ambos promedios de Tremorígeno y PIGD, y si el valor es >1.15 = Tremorígeno, <0.9 = PIGD, o 0.9-1.15 = Intermedio</p>	
Uso de Levodopa	El uso de la levodopa como tratamiento para EP	Uso o ausencia de Levodopa en el tratamiento	Cualitativa – Dicotómica	Binaria Interrogatorio MDS-UPDRS 3C.	Sí o No
Uso de agonistas dopaminérgicos	El uso de agonistas dopaminérgicos para el tratamiento de EP.	Uso o ausencia de agonistas dopaminérgicos	Cualitativa – Dicotómica	Binaria. Se interroga directamente el uso de dopaminérgicos	Sí o No
Tipo de Agonista	El tipo de agonista dopaminérgico utilizado.	Pramipexol o Rotigotina	Cualitativa – Dicotómica	Se interroga directamente si se utiliza 1: Pramipexol, 2: Rotigotina	Pramipexol o Rotigotina
Uso de Inhibidores de la COMT	El uso de inhibidores de la COMT	Inhibidores de la COMT (catecol-o-aminotransferasa)	Cualitativa – Dicotómica	Binaria. Se interroga directamente sobre el uso de inhibidores de la COMT	Sí o No
Uso de Inhibidores de la MAOB	El uso de inhibidores de la MAOB	Inhibidores de la MAOB (Mono-amino oxidasa B)	Cualitativa – Dicotómica	Binaria. Se interroga directamente sobre el uso de inhibidores de la MAOB	Sí o No

Tipo de Inhibidor de la MAOB	El tipo de inhibidor de la MAOB utilizado	Rasagilina o Selegina	Cualitativa-Dicotómica	Binaria. Se interroga si se utiliza 1: Rasagilina, 2: Selegilina.	Rasagilina o Selegina
Deterioro Cognitivo	Se considera la presencia de trastornos no motores como son trastornos del estado cognitivo	Evaluado según la presencia de detección de trastornos cognitivos de acuerdo con la escala MDS-UPDRS	Cualitativa-Dicotómica	Binaria. En la Escala MDS-UPDRS 1.1	Sí o No
Alucinaciones o Psicosis	Considerado como una de las manifestaciones no motoras de la EP	Evaluado según la presencia de alucinaciones o psicosis de acuerdo con la escala MDS-UPDRS	Cualitativa-Dicotómica	Binaria. En la Escala MDS-UPDRS 1.2.	Sí o No
Depresión	Una de las manifestaciones no motoras frecuente en EP, y que produce frecuentemente disminución en la calidad de vida	Evaluado según la presencia de depresión según la escala de MDS-UPDRS	Cualitativa-Dicotómica	Binaria. En la Escala MDS-UPDRS 1.3	Sí o No
Ansiedad	Considerado como una de las manifestaciones no motoras de la EP	Evaluado según la presencia de ansiedad de acuerdo con la escala MDS-UPDRS	Cualitativa-Dicotómica	Binaria. En la Escala MDS-UPDRS 1.4	Sí o No
Apatía	Considerado como una de las manifestaciones no motoras de la EP	Evaluado según la presencia de apatía de acuerdo con la escala MDS-UPDRS	Cualitativa-Dicotómica	Binaria. En la Escala MDS-UPDRS 1.5	Sí o No
DDS	DDS (Síndrome de Desregulación Dopaminérgica) – como una complicación conocida por el tratamiento con levodopa	Evaluado por la presencia de Síndrome de Desregulación Dopaminérgica de acuerdo con la escala de MDS-UPDRS	Cualitativa – Dicotómica	Binaria. En la Escala MDS-UPDRS 1.6	Sí o No
Problemas para dormir	Una de las manifestaciones no motoras que interfieren con la calidad de vida de pacientes con EP	Evaluado según la presencia de problemas para dormir de acuerdo con la escala de MDS-UPDRS	Cualitativa-Dicotómica	Binaria. En la Escala MDS-UPDRS 1.7	Sí o No
Somnolencia	Una de las manifestaciones no motoras en EP	Evaluado según la presencia de somnolencia de acuerdo con la escala de MDS-UPDRS	Cualitativa-Dicotómica	Binaria. En la Escala MDS-UPDRS 1.8	Sí o No
Dolor	Manifestación no motora de la EP	Evaluado según la presencia de dolor de	Cualitativa	Binaria. En la Escala MDS-UPDRS 1.9	Sí o No

