

Consenso de la Asociación Colombiana de Neurología sobre enfermedad de Parkinson

Introducción, epidemiología y diagnóstico de la enfermedad de Parkinson

Introduction, epidemiology and diagnosis of Parkinson's disease

Juan Sebastián Saavedra Moreno (1), Paula Andrea Millán (2), Omar Fredy Buriticá Henao (3)

RESUMEN

La enfermedad de Parkinson es un trastorno neurodegenerativo que tiene múltiples manifestaciones motoras y no motoras. El proceso patológico inicia años o décadas antes del debut de los síntomas no motores, tiempo en el que se desarrollan otros síntomas que muy frecuentemente preceden el inicio clínico. Si bien se ha avanzado mucho en el conocimiento sobre la patogénesis y en el reconocimiento de las numerosas manifestaciones no motoras, el diagnóstico se sigue centrando en el síndrome motor o parkinsonismo. En este capítulo se muestra una actualización sobre datos recientes relacionados con el incremento en la prevalencia mundial de la enfermedad, así como el diagnóstico basado en los nuevos criterios definidos por la Sociedad Internacional de Trastornos del Movimiento en 2015, que se basan en los criterios centrales pero tienen en cuenta banderas rojas para la posible existencia de otros parkinsonismos, criterios de exclusión absoluta y criterios de soporte, éstos últimos reconociendo la utilidad de los síntomas no motores y de algunas ayudas paraclínicas para soportar el diagnóstico in vivo.

PALABRAS CLAVE: Enfermedad de Parkinson, Consenso, Neurodegeneración, Prevalencia, Epidemiología, Diagnóstico (DeCS).

SUMMARY

Parkinson's disease is a neurodegenerative disorder that has multiple motor and non-motor manifestations. The pathological process begins years or decades before the onset of non-motor symptoms, at which time other symptoms develop that frequently precede clinical debut. Although much progress has been made in the knowledge of pathogenesis and in the recognition of the numerous non-motor manifestations, the diagnosis is still focused on motor syndrome or parkinsonism. This chapter shows an update on recent data related to the increase in the global prevalence of the disease, as well as the diagnosis based on the new criteria defined by the Movement Disorders Society in 2015, which focus on the central criteria but defined red flags for the possible existence of other parkinsonisms, absolute exclusion criteria and support criteria, the latter recognizing the utility of non-motor symptoms and some paraclinical aids to support in vivo diagnosis.

KEYWORDS: Parkinson's disease, Consensus, Neurodegeneration, Prevalence, Epidemiology, Diagnosis (MeSH).

- (1) Neurólogo, Unidad de Trastornos del Movimiento y Neurocirugía Funcional. Hospital Universitario San Vicente Fundación. Docente, Sección de Neurología, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia
- (2) Neuróloga, especialista en Parkinson y trastornos del movimiento. Instituto Neurológico de Colombia, Medellín. Unidad de Trastornos del movimiento, Clínica Las Américas. Profesora residentes de neurología Universidad de Antioquia y Universidad CES. Medellín.
- (3) Neurólogo, especialista en enfermedad de Parkinson y Trastornos del Movimiento. Universidad de Antioquia, Instituto Neurológico de Colombia, Medellín, Colombia.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Parkinson (EP) es un desorden neurodegenerativo frecuente y complejo caracterizado por la presencia de síntomas motores y no motores, relacionados con el daño de múltiples estructuras del sistema nervioso central y periférico. La primera descripción detallada como una entidad nosológica definida data de 1817 y fue realizada por el médico londinense James Parkinson en un grupo de seis pacientes, quien la denominó “parálisis agitante” (1,2) y sería refinada más adelante por Jean Martin Charcot, quien acuñó el epónimo de enfermedad de Parkinson. Desde la descripción original, hace más de doscientos años, se mantienen vigentes los aspectos principales relacionados con las manifestaciones motoras de la enfermedad; no obstante, el conocimiento acerca de la patología, la patogénesis, la epidemiología, la genética y el tratamiento ha avanzado enormemente.

