

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
FACULTAD DE MEDICINA**

**HOSPITAL UNIVERSITARIO
“DR. JOSÉ ELEUTERIO GONZÁLEZ”**



**“PERFIL CLÍNICO Y DE VASORREACTIVIDAD CEREBRAL EN
ENFERMEDAD DE PARKINSON DE ACUERDO AL GÉNERO.”**

POR

DRA. MARIANA AURORA CANSINO TORRES

**COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE
SUBESPECIALISTA EN NEUROLOGÍA**

MONTERREY, MEXICO

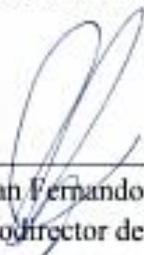
NOVIEMBRE, 2024

“PERFIL CLÍNICO Y DE VASORREACTIVIDAD CEREBRAL EN ENFERMEDAD DE
PARKINSON DE ACUERDO AL GÉNERO.”

Aprobación de la tesis:



Dra. en C. Ingrid Eloisa Estrada Bellmann
Director de Tesis



Dr. Med. Juan Fernando Góngora Rivera
Cofactor de Tesis



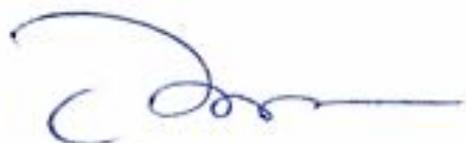
Dra. en C. Ingrid Eloisa Estrada Bellmann
Coordinador de Enseñanza del Servicio de Neurología



Dr. Med. Juan Fernando Góngora Rivera
Coordinador de Investigación del Servicio de Neurología



Dra. Beatriz Eugenia Chávez Luevanos
Jefe del Servicio de Neurología



Dr. Med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado

DEDICATORIA

A Dios.

“Reconócelo en todos tus caminos, y él enderezará tus veredas”.

Proverbios 3:5-6

A mis padres.

Mi luz y esperanza, mi fuerza.

A mis hermanitas Martha, Marisol, Maribel y Marina,
mi ejemplo a seguir.

Al amor de mi vida, Raúl Q.

“Te quiero como se quiere a ciertos amores, a la antigua, con el alma y sin mirar
atrás.”

Mario Benedetti.

AGRADECIMIENTOS

De manera especial quisiera expresar mi más profundo agradecimiento a mi directora de tesis, la Dra. Ingrid Estrada, cuya experiencia, entusiasmo y disposición a lo largo de estos tres años contribuyeron a mi gusto por la investigación y reforzaron mi pasión por la neurología.

A mi alma mater, la Universidad Autónoma de Nuevo León, por abrirme las puertas y brindarme la oportunidad de continuar con mi formación profesional. Agradezco especialmente a la Dra. Beatriz Chávez, jefa de departamento de neurología, por su constante apoyo y fe en cada uno de nosotros. A mis maestros, por su vocación y profesionalismo en el arte de la docencia.

A mi familia. A mis padres, por encaminarme en esta travesía llamada vida con inmenso amor, paciencia y dedicación. Gracias por ampliar mis horizontes alimentando mis virtudes y fomentando el autorreconocimiento de mis desatinos. Gracias por confiar en mí.

A mis hermanitas Martha, Marisol, Maribel y Marina, mis eternas cómplices y amigas. Gracias por estar a mi lado en cada paso que doy siempre alentándome a ser mejor. En especial a Marina, presente en cada desvelo, quien me enseñó el valor del “compromiso” y con quien inicié un nuevo hogar en Monterrey.

A mi compañero de vida, Raúl Q. Gracias por tomar mi mano y emprender esta aventura juntos. Por impulsarme a cumplir mis sueños y celebrar cada uno de mis logros. Gracias por ser mi fuente de apoyo, mi inspiración. Te amo infinitamente.

A mis colegas y amigos, Daniela, Alberto, Javier, Luis Daniel, Claudia, Vero y Esteban por las risas, los regaños y los abrazos compartidos.

A mis pacientes, por todas las enseñanzas que nos otorgan sin saber el impacto que generan.

TABLA DE CONTENIDOS

CAPÍTULO I	1
RESUMEN	1
CAPÍTULO II	3
ANTECEDENTES	3
2.1 ENFERMEDAD DE PARKINSON	3
2.2 FISIOPATOLOGÍA	4
2.3 DIAGNÓSTICO	5
2.3.1 ENFERMEDAD DE PARKINSON PRECLÍNICA Y PRODRÓMICA	6
2.3.1.1 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS	6
2.3.2 ENFERMEDAD DE PARKINSON CLÍNICA.....	7
2.3.2.1 DIAGNOSTICO DE SÍNDROME PARKINSONIANO.....	7
2.3.2.2 CRITERIOS DE APOYO	8
2.3.2.3 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN ABSOLUTA.....	8
2.3.2.4 BANDERAS ROJAS.....	8
2.3.3 NEUROIMAGEN.....	9
2.4 PERFIL CLÍNICO	9
2.4.1 SÍNTOMAS NO MOTORES	9
2.4.2 SÍNTOMAS MOTORES.....	14
2.5 VASORREACTIVIDAD EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON	14
CAPÍTULO III	17
JUSTIFICACIÓN	17
CAPÍTULO IV	18
OBJETIVOS E HIPÓTESIS	18
4.1 OBJETIVOS PRIMARIO Y SECUNDARIO	18
4.2 HIPÓTESIS DE TRABAJO E HIPÓTESIS NULA	18
CAPÍTULO V	19
MATERIALES Y MÉTODOS	19
5.1 DISEÑO DEL ESTUDIO	19
5.2 POBLACIÓN.....	19
5.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN DE SUJETOS	19
5.4 VARIABLES CLÍNICAS Y DEMOGRÁFICAS	19

5.5 PROTOCOLO	20
5.8 TAMAÑO DE MUESTRA	21
5.9 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	21
5.10 MECANISMOS DE CONFIDENCIALIDAD Y ASPECTOS ÉTICOS	22
CAPÍTULO VI	23
RESULTADOS	23
6.1 CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS DE LA POBLACIÓN	23
6.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS PSICOPATOLÓGICAS DE ACUERDO AL GÉNERO	25
6.3 SÍNTOMAS NO MOTORES Y SU ASOCIACIÓN CON VRC	27
CAPÍTULO VII.....	30
DISCUSIÓN	30
7.1 ANÁLISIS	30
7.2 LIMITACIÓN DEL ESTUDIO	58
CAPÍTULO VIII	33
CONCLUSIÓN.....	33
BIBLIOGRAFÍA	34
APÉNDICE.....	41
RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO	48

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Características sociodemográficas y clínicas de la población	23
Tabla 2. Escalas clínicas y vasorreactividad cerebral de la población en estudio.....	24
Tabla 3. Tabla comparativa de características psicopatológicas acorde al género	26
Tabla 4. Tabla de VRC sistólica vs síntomas neuropsiquiátricos y cognitivos	28

GLOSARIO

ACM: Arteria cerebral media

CO₂: Dióxido de carbono

DE: Desviación estándar

DTC: Doppler Transcraneal

EP: Enfermedad de Parkinson

GPI: Globo pálido interno

GPe: Globo pálido externo

H&Y: Escala de Estadio Hoehn y Yahr

MDS-UPDRS: Escala de Evaluación Unificada de la Enfermedad de Parkinson

Me: Mediana

MOCA: Escala Montreal Cognitive Assessment

MRI: Resonancia Magnética

n: frecuencia/número de sujetos

NST: Núcleo subtalámico

NMSS: Escala de Síntomas no Motores en Enfermedad de Parkinson

PDQ-8: Cuestionario de la enfermedad de Parkinson versión reducida

RIC: Rango Intercuartil

RR: Riesgo Relativo

SNpc: Sustancia nigra pars compacta

VRC: Vasorreactividad cerebral

\bar{x} : Media

CAPITULO I.