		acuerdo con la escala de MDS-UPDRS	Dicotómica		
Problemas Urinarios	Manifestación no motora de la EP	Evaluado según la presencia de problemas urinarios de acuerdo con la escala de MDS-UPDRS	Cualitativa-Dicotómica	Binaria. En la Escala MDS-UPDRS 1.10	Sí o No
Estreñimiento	Manifestación no motora de la EP	Evaluado según la presencia de estreñimiento de acuerdo con la escala de MDS-UPDRS	Cualitativa-Dicotómica	Binaria. En la Escala MDS-UPDRS 1.11	Sí o No
Hipotensión Ortostática	Manifestación no motora de la EP	Evaluado según la presencia de hipotensión ortostática de acuerdo con la escala de MDS-UPDRS	Cualitativa-Dicotómica	Binaria. En la Escala MDS-UPDRS 1.12	Sí o No
Fatiga	Manifestación no motora de la EP	Evaluado según la presencia de fatiga de acuerdo con la escala de MDS-UPDRS	Cualitativa-Dicotómica	Binaria. En la Escala MDS-UPDRS 1.13	Sí o No
Salivación excesiva	Manifestación no motora de la EP	Evaluado según la presencia de salivación excesiva de acuerdo con la escala de MDS-UPDRS	Cualitativa-Dicotómica	Binaria. En la Escala MDS-UPDRS 2.2	Sí o No
Distonía dolorosa en "off"	Manifestación no motora de la EP. Que se manifiesta cuando el/la paciente se encuentra en un estado "off" de acuerdo con el tratamiento empleado en EP.	Evaluado según la presencia de distonías dolorosas en presencia del estado "off" en EP de acuerdo con la escala de MDS-UPDRS	Cualitativa-Dicotómica	Binaria. En la Escala MDS-UPDRS 4.6	Sí o No

4.6 Técnicas de 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 el análisis univariado se compararon variables categóricas (desenlace CDM si/no vs. explicativa: Lado de inicio de los síntomas, subtipo motor de EP, uso de Levodopa, uso de agonistas dopaminérgicos, tipo de agonista dopaminérgico, uso de inhibidores de la COMT, uso de inhibidores de la MAO-B, tipo de inhibidores de la MAO-B, deterioro cognitivo, alucinaciones o psicosis, depresión, ansiedad, apatía, DDS, problemas para dormir, somnolencia, dolor, problemas urinarios, estreñimiento, hipotensión ortostática, fatiga, salivación excesiva, distonía dolorosa en “off”) se utilizó la prueba de Chi-cuadrada y en caso de variable no normal, se utilizó la transformación logarítmica según sea el caso. La distribución de normalidad de las variables se verificó por medio de la prueba Kolmogorov-Smirnov.

Para análisis univariado se compararon las medias de las variables continuas independientes (edad, duración de la enfermedad, MDS-UPDRS, escolaridad) con la variable categórica del desenlace (CDM), y se utilizó una prueba de T-Student para variables de distribución normal y la prueba de U de Mann-Whitney en caso de variables de distribución no normales. Los supuestos de distribución de las variables se verificaron por medio de la prueba Kolmogorov-Smirnoff.

Finalmente, se buscó construir un modelo de regresión logística múltiple para identificar aquellas variables significativas que tuvieran mayor peso para explicar la presencia de congelamientos de la marcha en nuestra población. 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.

4.7 Programas para análisis de datos

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

4.8 Consideraciones Éticas

Cumplimiento con las leyes y regulaciones

Este protocolo 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 Núremberg, del Informe de Belmont y de la Declaración de Helsinki. Documentamos 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.

4.9 Consentimiento informado

El paciente o representante legalmente autorizado del paciente otorgaron consentimiento informado firmando la versión mas reciente de la misma y recibieron una copia de cada forma de consentimiento firmada. Se utilizó el consentimiento informado aprobado por el Comité de Ética Institucional del proyecto COFDEFTM. Anexo copia de consentimiento informado. El investigador o la persona designada autorizada explicó a cada paciente los objetivos, métodos y posibles riesgos asociados con cada procedimiento opcional. Se les mencionó a los pacientes que tienen la libertad de negarse a participar y que pueden 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 negaron a participar no proporcionaron una firma por separado.

El paciente o el representante legalmente autorizado firmaron y fecharon las formas de consentimiento antes de su participación en el estudio. El historial de casos o los registros clínicos de cada paciente documentan los procesos de consentimiento informado y que el consentimiento informado por escrito se obtuvo antes de la participación en el estudio.

Las formas de consentimiento se revisarían en caso de que hubiera cambios en los procedimientos del estudio o de haber información disponible que pudiera afectar la voluntad de la paciente para participar. Las formas de consentimiento aprobadas por el IRB/EC modificadas se proporcionarán al patrocinador a fin de presentarlas ante las autoridades sanitarias.

El paciente o el representante legalmente autorizado del paciente recibieron una copia de cada forma de consentimiento firmada. Todas las formas de consentimiento firmadas y fechadas permanecerán en el archivo del estudio de cada paciente o archivo del centro y estarán disponibles para que los monitores del estudio las verifiquen en cualquier momento.

4.10 Comité de Ética

El protocolo de investigación presente, así como las formas de consentimiento informado fueron presentadas al Comité de Ética en Investigación de nuestra y de cada institución participante para su revisión y aprobación previo a la realización del proyecto.

Se proporcionarán resúmenes escritos del estado del proyecto anualmente al Comité de Ética. Los investigadores notificarán al Comité de Ética cualquier enmienda al protocolo.

El investigador principal presentó este protocolo, formas de consentimiento informado, cualquier información proporcionada al paciente y la información de apoyo pertinente al Comité de Ética en Investigación, quien revisó y aprobó antes de iniciar el estudio. Además, el Comité de Ética en Investigación aprobó cualquier material de reclutamiento para los pacientes.

El investigador principal es responsable de proporcionar resúmenes escritos del estado del estudio al Comité de Ética en Investigación anualmente, o con más frecuencia, de acuerdo con los requisitos, las políticas y los procedimientos que establezca el Comité de Ética en Investigación. Los investigadores también son responsables de notificar inmediatamente al Comité de Ética en Investigación cualquier enmienda al protocolo.