DEFINICIÓN

La EP idiopática es una condición neurodegenerativa, caracterizada clínicamente por la presencia de un fenotipo motor “típico” (parkinsonismo), con respuesta sostenida y consistente a la levodopa, además de síntomas no motores que muchas veces están presentes años o décadas antes que el fenotipo motor (1). El inicio de los síntomas motores es usualmente asimétrico y dicha asimetría se mantiene a lo largo de la evolución de la enfermedad. Los síntomas no motores incluyen trastornos del sueño (fragmentación, somnolencia diurna y trastorno del comportamiento del sueño de movimientos oculares rápidos o TC-MOR), síntomas cognitivos (disfunción ejecutiva, déficit en evocación, demencia y alucinaciones), trastornos del ánimo, disfunción autonómica (hipotensión ortostática, disfunción urogenital, estreñimiento e hiperhidrosis), así como trastornos sensorio-perceptivos (el más prominente es la hiposmia) y dolor (3).

Histopatológicamente, las características principales de la enfermedad son pérdida neuronal moderada a grave en la sustancia nigra pars compacta (SNpc) y presencia en la mayoría de los casos de depósitos de alfa-sinucleína en forma de cuerpos de Lewy y neuritas de Lewy. Desde el punto de vista patológico, también se ven afectadas otras áreas del sistema nervioso y varios sistemas de neurotransmisores, lo que explica muchos de los síntomas no motores de la enfermedad (1).

EPIDEMIOLOGÍA

Se trata de la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente después de la enfermedad de Alzheimer. En el año 2016 se estimó que 6,1 millones de personas en el mundo sufrían la enfermedad, lo que representó un aumento

de más del doble en comparación con la cifra de 1990 (2,5 millones). En el 2040 se estima que habrá alrededor de 17 millones de afectados. Esto hace que la enfermedad de Parkinson sea de todas las enfermedades neurológicas, la de más rápido crecimiento a nivel mundial según el estudio de carga global de la enfermedad (3). Este aumento puede explicarse por diversos factores, incluyendo el envejecimiento de la población, la exposición a factores de riesgo ambientales (como ciertos tóxicos y la disminución a escala global del tabaquismo) y mejoras en el diagnóstico y reporte de casos de la enfermedad, además de aumento de la supervivencia de los pacientes debido a la disponibilidad de tratamientos efectivos (4).

La edad es el factor de riesgo más consistentemente asociado con la EP. Existe un pico de prevalencia entre los 85 y los 89 años (1,7% en hombres y 1,2% en mujeres) y una disminución a partir de esta edad. Es más frecuente en hombres, con una relación hombre:mujer de 1,4 (4). La tasa de prevalencia estandarizada por edad en Colombia se estimó recientemente entre 60 y 70 por 100.000 habitantes (lo que en el 2016 representaría 25.930 pacientes) en un estudio que utilizó modelos estadísticos (5). Sin embargo, en el estudio poblacional Epineuro, realizado mediante encuestas en dos fases, puerta a puerta, entre 1995 y 1996, se encontró una prevalencia de 470 por 100.000 habitantes (6); por otro lado, la prevalencia hallada en Antioquia en un estudio realizado en el 2003 utilizando el método de captura-recaptura fue de 30,7 por 100.000 (176,4 por 100.000 en mayores de 50 años) (7).

Un metaanálisis reciente incluyó 47 estudios puerta a puerta y basados en la población por muestreo aleatorio sobre prevalencia de EP (5). Se encontró una prevalencia general de 315 por 100.000 y un aumento de la prevalencia ajustada a la edad, así: 41 por 100.000 en individuos de 40 a 49 años; 107 por 100.000 de 50 a 59 años; 428 por 100.000 de 60 a 69 años; 1087 por 100.000 de 70 a 79 años; 1903 por 100.000 en mayores de 80 años. La incidencia varía entre 10 y 18 por 100.000 persona-año en diferentes localizaciones geográficas.

El riesgo de la enfermedad parece estar determinado por interacciones complejas entre factores del individuo (como la edad y la presencia de ciertos polimorfismos genéticos o mutaciones) y factores del ambiente. En cuanto a los factores de riesgo genéticos, el que cuenta con evidencia más robusta es la presencia de mutaciones en el gen GBA (que codifica para la enzima lisosomal beta-glucocerebrosidasa). Otros genes identificados están relacionados con las formas monogénicas de la enfermedad (como LRRK-2 y SNCA). Un metaanálisis reciente que abarcó más de 13.000 pacientes con enfermedad de Parkinson encontró asociación entre 24 locus y modificación del riesgo de la enfermedad (8).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La enfermedad de Parkinson es una entidad compleja que abarca diversas manifestaciones relacionadas con el compromiso de múltiples sistemas de neurotransmisores. A pesar de los avances hechos en la comprensión de la patogénesis y la fisiopatología de la enfermedad, además de la identificación de una fase premotora en la que hacen aparición síntomas como el estreñimiento, la depresión y el TC-MOR, el diagnóstico sigue estando centrado en el síndrome parkinsoniano y hasta la actualidad no es posible hacerlo antes la aparición de los síntomas motores.