RESUMEN.

Introducción. La Enfermedad de Parkinson (EP) es la segunda enfermedad neurodegenerativa más común a nivel mundial. Tanto la incidencia como la prevalencia de EP son 1.5 – 2 veces mayores en hombres que en mujeres. Existen factores de riesgo, como envejecimiento, carga genética, exposición a pesticidas, estado inmunológico y el rol del sexo biológico. Recientemente, la vasorreactividad cerebral (VRC) se ha asociado al fenotipo rígido-acinético, dosis más altas de levodopa y mayor puntaje en la escala Hoehn y Yahr. Algunos estudios han reportado la VRC disfuncional en pacientes con EP sin encontrar relación con la edad, género, duración de la enfermedad, uso de levodopa o severidad. Al día de hoy, se desconoce si existe diferencia de VRC de acuerdo al género en pacientes con EP y su correlación con escalas de evaluación clínica.

Material y métodos. Estudio clínico transversal analítico. Se incluyó 51 pacientes >18 años de la consulta externa de Neurología de la Clínica de Trastornos del Movimiento del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” con diagnóstico de EP acorde a Criterios de enfermedad de Parkinson de la Movement Disorder Society (MDS) 2015 que aceptaran participar y firmaran consentimiento informado, se recaban posteriormente datos sociodemográficos, se realiza evaluación clínica de escalas motoras y no motoras, además de realizar Doppler transcraneal (DTC) para el cálculo de VRC. El objetivo primario fue describir el perfil clínico y VRC en pacientes con EP de acuerdo al género.

Resultados. Se incluyeron un total de 51 pacientes con diagnóstico de EP, 62.7% (n=32) de sexo masculino, mediana de edad 66 años (RIC 57-69) para el total de la población, la mediana de edad de inicio de síntomas de 58 años (RIC 42-63) y de diagnóstico de EP de 57 años (RIC 44.5-62.25). Respecto a las escalas clínicas de valoración, la mediana del estadio H&Y fue de 2 (RIC 2-2.75) en la población, la mediana de puntaje de MDS-UPDRS de la población general fue de 58 (RIC 35-77). Respecto los síntomas no motores, el análisis de los ítems del SCL-90-R y VRC sistólica alterada reportó significancia estadística en la presencia de ideas paranoides

($p=0.042$), al realizar regresión logística se identificó una asociación estadísticamente significativa para la presencia de ideas paranoides con mayor probabilidad 5 veces mayor de presentar VRC alterada (OR=5.06, IC 95% 1.08-23.55, $p=0.039$). Al análisis de VRC sistólica alterada y valoración neurocognitiva el modelo identificó que el puntaje de MoCA se asoció significativamente con la vasorreactividad cerebral ($p=0.012$), con una asociación de MoCA anormal con 4.37 veces más probabilidades de presentar VRC alterada en comparación con un MoCA normal, sin embargo, no significativo (OR=4.372, IC 95% 1.475, $p=0.060$).

Conclusiones. La posible influencia de la alteración de la VRC y su impacto en los síntomas motores, no motores y cognitivos sugiere la necesidad de evaluar el impacto conjunto de la fisiopatología vascular de la EP. El desarrollo de estrategias para el reconocimiento oportuno de estos síntomas acorde al sexo requiere un abordaje multidisciplinar y una exploración neuropsicológica detallada para proporcionar terapéutica dirigida a cada paciente.

CAPÍTULO II

ANTECEDENTES

2.1 ENFERMEDAD DE PARKINSON

La Enfermedad de Parkinson (EP) fue descrita en 1817 por James Parkinson en su ensayo titulado “An Essay on the Shaking Palsy” basándose en la observación de seis pacientes como una patología progresiva e incapacitante caracterizada por temblor en reposo, marcha festinante y una postura corporal flexionada. [1] Actualmente es considerada la segunda enfermedad neurodegenerativa más común a nivel mundial. Más de 6 millones de personas padecen esta enfermedad y se estima que para el año 2040 sean más de 12 millones de pacientes. [2] Se ha registrado un incremento exponencial en los índices de morbi-mortalidad probablemente como resultado del aumento de la esperanza de vida y un mayor conocimiento de la EP. [3]

La principal característica es la pérdida progresiva de neuronas dopaminérgicas en la sustancia nigra, así como la presencia de inclusiones citoplasmáticas de alfa sinucleína (cuerpos de Lewis). [4] Esta degeneración nigroestriatal es la causante de los síntomas primarios de la EP, manifestados como bradicinesia, rigidez, temblor en reposo y alteración de la marcha. Los síntomas no motores incluyen disautonomía, deterioro cognitivo, síntomas neuropsiquiátricos, alteración del sueño (principalmente insomnio y trastorno del sueño REM).

De acuerdo a un estudio publicado en 2020, [5] en México la incidencia anual de EP en el año 2018 fue de 10.8 casos por cada 100,000 habitantes observándose una relación directamente proporcional a la edad. Se observó una mayor concentración de población con EP en regiones del noroeste y occidente del país en una distribución conocida como “cinturón de Parkinson”.

La prevalencia de la EP, de acuerdo al Global Burden of Disease Study, es 1.4 veces mayor en hombres que en mujeres. La incidencia ha aumentado considerablemente en el sexo masculino, mientras que en el sexo femenino se mantiene estable. [6] El envejecimiento es el principal factor de riesgo para el desarrollo de EP, seguido por el sexo masculino, factores genéticos, exposición a tóxicos y factores ambientales. [7]

Se ha descrito que algunos factores de riesgo poseen un efecto diferente en la EP según el sexo del paciente, por ejemplo: el consumo de cafeína, el tabaquismo, la ingesta de alcohol y la exposición a pesticidas. [8]

En la mujer, se ha sugerido que los estrógenos confieren un factor protector contra la EP ya que se ha reportado una edad de inicio de la enfermedad mayor en el género femenino que en el masculino. Algunos estudios sugieren que el estrógeno posee efectos antioxidantes, inhibe la apoptosis y la agregación de fibrillas de alfa-sinucleína. Existe información contradictoria respecto a la terapia de reemplazo hormonal (TRH) combinado (estrógenos más progesterona), un estudio demostró que la exposición hormonal mayor a 5 años se asoció a un mayor riesgo de desarrollo de EP hasta en el 17% en comparación con mujeres postmenopáusicas sin TRH. [8]

2.2 FISIOPATOLOGÍA

La EP corresponde a una enfermedad neurodegenerativa multisistémica que involucra la pérdida de neuronas dopaminérgicas en el núcleo estriado y la afectación de sistemas no dopaminérgicos, tales como el sistema noradrenérgico (locus coeruleus), el sistema serotoninérgico (núcleos del rafe) y el sistema colinérgico (núcleo pedunculopontino y núcleo dorsal del vago). [9] Histopatológicamente, se caracteriza por los cuerpos de Lewy, los cuales son depósitos intracitoplasmáticos de proteína alfa sinucleína (α S), ubiquitina y proteína p62. [10]