Además de los requisitos para notificar todos los eventos adversos a las entidades regulatorias, los investigadores deben cumplir con los requisitos de notificación de los eventos adversos serios a la autoridad sanitaria local y al Comité de Ética en Investigación.

4.11 Confidencialidad

Para salvaguardar la privacidad de la información documentada de los sujetos en estudio, la información se almacenó en un documento Excel donde se asignó un código a cada paciente mediante un número identificación único. La información en el documento

Excel es confidencial y solo tiene acceso el personal relacionado al proyecto. La información es salvaguardada bajo contraseña que solo conocerán los responsables del estudio. El documento es salvaguardado en la memoria de la computadora principal de la clínica del médico investigador principal. Solo tienen acceso a dicha clave y documento el médico investigador principal y los colaboradores del proyecto. La información documentada y almacenada se resguardará durante los próximos 5 años de su documentación, para posteriormente proceder a su eliminación de la computadora principal. En caso de que un sujeto decida no continuar almacenando sus datos, también se procederá a la eliminación de estos de la computadora principal.

Mantendremos los estándares de confidencialidad, asignaremos un código a cada paciente incluido en el estudio mediante un número de identificación único del paciente. Esto significa que los nombres de los pacientes no se incluyen en los conjuntos de datos que se transmiten.

La información médica obtenida del paciente en este estudio es confidencial y solo puede divulgarse a terceros según lo permite la forma de consentimiento informado (o la autorización por separado para usar y revelar la información personal sobre la salud) firmada por el paciente, a menos que lo permita o lo requiera la ley.

La información médica puede entregarse al médico personal del paciente u otro personal médico adecuado responsable del bienestar del paciente con fines de tratamiento. Los datos generados en este estudio deben estar disponibles para sus inspecciones previa

solicitud por parte de representantes de las autoridades sanitarias nacionales y locales, y el IRB/EC, según corresponda.

4.12 Riesgos previsibles y probables

No existía riesgo para el paciente, debido a que en nuestro estudio no se contempló la intervención. Se utilizó la información clínica del paciente y su expediente clínico, para el análisis, siempre guardando la confidencialidad de los participantes que estén de acuerdo con el estudio, y previamente hayan firmado el consentimiento informado.

4.13 Protección frente al riesgo físico y/o emocional

Debido a que en nuestro protocolo no intervenimos, no existió riesgo físico de los participantes. La información clínica del paciente y su expediente clínico, se guardará siempre con confidencialidad.

Capítulo 5 – Resultados

Las características clínicas y demográficas de nuestra cohorte de pacientes con EP se muestran en nuestra **Tabla 1**.

De los 306, 86 (28.10%) mostraron presencia de CDM. En el análisis univariado, las variables categóricas que se asociaron a CDM fueron: Subtipos motores de EP: PIGD ($X^2(1) = 25.96$, $RM = 12.30$, $p = .001$), Subtipo Tremorígeno ($X^2(1) = 25.96$, $RM = 0.06$, p

= .001), Subtipo motor indeterminado ($X^2(1) = 25.96$, $RM = 0.39$, $p = .001$), uso de LD ($X^2(1) = 5.88$, $RM = 2.74$, $p = .015$), uso de agonistas dopaminérgicos ($X^2(1) = 3.47$, $RM = 1.62$, $p = .06$), uso de pramipexol ($X^2(1) = 12.41$, $RM = 0.16$, $p = .001$), uso de rotigotina ($X^2(1) = 12.41$, $RM = 6.12$, $p = .001$), uso de inhibidores de la COMT ($X^2(1) = 6.82$, $RM = 5.43$, $p = .009$), presencia de alucinaciones ($X^2(1) = 4.70$, $RM = 1.95$, $p = .03$), presencia de apatía ($X^2(1) = .004$, $RM = 2.55$, $p = .004$), problemas para dormir ($X^2(1) = 4.54$, $RM = 1.74$, $p = .03$), salivación excesiva ($X^2(1) = 23.73$, $RM = 4.36$, $p = .03$) y distonías dolorosas en “off”. ($X^2(1) = 7.21$, $RM = 2.51$, $p = .01$). En la **tabla 2**, podemos observar la asociación de síntomas no motores con el desarrollo de CDM. La lateralidad de inicio de la sintomatología ya sea de inicio de lado izquierdo, derecho o bilateral, no se asoció a CDM ($p = .959$)

En el análisis univariado de variables *continuas*, las que mostraron una asociación significativa, fueron las siguientes: Edad de los pacientes ($U = 7950$, $r_{pb} = 0.16$, $p = .030$), Duración de la enfermedad ($U = 7223$, $r_{pb} = 0.24$, $p = .001$), LEDD (Dosis equivalente diaria de Levodopa) ($U = 7172.5$, $r_{pb} = 0.24$, $p = .001$), MDS-UPDRS II ($U = 5161$, $r_{pb} = 0.45$, $p < .001$), MDS-UPDRS III ($U = 6183.5$, $r_{pb} = 0.35$, $p < .001$), MDS-UPDRS IV ($U = 7259$, $r_{pb} = 0.23$, $p = .001$), y MDS-UPDRS Total ($U = 5263.5$, $r_{pb} = 0.44$, $p < .001$).