El síndrome parkinsoniano se caracteriza por la presencia de bradicinesia (definida como la lentitud para el inicio del movimiento, que se acompaña de una disminución progresiva de la amplitud y velocidad de las acciones repetitivas) y al menos otra manifestación motora entre rigidez y temblor de reposo con una frecuencia entre 4 y 6 Hz (9,10).

Una vez aparecen los síntomas motores, ya existe una pérdida de neuronas dopaminérgicas de la SNpc de entre 50 y 80%. El modelo de progresión patológica de la enfermedad propuesto por Braak y colaboradores señala que el proceso neurodegenerativo entra al sistema nervioso central a través de las terminaciones nerviosas del bulbo olfatorio o del sistema nervioso entérico. Posteriormente, compromete estructuras caudales como el núcleo motor dorsal del nervio vago y se propaga en sentido rostral para finalmente comprometer la corteza cerebral (9).

La fase prodrómica de la enfermedad, que ocurre en una fracción de los pacientes, está caracterizada por la presencia de depresión, estreñimiento, trastornos del olfato (hiposmia) y del sueño (TC-MOR). Una vez se hacen manifiestos los síntomas motores y se llega al diagnóstico, hay una respuesta sustancial y consistente a la levodopa que dura en promedio entre tres y cinco años antes de la aparición de complicaciones motoras relacionadas con el tratamiento, dentro de las que se encuentran las fluctuaciones motoras y las discinesias (11,12).

DIAGNÓSTICO

Los avances en el conocimiento de la fisiopatología y el reconocimiento de los síntomas no motores han hecho que en los últimos años se haya cambiado la concepción acerca de la definición de la enfermedad (13). Por esta razón, en el 2013 se creó un grupo de trabajo dentro de la Sociedad Internacional de Trastornos del Movimiento (MDS, por sus siglas en inglés) para desarrollar nuevos criterios diagnósticos a la luz del nuevo conocimiento. En el 2015 se publicaron dichos criterios, los cuales siguen centrando el diagnóstico en el síndrome motor, pero incorporan síntomas no motores, así como ayudas diagnósticas

que tengan demostrada especificidad para el diagnóstico diferencial entre enfermedad de Parkinson y otras causas de parkinsonismo. Asimismo, tienen en cuenta que la precisión diagnóstica en manos de expertos en trastornos del movimiento (que es el estándar de referencia) oscila entre el 75 y el 95% y que existen dos fuentes principales de errores diagnósticos: por un lado, la falta de reconocimiento de otros parkinsonismos neurodegenerativos, especialmente en fases iniciales (como la parálisis supranuclear progresiva, la atrofia de múltiples sistemas y el síndrome corticobasal), y la asignación del diagnóstico de EP en ausencia de un verdadero proceso neurodegenerativo (como el temblor esencial y el temblor distónico). Estos nuevos criterios también tienen niveles de certeza diagnóstica y dan instrucciones para la evaluación de las diferentes manifestaciones motoras y aunque están diseñados para ser utilizados en investigación, pretenden facilitar el proceso diagnóstico para médicos con menor experiencia en trastornos del movimiento tras un adecuado entrenamiento (14).

Recientemente se publicó un estudio de validación de los criterios MDS 2015 que encontró una precisión diagnóstica del 92%, sensibilidad del 94,5% y especificidad del 88,5% (comparados con el estándar de referencia que es el diagnóstico por un clínico con más de 10 años de experiencia en el diagnóstico de enfermedad de Parkinson) (15). A continuación, se amplía la descripción y la forma de utilización de los mencionados criterios:

CRITERIOS OFICIALES DE LA SOCIEDAD INTERNACIONAL DE PARKINSON Y TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO PARA EL DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON (14)

Los criterios nuevos enfatizan en:

A. El síndrome motor como característica central

La característica central es el síndrome motor por el cual la EP es clínicamente definida. Sin embargo, en muchos pacientes existen síntomas no motores y a menudo pueden dominar la presentación clínica. Muchas de estas manifestaciones han sido incorporadas ahora en los criterios diagnósticos.