Braak propone que este proceso comienza en el tracto olfatorio, los tejidos periféricos, como la mucosa entérica o la parte inferior de tallo cerebral, con un deterioro rostral de la enfermedad hacia la sustancia negra, mesencéfalo y áreas corticales. [11]

En la normalidad, el control del movimiento está proporcionado por un sistema dinámico constituido por una red de circuitos cortico-subcorticales en el cual los ganglios basales están íntimamente relacionados. El modelo clásico del circuito motor, inicia en las neuronas glutamatérgicas de la corteza motora precentral y proyecta a las neuronas gabérgicas espinosas medianas del estriado, estas últimas de acuerdo a sus núcleos de proyección, se dividen en dos grupos conformando una vía directa e indirecta. A su vez, la dopamina modula la actividad glutamérgica sobre las neuronas espinosas medianas del estriado. [12]

En la vía directa existe una estimulación glutamatérgica por las neuronas espinosas medianas del estriado al proyectarse sobre el globo pálido interno (GPi) y la sustancia nigra reticularis. Esta actividad aumenta la inhibición del GPi condicionando una excitación tálamo-cortical.

En la vía indirecta existe una inhibición del globo pálido externo (GPe) el cual, mediante el núcleo subtalámico (NST), aumenta la actividad del GPi y la inhibición sobre el tálamo motor y de la activación tálamo-cortical inhibiendo así el movimiento. [13, 14, 15]

En la EP, la inexistente actividad moduladora dopaminérgica en el estriado disminuye la inhibición de la vía indirecta, condicionando una disminución de la actividad del GPe, un aumento del NST, incrementando la actividad del GPi. [16, 17, 18, 19]

Este modelo clásico explica la bradicinesia en la EP, sin embargo, no explica la rigidez ni el temblor, [20] por lo que se ha propuesto un nuevo modelo que involucra una vía hiperdirecta. La vía hiperdirecta consiste en una proyección cortico-subtalámica en el cual las neuronas glutamatérgicas del NST son excitadas directamente por la corteza motora lo que activa el GPi y la sustancia negra, inhibiendo el tálamo. [21, 22, 23]

El temblor de reposo se asocia a una actividad rítmica y sincrónica con frecuencia entre 11 y 30 Hz (banda β) en el GPi, NST y el núcleo ventral intermedio del tálamo. Se ha descrito una asociación entre esta frecuencia específica y el estado de denervación dopaminérgica. Mientras que la amplitud de la actividad β anormal en el NST se ha relacionado con la rigidez y bradicinesia. [24, 25, 26]

2.3. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la EP es principalmente clínico y habitualmente es realizado una vez que se identifican los síntomas motores: temblor, rigidez y bradicinesia, y que se evidencia una respuesta favorable al tratamiento dopaminérgico. Los síntomas motores de la EP implican un decremento hasta de un 80% de la concentración de dopamina en el estriado con una pérdida de neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra *pars compacta* (SNpc) del 50-60%. [27] El inicio de estos síntomas motores es unilateral y asimétrico [28]. Fenotípicamente, se ha descrito en las mujeres predomina la EP de

tipo tremorígeno asociado a un deterioro motor menos severo y menor deterioro cognitivo, en comparación al sexo masculino en quienes predomina el fenotipo *PIGD* (inestabilidad postural con deterioro de marcha). [29]

2.3.1 Enfermedad de Parkinson Preclínica y Prodrómica

Es bien conocido que la EP cursa por una fase preclínica y una fase prodrómica en el cual el proceso de acumulación de α -sinucleína y el proceso neurodegenerativo ya está en marcha. En la fase preclínica los signos o síntomas de la EP están ausentes, mientras que en la fase prodrómica ya son detectables, principalmente los síntomas no motores. [7, 30, 31, 32]

2.3.1.1 Criterios Diagnósticos

De acuerdo a los criterios establecidos por la Movement Disorder Society (MDS), el diagnóstico de la EP prodrómica es mediante la estimación de probabilidad de riesgo de acuerdo a factores de riesgo y riesgo acumulativo para desarrollar EP, así como marcadores prodrómicos.

La prevalencia de la EP prodrómica es desconocida, por lo que se realiza una estimación de la prevalencia de acuerdo a la edad mediante la aplicación de ratios de probabilidad según un test en particular, distinguiendo así ratios de probabilidad positiva (aumentando la probabilidad de la EP) y ratios de probabilidad negativa (disminuye el riesgo de EP).

La estimación de probabilidad de EP prodrómica según la edad aumenta con la edad, iniciando con 0.4% de los 50 a 54 años de edad y llegando hasta un 4% a la edad de mayor o igual a 80 años de edad.

Los marcadores de riesgo son: sexo masculino, exposición a pesticidas, exposición a solventes, poco consumo de cafeína (menos de 3 cafés o igual o más de 6 tes a la semana), hábito tabáquico, carga genética, hipercogenicidad anormal de la sustancia negra.

Los marcadores prodrómicos de la EP se dividen a su vez en marcadores clínicos no motores y marcadores clínicos motores.

- Marcadores clínicos no motores:
 - Trastornos de conducta de sueño REM: se ha reportado una tasa de conversión de 75%. El estudio de elección es la polisomnografía.
 - Hiposmia/anosmia: se debe de objetivar con tests específicos. Hasta el momento la ratio de probabilidad reportada es de 4 si existe disfunción.
 - Estreñimiento: definido como uso de laxantes una vez a la semana o <1 deposición cada dos días. Ratio de probabilidad si existe estreñimiento es de 2.2.
 - Somnolencia diurna excesiva: ratio de probabilidad es de 2.2 cuando se encuentra presente en los pacientes.
 - Hipotensión sintomática: ratio de probabilidad es de 2.1 si se encuentra presente en los pacientes.
 - Disfunción eréctil: ratio de probabilidad en caso de disfunción es de 2.
 - Depresión: ratio de probabilidad en caso de estar presente en los pacientes es de 1.8.

- Marcadores clínicos motores: se reporta como una puntuación de la escala UPDRS >3 excluyendo el temblor de acción; o bien un puntaje UPDRS >6 excluyendo el temblor de acción y postural.

2.3.2 Enfermedad de Parkinson Clínica

Los criterios de Enfermedad de Parkinson de la MDS establecen dos niveles de certeza: EP probable y EP establecida clínicamente.

2.3.2.1 Diagnóstico de Síndrome Parkinsoniano

Consiste en cumplir con las características de bradicinesia, rigidez y temblor en reposo. La inestabilidad postural de inicio precoz sugiere otros diagnósticos por lo que no forma parte de los criterios diagnósticos.

- Bradicinesia: disminución de amplitud y/o velocidad del movimiento continuo. Se debe demostrar afección de las extremidades.
- Rigidez: aumento de la resistencia a la movilización pasiva de las articulaciones describiéndose como tubería de plomo.
- Temblor de reposo: temblor de 4 a 6 Hz en reposo que desaparece al iniciar el movimiento.

Una vez que se establece que el paciente tiene parkinsonismo, se deben establecer dos niveles de certeza en diagnóstico de EP.