El modelo de regresión logística multivariada (**Tabla 3**) mostró que los siguientes eran predictores independientes significativos para la presencia de CDM: el subtipo motor PIGD ($p < .001$, β Coeficiente = 20.10, 95% CI = 7.25 to 55.76), subtipo motor tremorígeno

($p = .025$, β Coeficiente = 4.81, 95% CI = 1.22 to 19.03), presencia de salivación excesiva ($p = .004$, β Coeficiente = 3.35, 95% CI = 1.48 to 7.54), duración de la enfermedad ($p = .002$, β Coeficiente = 1.12, 95% CI = 1.04 to 1.20), y MDS-UPDRS III ($p < .001$, β Coeficiente = 1.06, 95% CI = 1.03 to 1.08).

También observamos que la ausencia de síntomas cognitivos, mostró ser un factor protector ($p = .004$, β Coeficiente = 0.35, 95% CI = 0.17 to 0.71) para la presencia de congelamientos de la marcha. Este modelo de regresión tenía una R^2 de 0.322, $p = <.0001$, con una eficiencia de 80.7%, sensibilidad 71.4%, especificidad 83.1%, valor predictivo positivo de 52.3%, y valor predictivo negativo de 91.8%.

Capítulo 6: Discusión

El presente fue un estudio comparativo observacional transversal que se enfoca en identificar factores asociados a CDM en una cohorte de EP multi-céntrica mexicana. Encontramos una prevalencia de CDM de 28.1% en nuestra cohorte, comparable con otras prevalencias previamente reportadas. La prevalencia de EP varía de acuerdo con la evolución de la enfermedad desde un 20 – 80% (6, 11, 12). Nuestra cohorte mostró una duración de la enfermedad de 6.69 años (DE 4.79), similar a la duración de 6.8 años (DE

4.0) de otras cohortes. (7)

Edad al diagnóstico de la EP y duración de la enfermedad son los factores asociados más importantes a CDM. Nuestros resultados concuerdan con otros estudios previamente publicados. El cociente de riesgo de CDM incrementa dramáticamente, con un incremento de 10x, 10 años después en comparación con 1 año tras el diagnóstico. La edad también se correlaciona de manera no-lineal, en pacientes mayores de 60 años, en particular en los mayores a 70. (25)

Una encuesta a gran escala reportó una prevalencia de CDM de 20%, en EP temprano, comparada con prevalencia de 80% en pacientes con EP avanzado. (26)

Medidas de MDS-UPDRS también tienen un impacto negativo en la presencia de CDM. La existencia de una correlación positiva entre la duración de la enfermedad y la severidad de los síntomas motores de la EP podría explicar en parte, el por qué un puntaje mayor en la escala de MDS-UPDRS (Parte III) es un factor predictivo de CDM.

En nuestro estudio, el inicio de lateralidad de los síntomas motores de la EP no estaba asociado al desarrollo de CDM. Lo cual es consistente con la poca homologación de resultados al estudiar la relación de estos fenómenos. Debido a que el hemisferio derecho participa activamente en el rol de monitorización información sensitivo-motora, se esperaría que una disfunción cortical derecha y daño a núcleos basales derechos

podrían exacerbar impedimentos de la marcha de una forma más severa. (19)

Precisamente, un estudio afirma que la disfunción cortical derecha y daño a núcleos basales derechos pueden exacerbar síntomas de CDM en pacientes con EP, en situaciones específicas que demandan un incremento de procesamiento sensitivo (P ej. caminar en un ambiente de condiciones de iluminación baja) (27) Mientras otro estudio encontró precisamente lo contrario, la disfunción de núcleos basales izquierdos exacerbaba anomalías de parámetros de la marcha como la longitud de pasos, velocidad de la marcha y variabilidad temporal de los pasos. (19).

Aunque no existen estudios concluyentes sobre la asociación de lateralidad de inicio de síntomas motores con CDM, en otros estudios se ha intentado asociar la lateralidad con deterioro cognitivo. Se ha reportado que en pacientes diestros con síntomas de inicio de lado derecho tenían problemas de función del hemisferio dominante (aprendizaje de dígitos seriados, nombrar por confrontación y fluidez verbal asociativa), pero no así con funciones hemisféricas no dominantes (aprendizaje de secuenciación, orientación lineal y reconocimiento facial) (28). Otro estudio reportó que había una tendencia hacia un deterioro cognitivo más profundo en el dominio de disfunción ejecutiva, atención y memoria en pacientes de predominio motor de lado derecho. (29)

Los factores clínicos motores y no-motores asociados a CDM que se observan en nuestra cohorte son consistentes con lo previamente reportado. (24, 30) El subtipo motor PIGD se caracteriza por un mayor impedimento para la estabilidad postural y marcha

alterada, que también se asocia a una progresión más rápida, a disfunción cognitiva, y a una mayor carga de síntomas no motores, incluyendo desarrollo de síntomas neuropsiquiátricos más tempranos. (31,32) Consistente con lo que nosotros observamos, las alucinaciones y alteración del sueño se han asociado de forma predominante con CDM, probablemente debido a un impedimento en las vías colinérgicas hacia la corteza visual y corteza frontal. (31)