Los criterios utilizan dos pasos para el diagnóstico:

1. Establecer la presencia de parkinsonismo, que es definido por bradicinesia en combinación con cualquiera de los dos siguientes: temblor en reposo o rigidez, o ambos.
2. Definir con los demás criterios si este parkinsonismo es atribuido a EP.

B. Estándar de referencia: el examen por un experto

Entre el 75 y el 95% de los pacientes diagnosticados con EP por expertos han sido confirmados por autopsia. El diagnóstico preciso varía considerablemente de acuerdo con la duración de la enfermedad, la edad, la experticia del médico y la evolución en el entendimiento de la enfermedad. Los criterios MDS 2015 fueron diseñados para minimizar los errores diagnósticos. *Hasta que no hayan disponibles marcadores diagnósticos validados, la opinión de expertos clínicos seguirá el estándar de referencia para el diagnóstico en vida.*

C. Niveles de certeza

Los criterios MDS 2015 incluyen distintos niveles de certeza diagnóstica. Estos son:

1. Enfermedad de Parkinson clínicamente establecida: la probabilidad de tener EP en los pacientes que cumplan estos criterios se espera que sea del 90%.
2. Enfermedad de Parkinson clínicamente probable: el objetivo de esta categoría es que al menos el 80% de los pacientes diagnosticados como probable EP tengan un diagnóstico correcto, equilibrando sensibilidad y especificidad.

D. Otras características claves

1. **Características negativas y positivas:** los criterios incluyen características negativas (exclusiones absolutas o banderas rojas) que están en contra de un diagnóstico de EP, y características positivas (criterios de soporte) que están a favor de dicho diagnóstico.
2. **Ponderación:** no todas las características son de igual importancia para el diagnóstico, por tanto, las características diagnósticas negativas se dividieron en exclusión absoluta (signos altamente específicos de un diagnóstico alternativo incompatible con cualquier nivel diagnóstico de EP) y banderas rojas (signos potenciales de patología alternativa con especificidad baja o incierta). Las banderas rojas excluyen un probable diagnóstico de EP solamente cuando no pueden ser contrarrestadas por los criterios de soporte.
3. **Interpretación de características:** algunos criterios de exclusión incluyen diferentes interpretaciones que pueden ser aplicadas a situaciones determinadas (por ejemplo, el paciente que toma quetiapina en dosis bajas para dormir podría no constituir verdaderamente un parkinsonismo inducido por drogas) o que tienen una explicación alternativa que actúa como un factor de confusión (por ejemplo, pérdida sensorial cortical después de un ataque cerebrovascular).
4. **Tiempo:** la precisión diagnóstica generalmente aumenta con el tiempo. Al inicio de la enfermedad, la respuesta al

tratamiento y la progresión pueden no ser muy evidentes y ciertas características clave de otras enfermedades neurodegenerativas podrían no haber aparecido aún. Asimismo, algunos hallazgos tienen diferentes implicaciones según el tiempo de evolución de la enfermedad. Si bien existen manifestaciones que son incompatibles con una EP temprana, estas pueden ser relativamente comunes en fases avanzadas (por ejemplo, inestabilidad postural o disfunción autonómica). Por tanto, muchos criterios individuales incluyen un componente de duración.

5. **Demencia:** los criterios no consideran la demencia como una característica que excluya EP. La excepción es la presencia de demencia frontotemporal, a pesar de que pueda ocurrir al inicio del parkinsonismo.
6. **Pruebas diagnósticas auxiliares:** en la actualidad, el diagnóstico de la EP es clínico y los criterios MDS 2015 fueron diseñados para ser aplicados sin necesidad de pruebas diagnósticas auxiliares. Sin embargo, en ciertos contextos, pueden realizarse algunas ayudas diagnósticas para resolver casos dudosos.

Los criterios MDS 2015 permiten incluir un test auxiliar confiable cuyos resultados pueden aplicarse como un criterio de soporte. Para cumplir estas características, un marcador debe haber sido evaluado y cumplir con una especificidad del 80% o mayor en el diagnóstico diferencial de parkinsonismo (comparado con el estándar de referencia clínico o patológico) en varios estudios. Hoy en día, la pérdida olfatoria demostrada por un test validado y la tomografía por emisión de fotón único (SPECT) con 123I-MIBG consiguen superar este umbral, pero otros podrían llegar a calificar, como la ecografía transcraneal.

A continuación, se explica paso a paso la aplicación de los criterios diagnósticos.