- EP clínicamente establecida: ausencia de criterios absolutos de exclusión, cumplir al menos dos criterios de apoyo, sin banderas rojas.
- EP clínicamente probable: ausencia de criterios absolutos de exclusión, presencia de banderas rojas compensadas por la presencia de criterios de apoyo, a menos que existan más de banderas rojas, en cuyo caso el diagnóstico de Enfermedad de Parkinson probable no se podría establecer.

2.3.2.2 Criterios de apoyo

Respuesta clínica favorable a la terapia dopaminérgica, discinesias inducidas por levodopa, temblor en reposo al momento de la exploración o documentado previamente, resultados positivos en estudios complementarios, tales como: presencia de pérdida olfatoria o escintigrafía con metayodobencilguanidina con reporte de denervación simpática cardíaca.

2.3.2.3 Criterios de exclusión absoluto

Presencia de anomalías cerebelosas, parálisis supranuclear de la mirada hacia abajo, variante conductual de demencia frontotemporal o afasia primaria progresiva, signos parkinsonianos limitados a las extremidades inferiores mayor a un periodo de tres años, parkinsonismo inducido por fármacos, ausencia de respuesta clínica a terapia dopaminérgica, alteraciones sensitivas corticales, condición alternativa que pudiera condicionar síndrome parkinsoniano, neuroimagen normal del sistema dopaminérgico.

2.3.3.4 Banderas rojas

Progresión rápida de afectación de la marcha que condicione uso de silla de ruedas cinco años posteriores al inicio de síntomas, ausencia de la progresión de los síntomas mayor a 5 años, disfunción bulbar temprana, disfunción respiratoria-inspiratoria, fallo autonómico grave en los primeros 5 años de evolución de la enfermedad, hipotensión ortostática, incontinencia urinaria o retención urinaria severa durante los primeros cinco años de la enfermedad, caídas recurrentes por inestabilidad postural severa durante los tres primeros años de la enfermedad, anterocollis distónica, ausencia de síntomas no motores más comunes de la EP incluso después de cinco años de la enfermedad.

2.3.3 Neuroimagen

Como se ha mencionado con anterioridad, la EP consiste en la neurodegeneración de estructuras cerebrales con depleción dopaminérgica en una orientación rostro-caudal, afectando el putamen anterior, el núcleo caudado rosal y finalmente la cabeza central del caudado.

La implementación de secuencias específicas de la resonancia magnética cerebral permite distinguir entre EP de origen vascular versus alteraciones características de parkinsonismos atípicos.

Una de las técnicas más recientes en la RM de cráneo, consiste en la identificación del nigrosoma 1 descrito como una hiperintensidad dorsolateral de la SNpc. La ausencia de esta estructura otorga una sensibilidad del 100% y especificidad de 84.6% de pacientes con EP e incluso se relaciona con la lateralidad clínica.

La evaluación del sistema dopaminérgico se realiza mediante técnicas de medicina nuclear con tomografía por emisión de positrones (PET) y la tomografía computada por emisión de fotón único (SPECT) esperando reconocer pérdida dopaminérgica estriatal. El uso de radioligandos tales como el marcador 6-[18F] fluoro-L-dopa (18 F-DOPA) e I123-B-CIT permiten evaluar la funcionalidad de las proyecciones nigroestriatales presinápticas con una sensibilidad de aproximadamente 90%. [33, 34]

2.4 Perfil Clínico de la Enfermedad de Parkinson

2.4.1 Síntomas No Motores

Los síntomas no motores se han reportado en el 99% de los pacientes con EP presentándose en cualquiera de los estadios de la enfermedad, actualmente se consideran biomarcadores clínicos en las fases premotoras de la EP.

Estos comprenden los trastornos neuropsiquiátricos, disfunción cognitiva, trastornos del sueño, alteraciones autonómicas, síntomas gastrointestinales y misceláneos. [35] La disfunción de vías no dopaminérgicas, tales como las noradrenérgicas, glutaminérgicas, serotoninérgicas y de adenosina son la base biológica de estos síntomas. [36]

Los síntomas no motores neuropsiquiátricos y cognitivos se evalúan mediante instrumentos específicos de cribado, diagnóstico y de gravedad tales como la MDS-UPDRS Parte I y NMSS principalmente. Instrumentos de cribado como el Symptom Checklist-90-R (SCL-90-R), el cual es un cuestionario de síntomas psicológicos y psicopatológicos autoaplicable, también es de utilidad.

La función cognitiva puede evaluarse con pruebas de cribado como el Montreal Cognitive Assessment (MoCA), herramienta con mayor sensibilidad y especificidad para la detección de deterioro cognitivo.

En el sexo femenino se ha descrito mayor severidad de los síntomas no motores tales como la depresión, la fatiga, el síndrome de piernas inquietas, el estreñimiento, dolor, disfunción olfatoria, diaforesis y cambios en el peso. Así como mayor riesgo de desarrollar disfagia en comparación al sexo masculino en donde se ha identificado sialorrea severa. [37]

2.4.1.1 Trastornos Neuropsiquiátricos

Los trastornos neuropsiquiátricos de la EP son altamente prevalentes, y comprenden: el deterioro cognitivo, la depresión y la psicosis, así como el trastorno del control de impulsos, la ansiedad, los trastornos del sueño, la apatía y la fatiga. Se ha propuesto a la ansiedad y depresión como productores de riesgo para el desarrollo de la Enfermedad de Parkinson.

Se sugiere que éstos son el resultado de los cambios neurofisiológicos que ocurren en la EP aunado a la exposición de medicamentos dopaminérgicos y los trastornos psiquiátricos y factores psicológicos propios del paciente. [38] Se han asociado a peor pronóstico y menor calidad de vida, a pesar de la alta prevalencia, existe una comprensión incompleta de la epidemiología, la presentación clínica y las estrategias de manejo.

Deterioro Cognitivo

Los cambios cognitivos descritos en EP son principalmente en los dominios de función ejecutiva, memoria, dominio visuoespacial, atencional e incluso en áreas de lenguaje. [39]

Existen varios instrumentos de evaluación cognitiva validados para su aplicación en pacientes con EP, tales como: Evaluación Unificada de la Enfermedad de Parkinson (MDS-UPDRS), Escala de Evaluación Cognitiva en la Enfermedad de Parkinson (PDCRS) evaluación de la demencia neuropsicométrica de Parkinson (PANDA), Escala para resultados cognitivos de la enfermedad de Parkinson (SCOPA-COG), Escala de Demencia de Mattis-2 y Evaluación Cognitiva Montreal (MOCA).

El principal hallazgo neuropatológico es el depósito de alfa-sinucleína a nivel cortical. Sin embargo, también se han reportado placas de beta-amiloide hasta en un tercio de los pacientes con EP y demencia [40]. La deficiencia de neurotransmisores como acetilcolina, dopamina y norepinefrina se ha visto también implicado en el deterioro cognitivo en EP. Recientemente, el factor de crecimiento epidérmico como potencial biomarcador ha cobrado especial importancia.