Además, algunos estudios han analizado la opción que los CDM pudieran ser un subtipo de PIGD o que estos dos fenómenos están ligados y comparten sus mismos mecanismos fisiopatológicos. (26, 33)

Aunque el mecanismo exacto de los congelamientos de la marcha no se ha establecido, un rol de procesamiento emocional como la ansiedad, apatía, o depresión se ha asociado con el desarrollo de CDM. (11) Se deberá establecer, en un futuro, si los síntomas neuropsiquiátricos participan como un factor causal, como marcadores fisiopatológicos, manifestación de mecanismos comunes o como una consecuencia de CDM. (34, 35)

Recientemente, investigaciones muestran que la cognición juega un rol importante en los CDM. Encontramos que la ausencia de síntomas de deterioro cognitivo era un factor protector de desarrollo de CDM. Una teoría, propone que los pacientes con CDM

demuestran desacoplamiento entre la red de núcleos basales y la red de control cognitivo en cada hemisferio, además, en presencia de una carga cognitiva alta, el número de arrestos motores eran significativamente mayores. (36) En particular, había evidencia de disfunción ejecutiva en mayor parte relacionada a CDM. (32) La evidencia subraya el hecho que el enfocarse en la intervención terapéutica de la cognición puede ser una herramienta preventiva temprana y terapéutica. La salivación excesiva es mayormente observada en etapas avanzadas de la enfermedad. (35) Se ha sugerido que se asocia a una deglución orofaríngea ineficiente, lo que reduce la depuración efectiva de la saliva y una apertura bucal no intencionada y postura flexionada. También se reporta que ocurre con mayor frecuencia durante las distracciones al realizar otras tareas en forma conjunta, sugiriendo un impacto en la división de atención en una situación de multi-tareas. (34) Como se ha reportado en estudios previos, los síntomas no motores en presencia de CDM, están asociados a edad de presentación, duración de la enfermedad, y una severidad de la enfermedad mayor.

Algunos autores, han sugerido la posible exacerbación de CDM con levodopa. Estos CDM en estado “on” probablemente tienen un mecanismo subyacente distinto a los CDM en estado “off”. Esta complicación paradójica, es probable debido a una disrupción de la generación de ritmo de movimientos alternantes. (15, 26, 30 , 32 , 37)

El uso de medicamentos para EP también se asoció con CDM. Este hallazgo es consistente con otros resultados previamente publicados que revelan que el uso temprano

de levodopa y una LEDD (dosis diaria equivalente de levodopa) mayor basal está asociada con una mayor incidencia de CDM. (13 , 24) Algunos estudios han explorado la respuesta de síntomas de congelamientos de la marcha a la administración de dopaminérgicos, y rara vez se ha observado una disminución de los síntomas, y en algunos casos hay evidencia que sugiere que puede exacerbarlos. (10) Es importante considerar que el uso de medicamentos como la levodopa y agonistas dopaminérgicos tiende a ser mayor cuando ha progresado la enfermedad, y la duración de la enfermedad y el estadio avanzado de la enfermedad es claramente un predictor de CDM. (38) Sin embargo, la duración de la enfermedad no puede ser el único factor relacionado con el desarrollo de CDM, debido a que no todos los desarrollan.

Así mismo, encontramos resultados en nuestro estudio, que no concuerda con lo previamente reportado. Como la asociación que encontramos con el subtipo motor de EP tremorígeno, que así mismo se encontró que se trataba de un factor predictivo para CDM. Hay que mencionar que se encontró en el modelo de regresión lineal multivariable, con un coeficiente beta menor que en PIGD (Tremorígeno-EP 4.81 , $p 0.025$ vs PIGD-EP 20.1 , $p < .001$). Sin embargo, también hay que mencionar que, de acuerdo con ciertos estudios, se cree que el subtipo tremorígeno, el subtipo PIGD y el indeterminado, pueden no ser entidades biológicas distintas, si no ser manifestaciones de EP en distintas etapas. (24) Debido a que gran parte de los pacientes con subtipo tremorígeno evolucionan a ser del subtipo PIGD durante el curso de la enfermedad, y sufren todas las complicaciones de la enfermedad avanzada. Así que algunos estudios sugieren que hasta que la EP no pueda ser claramente diferenciada, los subtipos motores no deben ser utilizadas para selección

de pacientes o explicar desenlaces de estudios. (24)

Debemos considerar distintas limitantes en nuestro estudio, previo a interpretación de los resultados. Las características relacionadas con el diseño del estudio, el tamaño de la muestra, y el involucrar pacientes con distintos ámbitos económicos, sociales y culturales, así como el acceso a sistemas de salud, pueden tener un impacto en los resultados. Otros estudios, teniendo medidas más objetivas de CDM y el evaluar a pacientes en estado “on” y “off” pueden proveer una visión más completa de los factores asociados y predictores de congelamientos de la marcha.

Capítulo 7 - Conclusiones

Nuestros resultados parecen ser consistentes con lo previamente reportado. El lado de inicio de síntomas motores no se asoció a presencia de CDM. Pacientes de mayor edad, con una duración de la enfermedad más prolongada, con enfermedad más severa, el uso de dopaminérgicos, y la presencia de síntomas no motores, se encuentran en riesgo de presentar CDM. Ausencia de síntomas de deterioro cognitivo parecer ser un factor protector del desarrollo de CDM. Se requieren más estudios que se dirijan hacia estos

factores predictores, y un mayor entendimiento del rol de los síntomas no motores, para desarrollar estrategias terapéuticas que puedan ayudar a disminuir los episodios de CDM y complicaciones relacionadas.