CRITERIOS PARA LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Criterios para parkinsonismo

El prerrequisito para aplicar los criterios MDS 2015 es el diagnóstico de parkinsonismo, el cual se basa en tres manifestaciones motoras cardinales: bradicinesia en combinación con temblor en reposo y/o rigidez. Estas características deben demostrarse claramente y no se deben atribuir a factores de confusión.

Definición de manifestaciones cardinales de parkinsonismo

Bradicinesia: se define como enlentecimiento del movimiento y decremento en la amplitud o velocidad, o bloqueos en la continuidad del movimiento.

Rigidez: es una resistencia al movimiento pasivo de extremidades con el paciente en una posición relajada, que puede ser en rueda dentada o tubo de plomo.

Temblo en reposo: de 4 a 6 Hz en la extremidad totalmente relajada, el cual se suprime durante la iniciación del movimiento. Puede observarse un temblor en reposo parkinsoniano en la mano con postura prolongada (temblor reemergente). Sin embargo, para que este criterio aplique debe demostrarse la presencia de temblor en reposo.

Aunque la inestabilidad postural es una característica del parkinsonismo, no hace parte de los criterios MDS 2015 para parkinsonismo causado por EP. A menudo ocurre en etapas tardías, pero su presencia temprana sugiere un diagnóstico alternativo.

Criterios diagnósticos para EP

Una vez se ha establecido que el paciente tiene parkinsonismo, se aplican los criterios MDS 2015 para determinar si este es secundario a EP.

El diagnóstico para EP clínicamente establecida requiere:

1. Ausencia de criterios de exclusión absolutos
2. Al menos dos criterios de soporte
3. No banderas rojas

El diagnóstico para EP clínicamente probable requiere:

1. Ausencia de criterios de exclusión absolutos
2. Presencia de banderas rojas contrarrestadas por criterios de soporte. Por ejemplo, si está presente una bandera roja, debe haber un criterio de soporte; si están presentes dos banderas rojas, son necesarios al menos dos criterios de soporte. Si hay más de dos banderas rojas, no se puede diagnosticar la EP clínicamente probable.

Criterios de soporte

1. Mejoría de síntomas clara y dramática con terapia dopaminérgica: para conseguir este criterio, durante el tratamiento inicial, los pacientes deben retornar a un nivel normal o cercano a lo normal de funcionalidad. Otros criterios válidos son:
 - a. Mejoría significativa con dosis mayores o empeoramiento significativo con dosis menores: esto puede documentarse objetivamente (se define como una mejoría mayor al 30% en la parte III de la Escala Unificada para EP (UPDRS, por sus siglas en inglés), o subjetivamente, con una clara historia de marcados cambios proporcionada por un paciente confiable o cuidador.
 - b. Fluctuaciones on/off inequívocas, incluyendo en algún momento deterioro de fin de dosis predecible.

Pruebas farmacológicas

Las pruebas farmacológicas con agentes dopaminérgicos consisten en la evaluación de los efectos clínicos de la facilitación rápida de la transmisión dopaminérgica central (16). Los dos fármacos empleados en este tipo de pruebas son la levodopa y la apomorfina. Se requiere una mejoría de al menos un 30% a nivel motor en la UPDRS para considerar una prueba como positiva. Una prueba negativa no excluye el diagnóstico de enfermedad de Parkinson, por lo que, en estos casos, se hace necesario dar tratamiento con levodopa por al menos tres meses, a una dosis mínima de 600 mg día, para evaluar si el paciente realmente responde o no a este medicamento. La positividad a estas pruebas no excluye la opción de otros parkinsonismos (sobre todo la atrofia multisistémica) que ocasionalmente pueden presentar una respuesta temporal a agentes dopaminérgicos.