Estudios han reportado que 80% de los pacientes con EP desarrollarán demencia y 25% tendrán deterioro cognitivo leve. [41] Se estima que 10%-20% de los pacientes con reciente diagnóstico de EP tendrán ya algún grado de deterioro cognitivo [42]. Se ha descrito mayor deterioro cognitivo en aquellos pacientes con alteraciones olfatorias y trastornos del sueño REM. [43] Jankovic y Kapadia, reportaron que en UPDRS I, los hombres presentan un declive más rápido en comparación con las mujeres. [44]

Se ha descrito mayor deterioro cognitivo principalmente en habilidades frontales ejecutivas evidenciadas en el estadio más severo de la enfermedad, así como un peor desempeño en dominios de fluidez verbal, inhibición y velocidad de pensamiento en el sexo masculino, mientras que en el sexo femenino resalta un peor desempeño en las funciones visuoespaciales. [29, 45, 46]

Depresión

Corresponde a uno de los síntomas neuropsiquiátricos más estudiados en la EP y paradójicamente de los más infradiagnosticados. Se estima que aproximadamente el 50% de los pacientes con EP presentaran depresión en alguna de las fases de la enfermedad. Se han establecido algunos factores de riesgo, tales como sexo femenino,

comorbilidad psiquiátrica, antecedente familiar, EP de inicio temprano y parkinsonismo atípico. [29]

Se ha reportado mayor tasa de ansiedad, pesimismo e ideación suicida, así como menor sentimiento de culpa y autorreproche en pacientes con EP y depresión en comparación con pacientes sin EP. [47]

En algunos pacientes con EP la depresión se presenta como un síndrome prodrómico. Sin embargo, estudios han reportado que pacientes con más de 10 años de evolución de la enfermedad presentan 36 veces más riesgo de tener depresión en comparación con pacientes con menos de 3 años de evolución. [48] Se ha relacionado con disfunción en los sistemas de monoamina e indolamina del tronco encefálico, núcleos subcorticales y corteza prefrontal, en el circuito córtico-estriado-tálamo-cortical y el circuito límbico baso-temporal. [49, 50]

Psicosis

La psicosis se asocia a una peor calidad de vida y peor pronóstico con alta mortalidad. Los síntomas psicóticos en EP son: alucinaciones, principalmente alucinaciones visuales, ilusiones y delusiones. La principal asociación descrita es en relación a la exposición a terapia dopaminérgica [51], sin embargo, también se ha descrito al envejecimiento y mayor deterioro cognitivo. Aun cuando se asocia principalmente al último estadio de la enfermedad (60%), [52] se ha descrito una alta prevalencia (42%) de psicosis en pacientes con reciente diagnóstico de EP sin terapia de reemplazo dopaminérgica. [53] Se ha propuesto que la neurodegeneración del sistema límbico y de la sustancia gris paralímpica y de la corteza prefrontal están asociados con la psicosis en la EP. Se ha propuesto la exposición crónica al tratamiento dopaminérgico condiciona un estado de hipersensibilidad de los receptores mesocorticolímbicos D2/D3. [54] Se ha sugerido a la disminución de dosis de agonistas dopaminérgicos como tratamiento para la psicosis en EP. [55]

Ansiedad

Al igual que la depresión, la ansiedad puede presentarse como un síndrome prodrómico incluso 20 años previos al inicio de los síntomas motores. Se estima que hasta el 40% de los pacientes con EP presentarán ansiedad, incluyendo ansiedad generalizada,

ataques de pánico y fobia social. [56] Se ha asociado con fluctuaciones no motoras particularmente en el inicio del periodo “off”. Se ha reportado la presencia de síntomas tanto depresivos como ansiosos hasta en el 31% de los pacientes.

Trastorno del Control de Impulsos

El trastorno de control de impulsos incluye hipersexualidad, compulsión por comprar o comer, ludopatía, compulsión por el consumo de fármacos dopaminérgicos y el punding (rituales motores automáticos estereotipados). Se ha identificado trastorno de control de impulsos en el 14% de los pacientes con EP, de los cuales 29% tendrían más de un trastorno compulsivo. La principal asociación es con el uso de altas dosis de levodopa, sin embargo, también se ha descrito el sexo masculino, una historia familiar o personal de alcoholismo, ludopatía, carácter impulsivo, depresión y ansiedad. [57] El punding se ha reportado hasta en 14% de pacientes con altas dosis de dopaminérgicos. [58]

2.4.1.2 Trastornos del sueño

El trastorno conductual del sueño REM es considerado un biomarcador para el diagnóstico temprano de la EP precediéndola por hasta 8 años. Se ha asociado la predicción del desarrollo de EP al grado de severidad de la atonía reportada en la polisomnografía. [59] Así mismo se ha descrito como factor de riesgo para psicosis y deterioro cognitivo. [60]

Actualmente, el trastorno conductual del sueño REM se considera una alfa-sinucleinopatía en una etapa temprana. Se han reportado cuerpos de Lewy hasta en el 78.6% de la mucosa olfatoria de pacientes con esta patología. [61] El diagnóstico se realiza mediante videopolisomnografía nocturna.

2.4.1.3 Disfunción olfatoria

En la EP es bien conocida la neurodegeneración de estructuras del sistema olfatorio, tales como el núcleo olfatorio anterior y núcleo cortical de la amígdala, la corteza piriforme, el tubérculo olfatorio, la corteza entorrinal y la corteza orbitofrontal. [62]

La disfunción olfatoria es uno de los síntomas no motores de la EP que precede a los síntomas motores hasta por 4 años, su detección de la hiposmia se realiza mediante el uso de pruebas específicas. Es considerado factor de riesgo para el desarrollo de

síntomas neuropsiquiátricos, deterioro cognitivo, disfunción ejecutiva y disautonomía. [63]

2.5 Síntomas Motores

Los síntomas motores una vez presentes en la EP, implican un decremento de un 80% de la concentración de dopamina en el estriado con una pérdida de neuronas dopaminérgicas SNpc del 50-60%. [64]

El inicio de estos síntomas motores es unilateral y asimétrico [65]. Fenotípicamente, se ha descrito en las mujeres predomina la EP de tipo tremorígeno asociado a un deterioro motor menos severo y menor deterioro cognitivo, en comparación al sexo masculino en quienes predomina el fenotipo PIGD (inestabilidad postural con deterioro de marcha) y las posturas corporales anómalas como la camptocormia. [29] Algunos estudios han reportado un inicio de presentación de estos síntomas en estadios más tardíos de la EP en el sexo femenino en comparación al sexo masculino, sin embargo, también se ha descrito una progresión más rápida con un índice de mortalidad más alto. [66]

2.5 Vasorreactividad Cerebral en la Enfermedad de Parkinson

El deterioro de la vasorreactividad cerebral (VRC) es muy frecuente y se asocia con cambios en la sustancia blanca y dosis más altas de levodopa, sin relación con gravedad o duración de la enfermedad. La disfunción cardíaca y autonómica y su asociación con la EP, así como sus consecuencias siguen siendo objeto de debate.

Recientemente, la VRC ha despertado un especial interés en pacientes con enfermedad de Parkinson. Se propone que la disfunción de la autorregulación cerebral es secundaria a la degeneración simpática de vasos intracraneales condicionando un control neurogénico deficiente. [67] La vía intrínseca de regulación de circulación cerebral depende de la inervación directa de la microvasculatura cerebral por estructuras anatómicas que también se han visto implicadas en la fisiopatología de la enfermedad de Parkinson, tales como el núcleo basal de Meynert, locus ceruleus, núcleo del rafe y las interneuronas gabaérgicas corticales. [68]

La VRC, también conocida como autorregulación cerebral, se considera un índice de predicción de anormalidades cerebrovasculares. Es evaluada por diversas técnicas, tales como, administración de acetazolamida, prueba de apnea y la inhalación de dióxido de carbono. Siendo esta última, la técnica más empleada por su accesibilidad y seguridad para el paciente. Hasta el momento no se ha descrito utilidad de inhalación de dióxido de carbono como tratamiento para alguna patología en específico.