Capítulo 8 – Referencias

1. Elbaz, A. Carcaillon, L. Kab, y S. Moisan, F. (2015) Epidemiology of Parkinson's disease. *Rev Neurol*, 172 (1), 14-26.
2. Jankovic, J. (2008) Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 79 (4), 368-76.
3. Kalia, L. y Lang, A. (2015) Parkinson's disease. *Lancet*, 386 (9996), 896-912.
4. Moore, O. Peretz, C. y Giladi, N. (2007) Freezing of gait affects quality of life of peoples with Parkinson's disease beyond its relationships with mobility and gait. *Movement Disorders*, 22 (15), 2192-5.
5. Nonnekes, J. Snijders, A. Nutt, J. Deuschl, G. Giladi, N. y Bloem, B. (2015) Freezing of gait: a practical approach to management. *Lancet Neurology*, 14 (7), 768-78.
6. Perez-Lloret, S. Negre-Pages, L. Damier, P. Delval, A. Derkinderen, P. y Destee, A. (2014) Prevalence, determinants, and effect on quality of life of freezing of gait in Parkinson disease. *JAMA Neurology*, 71 (7), 884-90.
7. Ehgoetz, M. Martens, K. Lukasik, E. Georgiades, M. Gilat, M. Hall, J. y Walton C. (2018) Predicting the onset of freezing of gait: A longitudinal study. *Movement Disorders*, 33 (1), 128-35.
8. Son, M. Cheon, S. Youm, C. Kim, Y. y Kim, J. (2018) Impacts of freezing of gait on forward and backward gait in Parkinson's disease. *Gait Posture*, 61, 320-4.
9. Canning, C. Paul, S. y Nieuwboer, A. (2014) Prevention of falls in Parkinson's disease: a review of fall risk factors and the role of physical interventions. *Neurodegener Dis Manag*, 4 (3), 203-21.
10. Lewis, S. y Shine, J. (2016) The Next Step: A Common Neural Mechanism for Freezing of Gait. *Neuroscientist*, 22 (1), 72-82.
11. Lagravinese, G. Pelosin, E. Bonassi, G. Carbone, F. Abbruzzese, G. y Avanzino, L. (2018) Gait initiation is influenced by emotion processing in Parkinson's disease patients with freezing. *Movement Disorders*, 33 (4), 609-17.
12. Amboni, M. Stocchi, F. Abbruzzese, G. Morgante, L. Onofri, M. y Ruggieri, S. (2015) Prevalence and associated features of self-reported freezing of gait in Parkinson disease: The DEEP FOG study. *Parkinsonism Relat Disord*, 21 (6), 644-9.
13. Ou, R. Wei, Q. Cao, B. Song, W. Hou, Y. y Liu, H. (2018) Predictors of freezing of gait in Chinese patients with Parkinson's disease. *Brain Behav*, 8(3), e00931.

14. Choi, S. Jung, H. Yoon, G. y Kim, B. (2018) Factors associated with freezing of gait in patients with Parkinson's disease. *Neurol Sci*, 40 (2), 293-8.
15. Giladi, N. McDermott, M. y Fahn, S. (2001) Freezing of gait in PD: prospective assessment in the DATATOP cohort. *Neurology*, 56, 1712-1721.
16. Zhang, H. Yin, X. y Ouyang, Z. (2016) A prospective study of freezing of gait with early Parkinson disease in Chinese patients. *Medicine*, 95, e4056.
17. Factor, S. Steenland, N. Higgins, D. Molho, E. Kay, D. y Montimurro, J. (2010) Postural instability/gait disturbance in Parkinson's disease has distinct subtypes: an exploratory analysis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 82 (5), 564-8.
- 18.- Katzen. Heather, L. (2006) Side and Type of Motor Symptom Influence Cognition in Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, 21(11), 1947-1953
- 19.- Pieruccini, F. (2015) Side of Basal Ganglia Degeneration Influences Freezing of Gait in Parkinson's Disease. *Behavioral Neuroscience*, 129 (2), 214-218.
20. Delval, A. (2017) Freezing during tapping tasks in patients with advanced Parkinson's disease and freezing of gait. *PLOS One*.
21. Fahn, S. (1995). The freezing phenomenon in Parkinsonism. *Advances in Neurology*, 67, 53–63.
22. Schaafsma, J. (2003) Characterization of freezing of gait subtypes and the response of each to levodopa in Parkinson's Disease. *European Journal of Neurology*, 10, 391-398.
23. Goetz, C. (2003) The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) Status and Recommendations. *Movement Disorders*, 18 (7), 738-750.
24. Nutt, J. (2016) Motor Subtype in Parkinson's Disease: Different Disorders or Different Stages of Disease. *Movement Disorders*, 00 (00).
25. Prange, S. Danaila, T. Laurencin, C. Caire, C. y Throbois, S. (2019) Age and time course of long-term motor and nonmotor complications in Parkinson disease. *Neurology* 92, e1-e13.
26. Naismith, S. Shine, J. y Lewis, S. (2010) The specific contributions of set-shifting to freezing of gait in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 25, 1000-1004.
- 27.- Ehgoetz, M. (2013) The contribution of optic flow to freezing of gait in left- and -right PD: Different mechanisms for a common phenomenon? *Parkinsonism & related Disorders*, 19, 1046-1048.