2. Presencia de discinesias inducidas por levodopa
3. Temblor de reposo de una extremidad: esto es incluido por dos razones, es menos común en otras enfermedades y podría tener menor respuesta a la terapia.
4. Resultados positivos de al menos un test diagnóstico auxiliar: especificidad > 80%. Estas pruebas son:
 - Pérdida olfatoria medida por una prueba validada, en el rango claramente hipósomico o anósomico, ajustado por edad y sexo. No disponible en Colombia.
 - SPECT con ¹²³I- MIBG, claramente documentando denervación simpática cardíaca. Actualmente, no disponible en Colombia.
 - Ecografía transcraneal del parénquima cerebral: es una técnica no invasiva, cómoda para el paciente, fiable y reproducible en manos expertas, con amplia experiencia clínica y literatura científica que la respalda; requiere validación para cada población, en Colombia aún no está validada. Este marcador, sin ser exclusivo, se asocia fuertemente a la enfermedad de Parkinson (sensibilidad 88-90% y especificidad 84-93%), así como a sus manifestaciones premotoras y otros factores de riesgo asociados con esta patología (nivel de evidencia IA). Las guías internacionales recomiendan, con nivel de evidencia IA, la ecografía del parénquima cerebral para el diagnóstico de la enfermedad de Parkinson y su diagnóstico diferencial con otras entidades (temblor esencial, parkinsonismo vascular, parkinsonismos atípicos). En el caso de los parkinsonismos atípicos, existen anomalías específicas (hiperrecogencia del núcleo lenticular, dilatación del tercer ventrículo) que permiten un diagnóstico positivo de estos frente a la enfermedad de Parkinson (17-20).

Criterios de exclusión absoluta

En la tabla 1 se detallan los criterios de exclusión absoluta y el probable diagnóstico alternativo que sugiere cada uno de ellos.

Banderas rojas

En la tabla 2 se enumeran las banderas rojas para diagnósticos alternativos así como el diagnóstico que sugiere cada una de ellas. La presencia de tres o más banderas rojas excluye el diagnóstico de EP.

Aplicación de los criterios

1. ¿El paciente tiene parkinsonismo, según la definición de los criterios de MDS 2015?

Si la respuesta es “**NO**”: no es posible diagnosticar EP.

En caso afirmativo:

2. ¿Existen criterios de exclusión absolutos presentes?

Si la respuesta es “**SÍ**”, no se puede diagnosticar EP probable o clínicamente establecida

En caso negativo:

3. Número de banderas rojas presentes ____

4. Número de criterios de apoyo presentes ____

5. ¿Hay por lo menos dos criterios de apoyo y no hay banderas rojas (señales de alerta)?

Si la respuesta es “**SÍ**” el paciente cumple criterios para EP clínicamente establecida.

En caso negativo:

6. ¿Hay más de 2 banderas rojas?

Si la respuesta es “**SÍ**” la EP probable no puede ser diagnosticada.

En caso negativo:

7. ¿El número de banderas rojas es igual o menor que el número de criterios de apoyo?

En caso afirmativo, el paciente cumple con los criterios de EP probable.

Conflicto de interés

Ninguno de los autores declara conflicto de interés para la escritura del presente artículo.

Tabla 1. Criterios de exclusión absoluta de enfermedad de Parkinson

Características	Diagnóstico alternativo probable
1. Anormalidades cerebelosas, tales como marcha cerebelosa, ataxia de la extremidad o anormalidades oculomotoras cerebelosas (p. ej., nistagmus evocado por la mirada sostenida, sacadas hiperométricas).	<ul style="list-style-type: none"> • Atrofia multisistémica, tipo cerebelosa • Ataxia espinocerebelosa • Parálisis supranuclear progresiva, tipo cerebelosa
2. Parálisis de la mirada de tipo supranuclear vertical hacia abajo, o enlentecimiento selectivo de las sacadas verticales hacia abajo.	<ul style="list-style-type: none"> • Parálisis supranuclear progresiva
3. Diagnóstico de probable demencia frontotemporal (FT), variante comportamental o afasia primaria progresiva (taupatía), dentro de los primeros cinco años de enfermedad. Otras formas de demencia no son un criterio de exclusión para la EP.	<ul style="list-style-type: none"> • Demencia frontotemporal
4. Características parkinsonianas restringidas a los miembros inferiores por más de tres años.	<ul style="list-style-type: none"> • Parkinsonismo vascular • Hidrocefalia de presión normal
5. Tratamiento con un bloqueador de receptor de dopamina o agente depletor de dopamina en una dosis y tiempo consistente con parkinsonismo inducido por drogas.	<ul style="list-style-type: none"> • Parkinsonismo por medicamentos

Tabla 1. Criterios de exclusión absoluta de enfermedad de Parkinson. Continuación.