Para evaluar la VRC con la prueba de inhalación de dióxido de carbono, se realiza inicialmente un Doppler Transcraneal (DTC), el cual es un estudio no invasivo que permite la medición de velocidad en el flujo sanguíneo cerebral [69] obteniendo así un reporte basal del flujo sanguíneo de la arteria cerebral media (ACM), posteriormente el paciente deberá inhalar dióxido de carbono al 7% por 5 minutos para después realizar una segunda medición con DTC para medición del flujo sanguíneo cerebral de la ACM.

La base científica que respalda la prueba con dióxido de carbono consiste en que los barorreceptores reaccionan ante el aumento de la presión parcial de CO₂, lo que condiciona vasodilatación de los vasos sanguíneos de resistencia y por ende un aumento en la velocidad del flujo sanguíneo cerebral con disminución de la resistencia. Este proceso de regulación vascular cerebral se ha estudiado en diversas patologías tales como microangiopatía, migraña, oclusión carotídea, entre otros. Existen pocos estudios que han estudiado la VRC en EP, la mayoría de los cuales han utilizado la administración de acetazolamida y la prueba de apnea. [70] Recientemente, se llevó a cabo un estudio en el cual se comparó la VRC con dióxido de carbono al 7% en pacientes con EP con diabetes mellitus tipo 2 vs pacientes con EP sin diabetes mellitus tipo 2, aun cuando no se reportó correlación directa entre los niveles de glucosa y el porcentaje de VRC, se describe asociación entre alteración de VCR con mayor deterioro cognitivo. [71]

Se ha establecido que el porcentaje promedio de VRC en individuos sin patologías existentes es de 6.19% (DE 3.67) [72], aunque se ha aceptado un valor de VRC igual o mayor al 5% en población normal.

Algunos estudios han reportado la VRC disfuncional en 34% al 70% de los pacientes con EP sin encontrar relación con la edad, género, duración de la enfermedad uso de levodopa o severidad. [73, 74, 75, 76] Rodrigo Tavares y colaboradores en 2021, reportaron la asociación de disfunción de la VRC en pacientes con enfermedad de Parkinson con mayor puntaje en escala Hoehn y Yahr y en el subtipo motor rígido- acinético. [77]

CAPÍTULO III

JUSTIFICACIÓN

Originalidad.

A la fecha, no existe estudio que haya evaluado la vasorreactividad cerebral (VRC) en pacientes mexicanos con enfermedad de Parkinson de acuerdo al género en una población del noreste de México.

Importancia.

La vasorreactividad en pacientes con enfermedad de Parkinson es un tema controversial ya que no se ha obtenido un consenso que permita establecer una relación lineal entre ambos conceptos. Recientes investigaciones han establecido diferencias significativas con respecto a la enfermedad de Parkinson en pacientes femeninas en comparación a pacientes masculinos; el mecanismo fisiopatológico se encuentra aún en estudio. La CVR, medida por ecografía Doppler transcraneal (TCD), es un marcador no invasivo de autorregulación cerebral que permitirá el desarrollo de este estudio.

Es una línea de investigación que generará una consideración especial de la enfermedad de acuerdo al género, así como el desarrollo de estrategias terapéuticas dirigidas a mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes.

CAPÍTULO IV

OBJETIVOS E HIPÓTESIS

4.1 Objetivos

Objetivo primario

- Describir el perfil clínico y vasorreactividad cerebral en pacientes con Parkinson de acuerdo al género.

Objetivos secundarios

- Definir la relación entre el grado de severidad motora (MDS-UPDRS III) y no motora (NMSS) con la vasorreactividad cerebral en pacientes con EP de acuerdo al género.
- Evaluar el espesor de íntima-media carotídea entre los distintos subtipos motores de la enfermedad de Parkinson y su relación con la vasorreactividad cerebral de acuerdo al género.
- Determinar la relación entre vasorreactividad cerebral en pacientes con enfermedad de Parkinson de acuerdo al género y el grado de deterioro cognitivo, así como su impacto en la calidad de vida.

4.2 Hipótesis

Hipótesis alterna

Existen parámetros de vasorreactividad cerebral en pacientes con Enfermedad de Parkinson que difieren de acuerdo al género.

Hipótesis nula

No existe diferencia en la vasorreactividad cerebral en pacientes con Enfermedad de Parkinson de acuerdo al género

CAPÍTULO V

MATERIAL Y MÉTODOS

5.1 Diseño del estudio

Estudio transversal analítico.

5.2 Población

- Pacientes mayores de 18 años que acudan a consulta externa del Servicio de Neurología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” con diagnóstico de Enfermedad de Parkinson Idiopático.

5.3 Criterios de Selección de Sujetos

Criterios de Inclusión

- Pacientes de la consulta externa de Neurología de nuestro hospital.
- Pacientes mayores de 18 años.
- Criterios de Enfermedad de Parkinson del Banco de Cerebros (UK-PDSBB) y de la Movement Disorder Society (MDS).

Criterios de exclusión

- Antecedente de infarto cerebral isquémico.
- Enfermedad carotídea con repercusiones hemodinámicas.
- Datos clínicos de Parkinsonismo atípico.
- Antecedentes de cirugía intracraneal.
- Lesión cerebral traumática.
- Pacientes que no acepten formar parte del protocolo.

Criterios de eliminación

- Pacientes que se pierdan al seguimiento.
- Pacientes sin ventana ecográfica para realización de Eco Doppler Transcraneal (DTC).

5.4 Variables clínicas y demográficas

Se identificarán a las pacientes con Enfermedad de Parkinson a los Criterios Diagnósticos de la Movement Disorder Society. De todos los casos se obtendrán una

serie de variables clínicas mediante entrevista y exploración física, además de realización de DTC.

VARIABLES A ANALIZAR: edad, fecha de nacimiento, género, talla, peso, escolaridad, duración de síntomas de la enfermedad de Parkinson, duración con diagnóstico de enfermedad de Parkinson, lateralidad inicial del inicio de la enfermedad, uso de levodopa, dosis levodopa, otros tratamientos para la enfermedad de Parkinson; otras comorbilidades (presencia y tiempo de evolución): hipertensión, Diabetes Mellitus, dislipidemia, enfermedad cardíaca, enfermedad pulmonar, enfermedad renal, tabaquismo, alcoholismo; escalas de la enfermedad de Parkinson: UPDRS, H&Y, MOCA, SCL-90-R; glucometría capilar, presión arterial (basal y 5 min. posterior a estimulación con CO₂); Doppler transcraneal (basal y 5 min.

Posterior a estimulación CO₂): velocidad sistólica, media y diastólica del flujo sanguíneo en la arteria cerebral media, índice de pulsatilidad (PI), índice de resistencia (RI) e índice de vasoreactividad cerebral.