- 28.- Spicer, K. (1998) Neuropsychological performance in lateralized parkinsonism *Arch Neurol*, 45, 429-432.
- 29.- Cubo, E. (2010) Motor laterality Asymmetry and Nonmotor Symptoms in Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, 25 (1), 70-75.
30. Postuma, R. Poewe, W. Litvan, I. Lewis, S. Lang, A. y Halliday, G. (2018) Validation of the MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 33 (10), 1601-8.
31. Lichter, D. Benedict, R. y Hershey, L. (2018) Importance of Balance-Gait Disorder as a Risk Factor for Cognitive Impairment, Dementia and Related Non-Motor Symptoms in Parkinson's Disease. *Journal of Parkinson's disease*, 8 (4), 539-52.
32. Espay, A. Fasano, A. van Nuenen, B. Payne, M. Snijders, A. y Bloem B. (2012) "On" state freezing of gait in Parkinson disease: a paradoxical levodopa-induced complication. *Neurology*, 78 (7), 454-7.
33. Bekkers, E. Dijkstra, B. Heremans, E. Verschueren, S. Bloem, B. y Nieuwboer, A. (2018) Balancing between the two: Are freezing of gait and postural instability in Parkinson's disease connected? *Neurosci Biobehav Rev*, 94, 113-25.
34. Witt, I. Ganjavi, H. y MacDonald, P. (2019) Relationship between Freezing of Gait and Anxiety in Parkinson's Disease Patients: A Systemic Literature Review. *Parkinsons Dis*, 6836082.
35. Banks, S. Bayram, E. Shan, G. LaBelle, D. y Bluett, B. (2019) Non-motor predictors of freezing of gait in Parkinson's disease. *Gait Posture*, 68, 311-6.
36. Shine, J. Matar, E. Ward, P. Frank, M. Moustafa, A. Pearson, M. Naismith, S. y Lewis, S. (2013) Freezing of gait in Parkinson's disease is associated with functional decoupling between the cognitive control network and the basal ganglia. *Brain*, 136, 3671-3681.
- 37.- Gjerstad, M. Wentzel-Larsen, T. Aarsland, D. y Larsen, J. (2007) Insomnia in Parkinson's disease: frequency and progression over time. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 78, 476-479.
- 38.- Macht, M. Kaussner, Y. Carsten, J. y Ellgring, H. (2007) Predictors of Freezing in Parkinson's Disease: A Survey of 6,620 Patients. *Movement Disorders*, 22 (7), 953-956.

Capítulo 9: Anexos

Tabla 1. *Características clínicas y demográficas de nuestra cohorte de pacientes con Enfermedad de Parkinson*

Variables	CDM Sí (n=86)	CDM No (n=220)	<i>p</i>
Edad, años. (DE)	67.44 (11.75)	64.45 (11.61)	0.046
Femenino, n (%)	40 (46.5)	95 (43.2)	0.598
Masculino, n (%)	46 (53.5)	125 (56.8)	0.598
Educación, años. (DE)	10.7 (5.39)	10.5 (5.28)	0.765
Edad al inicio síntomas de EP, años. (DE)	60.72 (13.41)	60.11 (11.73)	0.694
Duración de la Enfermedad, años. (DE)	8.41 (5.98)	6.02 (4.06)	.001
LEDD, mg. (DE)	860.99 (453.89)	694.72 (482.73)	.005
Lateralidad al inicio: Derecho, n (%)	44 (51.2)	115 (52.3)	0.959
Lateralidad al inicio: Izquierdo, n (%)	40 (46.5)	99 (45)	0.959
Lateralidad al inicio: Bilateral, n (%)	2 (2.3)	6 (2.7)	0.959
PIGD, n (%)	76 (88.4)	84 (38.2)	0.001
Predominio Tremorígeno, n (%)	5 (5.8)	106 (48.2)	0.001
Intermedio, n (%)	5 (5.8)	30 (13.6)	0.001
MDS-UPDRS I, puntaje (DE)	9.17 (6.91)	7.73 (5.87)	.067
MDS-UPDRS II, puntaje (DE)	9.59 (8.87)	3.65 (2.28)	.000
MDS-UPDRS III, puntaje (DE)	43.29 (18.48)	33.04 (13.39)	.000
MDS-UPDRS IV, puntaje (DE)	4.07 (4.80)	2.21 (3.54)	.001
MDS-UPDRS Total, puntaje (DE)	66.13 (28.19)	46.63 (17.55)	.000
Uso de Levodopa, n (%)	79 (91.9)	177 (80.5)	0.015
Uso de Agonista Dopaminérgico, n (%)	52 (60.5)	107 (48.6)	0.063
Uso de Pramipexol, n (%)	40 (76.9)	102 (95.3)	.0001
Uso de Rotigotina, n (%)	12 (23.1)	5 (4.7)	.0001
Uso de Inhibidor de la COMT, n (%)	6 (7.0)	3 (1.4)	.009
Uso de Inhibidor de la MAOB, n (%)	15 (17.4)	28 (12.7)	.286
Rasagilina, n (%)	11 (73.3)	18 (64.3)	.546
Selegilina, n (%)	4 (26.7)	10 (35.7)	.546

EP: Enfermedad de Parkinson, CDM: Congelamiento de la Marcha, MDS-UPDRS: *Movement Disorders Society – Unified Parkinson’s Disease Rating Scale*, LEDD: Dosis Diaria Equivalente de Levodopa, PIGD: Inestabilidad Postural con alteración de la marcha, COMT: catecol-O-metiltransferasa, MAOB: monoamina oxidasa tipo B.