Características	Diagnóstico alternativo probable
6. Ausencia de respuesta observable a altas dosis de levodopa a pesar de una severidad moderada de la enfermedad. Para conseguir este criterio, el paciente debe recibir una dosis de levodopa diaria de al menos ≥ 600 mg por mínimo tres meses. El parkinsonismo leve y el temblor pueden responder menos a la terapia; por tanto, debe tener al menos una severidad moderada (p. ej., UPDRS > 2 de una medición de rigidez o bradicinesia).	<ul style="list-style-type: none"> • Parkinsonismos atípicos • Parkinsonismos secundarios • Temblor esencial
7. Pérdida sensorial cortical inequívoca (p. ej., grafestesia, estereognosia con modalidad sensorial primaria intacta), clara apraxia ideomotora de la extremidad, o afasia progresiva.	<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome corticobasal • Lesión parietal contralateral (vascular, tumoral, etc.)
8. Neuroimagen funcional normal del sistema dopaminérgico presináptico. Este criterio no implica que se requiera la imagen funcional dopaminérgica para el diagnóstico. Si no se ha realizado imagen, este criterio no aplica.	<ul style="list-style-type: none"> • Parkinsonismo psicógeno • Temblor esencial • Parkinsonismo por medicamentos
9. La documentación de una condición alternativa que es conocida que produce parkinsonismo y plausiblemente conectado a los síntomas del paciente, o la evaluación de un médico experto, sobre la base de un diagnóstico completo, considera que un síndrome alternativo es más probable que EP.	<ul style="list-style-type: none"> • Etiología específica diversa

Tabla 2. Banderas rojas para diagnósticos alternativos a EP

Características	Diagnóstico alternativo probable
1. Rápida progresión de alteración de la marcha que requiere uso regular de silla de ruedas dentro de cinco años del inicio.	<ul style="list-style-type: none"> • Atrofia multisistémica • Parálisis supranuclear progresiva
2. Ausencia completa de progresión de síntomas o signos motores en cinco años o más, a menos que la estabilidad de la enfermedad se relacione con el tratamiento.	<ul style="list-style-type: none"> • Temblor esencial • Secuelas parkinsonianas de lesión cerebral (vascular, inflamatoria, infecciosa)
3. Disfunción bulbar temprana. Disfonía, disartria o disfagia severas dentro de los primeros cinco años de enfermedad.	<ul style="list-style-type: none"> • Atrofia multisistémica
4. Disfunción respiratoria/inspiratoria definida como estridor inspiratorio diurno o nocturno o respiraciones inspiratorias frecuentes.	<ul style="list-style-type: none"> • Atrofia multisistémica
5. Severa falla autonómica en los primeros cinco años de enfermedad. Esto puede incluir: a) hipotensión ortostática (descenso de al menos 30 mm Hg sistólica o 15 mm Hg diastólica luego de tres minutos de incorporarse, en ausencia de deshidratación, medicación u otras enfermedades que plausiblemente podrían explicar la disfunción autonómica); b) severa incontinencia o retención urinaria en los primeros cinco años de enfermedad. Exclusión de incontinencia urinaria de esfuerzo en mujeres y de enfermedad prostática en hombres, y debe estar asociado con disfunción eréctil.	<ul style="list-style-type: none"> • Atrofia multisistémica
6. Caídas recurrentes (>1 /año) causadas por inestabilidad dentro de los tres años de inicio de la enfermedad.	<ul style="list-style-type: none"> • Parálisis supranuclear progresiva

Tabla 2. Banderas rojas para diagnósticos alternativos a EP. Continuación.

Características	Diagnóstico alternativo probable
7. La presencia de anterocolis desproporcionada (naturaleza distónica) o contractura de la mano o el pie dentro de los primeros diez años.	<ul style="list-style-type: none"> • Atrofia multisistémica • Síndrome corticobasal
8. Ausencia de cualquiera de las características no motoras comunes, a pesar de cinco años de enfermedad. Disfunción del sueño: insomnio de mantenimiento, somnolencia diurna excesiva, síntomas de trastorno del comportamiento del sueño de movimientos oculares rápidos. Disfunción autonómica: constipación, urgencia urinaria diaria (p. ej., no simplemente nocturia), ortostatismo sintomático. Hiposmia. Alteración psiquiátrica: depresión, ansiedad o alucinaciones.	<ul style="list-style-type: none"> • Temblor esencial
9. Signos piramidales, no explicables por otra causa, definidos como debilidad piramidal o clara hiperreflexia patológica (excluyendo leve asimetría de los reflejos en la extremidad más afectada y respuesta plantar extensora aislada).	<ul style="list-style-type: none"> • Atrofia multisistémica • Síndrome corticobasal • Parkinsonismo vascular • Hidrocefalia
10. Parkinsonismo simétrico bilateral a lo largo del curso de la enfermedad. El paciente o cuidador informa síntomas bilaterales desde el inicio, sin predominio de un lado, y no hay una predominancia de un lado en el examen objetivo.	<ul style="list-style-type: none"> • Parkinsonismos atípicos • Parkinsonismo vascular • Hidrocefalia