5.5 Protocolo

Posterior a seleccionar a los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión para formar parte del protocolo, se programará la primera visita clínica en la cual se procederá a explicar la solicitud del consentimiento informado escrito al sujeto de la investigación. En dicha visita, se explicará con palabras entendibles el objetivo de la investigación y los procedimientos a realizar. Se explicará el proceso con el cual se mantendrá la confidencialidad de su información personal y resultados de los estudios producto del protocolo, información a la cual sólo tendrán acceso el equipo de trabajo de investigación. En caso de que el sujeto de investigación acepte formar parte del estudio y no pueda otorgar su consentimiento, la función será delegada a un representante legal (familiar o individuo designado por el paciente para autorizar su participación).

Durante esta misma visita se procederá a realizar una historia clínica que incluya la evolución de la enfermedad y se aplicarán las siguientes escalas clínicas; tanto motoras como no motoras, de la Enfermedad de Parkinson:

Se contempla una duración aproximada de 60 minutos, misma que se llevará a cabo en la Consulta #7 de Neurología, del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”. La segunda visita consiste en la valoración ultrasonográfica en la cual se

realizará por el tesista al sujeto de investigación una ecografía Doppler Transcraneal con el equipo Doppler-BoxX1 el cual cuenta con un sistema digital con conexión a Windows, así como excelente calidad de señal del sistema digital con mínimo ruido ambiental, además de excelente calidad de imagen HD. El sujeto deberá permanecer en decúbito en posición semifowler a 30°, tras 10 minutos de descanso utilizando un transductor a través de la ventana ósea transtemporal se valorarán ambas arterias carótidas comunes y ambas arterias cerebrales medias en dos fases. En la primera fase se registrarán mediciones específicas basales posterior a la toma de signos vitales en reposo, tales como: presión arterial en ambos brazos, frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria y glucometría capilar.

La segunda fase consiste en realizar el mismo procedimiento posterior a la inhalación de Dióxido de Carbono al 7% por 5 minutos. La vasorreactividad cerebral se calculará utilizando la diferencia porcentual en la velocidad media del flujo. Se considera VRC normal un valor igual o mayor al 5% [16] y alteración de la VRC como valores <5%. Esta visita tendrá un tiempo para realizarse de 60 minutos y se realizará en el segundo piso en el área de Laboratorio de Vascular, de la Sala de Neurología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”.

Por último, se explica al paciente que no existen beneficios directos con el uso de CO₂ al 7%. Además, se le solicitará al sujeto de investigación que reporte cualquier efecto adverso relacionado con el estudio durante la realización del estudio. Los efectos adversos esperados son: cefalea, mareo y aumento de la respiración; molestias transitorias y autolimitadas en la mayoría de los casos.

5.6 Tamaño de la muestra

Estudio piloto, tamaño de muestra a conveniencia debido a que no existe en la literatura datos comparativos para ninguna patología con diferencias de vasorreactividad entre hombres y mujeres. Se pretende incluir 30 pacientes por sexo.

5.7 Análisis Estadístico

Para el análisis descriptivo se reportaron variables categóricas con frecuencias y porcentajes, y las variables numéricas se reportaron con medidas de tendencia central y dispersión (media/mediana; desviación estándar/rango intercuartil) dependiendo de

la distribución. Se evaluó la distribución de la muestra por medio de prueba Kolmogórov-Smirnov y con Shapiro-Wilk al dicotomizar en grupos.

Para el análisis bivariado se comparó los valores de vasorreactividad cerebral y la puntuación de las escalas motoras (MDS-UPDRS Parte III), no motoras (MDS-UPDRS Parte I, NMSS), neuropsiquiátricas (SCL-90-R) y cognitivas (MoCA) utilizando la prueba T-student o U de Mann Whitney para las variables numéricas, y la prueba Chi-cuadrada de Pearson o test exacto de Fisher para las variables categóricas.

Se categorizó además a los sujetos acorde a la presencia de alteración en la vasorreactividad cerebral definida como <5%, para comparar variables numéricas en más de 2 grupos se utilizó ANOVA o Kruskal Wallis dependiendo de si eran variables paramétricas o no paramétricas, utilizándose posteriormente el método de Bonferroni o la prueba de Dunn para el análisis de subgrupos. En variables con significancia estadística se realizó regresión logística binaria o multinomial para el OR de cada variable.

Se consideró un valor de $p \leq 0.05$ como estadísticamente significativo. El análisis estadístico fue realizado mediante el programa computacional SPSS v25 (SPSS Inc. Software, Chicago, Illinois, USA).

5.8 Consideraciones éticas

El protocolo cuenta con aprobación por el Comité de Ética en Investigación del Facultad de Medicina y Hospital Universitario de la Universidad Autónoma de Nuevo León con el número NR22-00005. Requiriendo firma de consentimientos informados previo a reclutamiento (Apéndice 1).

CAPÍTULO VI

RESULTADOS

6.1 Características sociodemográficas y clínicas de la población.

Se incluyeron un total de 51 pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Parkinson acorde a criterios diagnóstico de UK-PDSBB de 1988 y de la Movement Disorder Society (MDS 2015) en seguimiento en consulta externa de Neurología del Hospital Universitarios UANL, de los cuales 62.7% (n=32) fueron de sexo masculino, con una mediana de edad 66 años (RIC 57-69) para el total de la población, la mediana de edad de inicio de síntomas 58 años (RIC 42-63) y de diagnóstico de EP 57 años (RIC 44.5-62.25). El resto de características generales y sociodemográficas se detallan en Tabla 1.

Tabla 1. Características sociodemográficas y clínicas de la población.

	Pacientes (n=51)
VARIABLES DEMOGRÁFICAS	
Sexo (n, %)	
Masculino	32 (62.7)
Femenino	19 (37.3)
Edad (Me, RIC)	66 (57- 69)
IMC (kg/m ²) ($\bar{x} \pm DE$)	25.93 \pm 4.87
Años de estudio ($\bar{x} \pm DE$)	12.71 \pm 4.15
COMORBILIDADES (n, %)	
Hipertensión arterial	12 (23.5)
Diabetes tipo 2	7 (13.7)
Tabaquismo	16 (31.3)
Características clínicas (Me, RIC)	
Edad de inicio de síntomas	54.33 \pm 10.46
Edad de diagnóstico	57.66 \pm 9.76
Retraso diagnóstico	2 (1-5)
≥ 10 años enfermedad (n, %)	19 (37.3)
FÁRMACOS	
Uso previo de DA	4 (14.8)
Uso actual de DA	25 (41.7)
Pramipexol	18 (30)
Rotigotina	6 (10)
Uso actual de Levodopa	49 (96.07)
Dosis equivalente de L-dopa (mg)	650 (500-875)

Para evaluar las características clínicas motoras y no motoras se utilizaron diversas escalas, la mediana de puntaje de MDS-UPDRS de la población general fue de 58 (RIC 35-77), la mediana de H&Y de la población fue de 2 (RIC 2-4), se utilizó también escalas NMSS, la parte I del MDS-UPDRS y el test de síntomas psicopatológicos SCL-90-R, se detallan en la Tabla 2. Los valores de la VRC de la población general inicial y posterior a aplicación de Co2 al 7% durante 5 minutos también se detallan en la Tabla 2.

Tabla 2. Escalas clínicas y vasorreactividad cerebral de la población en estudio.