Tabla 2. *Asociación de síntomas no motores con congelamientos de la marcha (CDM) en cohorte de Enfermedad de Parkinson (EP)*

Variables	CDM Sí (n=86)	CDM No (n=220)	<i>p</i>
Deterioro cognitivo, n (%)	39 (45.3)	95 (43.2)	0.731
Alucinaciones, n (%)	22 (25.6)	33 (15.0)	0.030
Depresión, n (%)	56 (65.1)	121 (55.0)	.107
Ansiedad, n (%)	38 (44.2)	85 (38.6)	0.373
Apatía, n (%)	24 (27.9)	29 (13.2)	.004
DDS, n (%)	4 (4.7)	13 (5.9)	0.666
Alteraciones del Sueño, n (%)	55 (64.0)	111 (50.5)	0.033
Somnolencia diurna, n (%)	39 (45.3)	111 (50.5)	0.422
Dolor, n (%)	44 (51.2)	107 (48.6)	0.691
Síntomas urinarios, n (%)	50 (58.1)	123 (55.9)	0.723
Estreñimiento, n (%)	47 (54.7)	114 (51.8)	0.655
Hipotensión ortostática, n (%)	22 (25.6)	56 (25.5)	0.982
Fatiga, n (%)	52 (60.5)	126 (57.3)	0.611
Salivación excesiva, n (%)	29 (33.7)	23 (10.5)	0.000
Distonía dolorosa en “off”, n (%)	18 (20.9)	21 (9.5)	0.007

DDS: Síndrome de Desregulación Dopaminérgica

Tabla 3. Modelo de regresión logística reportando asociación significativa con variables de congelamientos de la marcha (CDM)

	B	S.E.	Wald	β Coeficiente	95% IC	<i>p</i>
Constante	-5.69	.74	-	-	-	-
PIGD (<i>Inestabilidad Postural con alteración de la marcha</i>)	3.00	.52	33.24	20.10	7.25 to 55.76	<.001
Predominio tremorigeno	1.57	.70	5.02	4.81	1.22 to 19.03	.025
Duración de la enfermedad	.11	.04	9.16	1.12	1.04 to 1.20	.002
MDS-UPDRS parte III	.05	.01	22.26	1.06	1.03 to 1.08	<.001
Salivación excesiva	1.21	.42	8.48	3.35	1.48 to 7.54	.004
Deterioro cognitivo	-1.05	.36	8.44	.35	.17 to .71	.004

MDS-UPDRS: *Movement Disorders Society – Unified Parkinson’s Disease Rating Scale.*

biológicos. 2016.

- ⤴ Publicación en Capítulo: “Hepatotoxicidad por fármacos y el papel de los hepatoprotectores”. Libro: Gastroenterología de Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Permanyer.
- ⤴ Publicación de Caso: Pseudomiasis intestinal por Calliphoridae en un paciente con absceso periesplénico y perforación intestinal.
- ⤴ Publicación de Caso Clínico: “Disfunción del piso pélvico en la adolescencia secundaria a endometriosis del tabique rectovaginal: reporte de caso”. Revista: *Clínica e Investigación en Ginecología y Obstetricia*
- ⤴ Publicación: Utilidad de la defeco-resonancia en el estudio de pacientes con estreñimiento crónico refractario a tratamiento médico convencional” Revista de Gastroenterología de México, 2016; 81(Suplemento 2): 80-81
- ⤴ Participación en Congreso Nacional del Colegio de Medicina Interna en 2016 en Cancún, Quintana Roo; Congreso Nacional del Colegio de Coloproctología y Sociedad de Cirujanos de Colon y Recto en Mazatlán, Sinaloa, 2016. Participación en la Semana Nacional de Gastroenterología en Mazatlán, Sinaloa, 2017. Participación en Congreso Nacional de la Asociación Mexicana de Neurología 2018, 2019.
- ⤴ Organizador del Congreso XXIV de la Escuela de Medicina “Shock-Trauma: Minutos- Decisiones- Vidas” (Auditorio Luis Elizondo, 2008)
- ⤴ Rotación en Hospital San José y Zambrano Hellion– Tecnológico de Monterrey en Medicina Interna, Pediatría, Ginecología / Obstetricia, Cirugía, Reumatología, Otorrinolaringología, Geriatria, Neurología, Neurocirugía.
- ⤴ Rotación en Hospital Clínico San Carlos de Madrid – De Medicina Interna & Gastroenterología; Rotación en Hospital CIMA (Chihuahua) en Imagenología, Urgencias y Traumatología / Ortopedia

Habilidades Técnicas:

- ⤴ Manejo de Sistemas de Información y Software
- ⤴ Idiomas: Inglés Fluido (TOEFL de 617), y Japonés Básico

Monterrey, N.L. a 04 de noviembre de 2020