REFERENCIAS

- Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. *Lancet*. 2015;386(1):896-912. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61393-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61393-3)
- Parkinson J. An Essay on the Shaking Palsy [versión e-book]. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1817;14(2):223-36. Disponible en: <http://www.gutenberg.org/files/23777/23777-h/23777-h.htm>
- Poewe W, Seppi K, Tanner C, Halliday G, Brundin P, Volkman J, et al. Parkinson disease. *Nat Rev Neurol*. 2017;3(6):1-21.
- Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, Steeves TDL. The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*. 2014;29(13):1583-90. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24976103>
- Dorsey ER, Elbaz A, Nichols E, Abd-Allah F, Abdelalim A, Adusar JC, et al. Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2018;17(11):939-53.
- Pradilla G, Vesga B, León-Sarmiento F. Estudio neuroepidemiológico nacional (Epineuro) colombiano. *Pan Am J Public Heal*. 2003;14(2):104-11.
- Sánchez JL, Buriticá O, Pineda D, Uribe CS, Palacio LG. Prevalence of Parkinson's disease and Parkinsonism in a Colombian population using the capture-recapture method. *Int J Neurosci*. 2004;114(2):175-82.
- Nalls MA, Pankratz N, Lill CM, Do CB, Hernandez DG, Saad M, et al. Large-scale meta-analysis of genome-wide association data identifies six new risk loci for Parkinson's disease. *Nat Genet*. 2014;46(9):989-93. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/ng.3043>.
- Lees A, Hardy J, Revesz T. Parkinson's disease. *Lancet*. 2009;373:2055-66. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60492-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60492-X).
- Lees A. Parkinson's disease. *Neurol Pract*. 2010;10:240-6.
- Kulisevsky J, Luquin MR, Arbelo JM, Burguera JA, Carrillo F, Castro A, et al. Advanced Parkinson's disease: Clinical characteristics and treatment (part 1). *Neurol (English Ed)*. 2013;28(8):503-21. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2173580813001120>
- Luquin MR, Kulisevsky J, Martínez-Martin P, Mir P, Tolosa E. Consensus on the definition of advanced Parkinson's disease: a neurologists-based delphi study (CEPA study). *Hindawi Park Dis*. 2017;(9):1-8. doi: <https://doi.org/10.1155/2017/4047392>.
- Berg D, Postuma RB, Bloem B, Chan P, Dubois B, Gasser T, et al. Time to redefine PD? Introductory statement of the MDS Task Force on the definition of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2014;29(4):454-62.
- Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015;30(12):1591-601.
- Postuma RB, Poewe W, Litvan I, Lewis S, Lang AE, Halliday G, et al. Validation of the MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2018;33(10):1601-8.
- Arbelo González J, coordinador. Guía oficial de práctica clínica en la enfermedad de Parkinson. 4ª ed. Madrid: Sociedad Española

- de Neurología; 2016.
17. Walter U, Dressler D, Probst T, Wolters A, Abu-Mugheisib M, Wittstock M, Benecke R. Transcranial brain sonography findings in discriminating between parkinsonism and idiopathic Parkinson disease. *Arch Neurol* 2007; 64(11):1635-40.
 18. Okawa M, Miwa H, Kajimoto Y, Hama K, Morita S, Nakanishi I, Kondo T. Transcranial sonography of the substantia nigra in Japanese patients with Parkinson's disease or atypical parkinsonism: clinical potential and limitations. *Intern Med.* 2007;46(18):1527-31.
 19. Tsai CF, Wu RM, Huang YW, Chen LL, Yip PK, Jeng JS. Transcranial color-coded sonography helps differentiation between idiopathic Parkinson's disease and vascular parkinsonism. *J Neurol* 2007;254(4):501-7.
 20. Fujita H, Suzuki K, Numao A, Watanabe Y, Uchiyama T, Miyamoto T, Miyamoto M, Hirata K. Usefulness of cardiac MIBG scintigraphy, olfactory testing and substantia nigra hyperechogenicity as additional diagnostic markers for distinguishing between Parkinson's disease and atypical parkinsonian syndromes. *PLoS One.* 2016;11(11):e0165869.