	Pacientes (n=51)
H&Y (n, %)	
1	10 (19.6)
2	24 (47.1)
2.5	9 (17.6)
3	1 (2)
4	7 (13.7)
MoCA (Me, RIC)	
	23 (20-25)
MDS-UPDRS (Me, RIC)	
UPDRS I	9 (6-20)
UPDRS III	31 (17-47)
UPDRS Total	58 (35-77)
SCL-90-R (Me, RIC)	
Somatización	17 (15-23)
Obsesión y Compulsión	13 (9-20)
Sensibilidad Interpersonal	9 (8-13)
Depresión	19 (14-24)
Ansiedad	14 (11-19)
Hostilidad	6 (5-9)
Ansiedad Fóbica	4 (3-6)
Idea Paranoide	7 (5-10)
Psicoticismo	11 (8-15)
Vasorreactividad Cerebral	
VRC Sistólica ($\bar{x} \pm DE$)	5.83 \pm 12.52
< 5%	20 (39.2)
\geq 5%	31 (60.8)
VRC diastólica (Me, RIC)	13.09 (0.25-18.81)
< 5%	20 (39.2)
\geq 5%	31 (60.8)

6.2 Características clínicas psicopatológicas en la población acorde a género.

La comparación de las características generales acorde al género se detalla en la Tabla 3. Para la comparación entre datos paramétricos versus no paramétricos se consideró como no normal y se realizaron pruebas no paramétricas.

La mediana de edad para mujeres fue mayor respecto a género masculino con 67 años (RIC 63-69) contra 64 años (RIC 53.5-69). El promedio de los años de estudios fue mayor en el sexo femenino con 13.21 años (DE \pm 2.99) en comparación con 12.41 años (DE \pm 4.73) en el sexo masculino. La mediana de edad de diagnóstico en el sexo masculino fue de 57.6 años (DE \pm 9.76) y 60.15 años (DE \pm 9.03) en el sexo femenino. Se reportaron 13 hombres (40.6%) y 6 mujeres (31.6%) con >10 años de la enfermedad.

El estadio H&Y en mujeres y en varones la mediana 2 (RIC 2-2.75), la mediana del puntaje en la escala UPDRS total fue mayor en el sexo masculino con 61.5 años (RIC 44.15-84.5) mientras que en el sexo femenino fue de 38 años (RIC 33-74) sin embargo no estadísticamente significativo. Respecto al UPDRS I y UPDRS III no se identificó significancia estadística.

Respecto a los síntomas no motores, en los síntomas neuropsiquiátricos de acuerdo a los ítems valorados en SCL-90-R se identificó mayor prevalencia de somatización en ambos grupos, seguido por depresión y ansiedad sin significancia estadística.

En la escala de NMSS se identificó mayor severidad de síntomas no motores en mujeres en comparación a los hombres (p 0.021). La mediana del puntaje de MoCA fue de 22.63 (DE \pm 4.10) en hombres y 21.89 (DE \pm 4.55) en mujeres, sin significancia estadística.

No se reportó significancia estadística en el cuestionario PDQ8 en ambos grupos reportando mediana de 8 (RIC 5-11.75) en hombres y 11 (RIC 5-14) en mujeres.

En nuestro estudio, la vasorreactividad cerebral mostró una tendencia estadística de mejor VRC en el sexo femenino específicamente en la VRC cerebral, sin embargo, no fue estadísticamente significativo (p 0.065).

Tabla 3. Tabla comparativa de características psicopatológicas acorde al género.

	Masculino n=32	Femenino n=19	<i>p</i>
VARIABLES DEMOGRÁFICAS			
Edad (Me, RIC)	64 (53.5-69)	67 (63-69)	0.250
IMC (kg/m ²) ($\bar{x} \pm DE$)	26.21 \pm 4.23	25.49 \pm 5.88	0.602
Años de estudio ($\bar{x} \pm DE$)	12.41 \pm 4.73	13.21 \pm 2.99	0.509
Edad de inicio de síntomas	54.3 \pm 10.46	56.10 \pm 10.25	0.280
Edad de diagnóstico	57.6 \pm 9.76	60.15 \pm 9.03	0.162
≥ 10 años enfermedad (n, %)	13 (40.6)	6 (31.6)	0.522
H&Y (n, %)			
1	6 (18.7)	4 (21.1)	
2	13 (40.6)	11 (57.9)	
2.5	8 (25)	1 (5.3)	
3	-	1 (5.3)	
4	5 (15.6)	2 (10.5)	
MoCA (Me, RIC)			
	22.63 \pm 4.10	21.89 \pm 4.55	0.558
MDS-UPDRS (Me, RIC)			
UPDRS I	9 (6-19.75)	9 (5-20)	0.984
UPDRS III	33 (18-53.25)	28 \pm 16.25	0.152
UPDRS Total	61.5 (44.25-84.5)	38 (33-74)	0.112
SCL-90-R (Me, RIC)			
Somatización	18.50 \pm 4.69	17 (15-25)	0.845
Obsesión y Compulsión	14 (10-20)	12 (9-20)	0.310
Sensibilidad interpersonal	10 (8-13)	9 (7-15)	0.207
Depresión	20.53 \pm 6.06	15.5 (14-22.7)	0.206
Ansiedad	13.5 (11-19.7)	14 (11-19)	0.969
Hostilidad	7 (5-10.5)	5 (5-7)	0.054
Ansiedad fóbica	4 (3-6.7)	3 (3-6)	0.749
Idea paranoide	8 (5-11.5)	6 (5-10)	0.331
Psicoticismo	11.97 \pm 4.09	9 (8-15)	0.499
NMSS (Me, RIC)			
	33 (24.25-49.5)	55 (37-72)	0.021
Leve (n, %)	5 (15.5)	1 (5.3)	
Moderado	15 (46.9)	6 (31.6)	
Severo	8 (25)	3 (15.8)	
Muy Severo	4 (12.5)	9 (47.4)	
PDQ-8			
	8 (5-11.75)	11 (5-14)	0.545
Vasoreactividad Cerebral			
VRC Sistólica ($\bar{x} \pm DE$)	3.13 \pm 12.35	10 \pm 11.75	0.065
< 5%	15 (46.9)	5 (26.3)	0.235
$\geq 5\%$	17 (53.1)	14 (73.7)	
VRC diastólica (Me, RIC)	12.54 (-1-16.44)	13.58 \pm 11.88	0.914
< 5%	14 (43.8)	6 (31.6)	0.554
$\geq 5\%$	18 (56.3)	13 (68.4)	

6.3 Síntomas no motores y su asociación con vasorreactividad cerebral.

Para determinar la asociación entre el grado de severidad de escalas motoras (UPDRS-III), no motoras (NMSS, UPDRS-I, PDQ8) y cognitivas (MoCA) en relación con VRC y género en 51 pacientes con enfermedad de Parkinson se utilizaron las pruebas de ANOVA o Kruskal Wallis dependiendo de si la variable se consideró paramétrica o no paramétrica. La variable dependiente fue la vasorreactividad cerebral alterada y las variables independientes incluyeron edad, sexo, dosis de levodopa y diversas variables relacionadas con síntomas psicóticos y alteraciones asociadas.

El modelo identificó el puntaje de MoCA se asoció significativamente con la vasorreactividad cerebral ($p=0.012$), mientras que el NMSS mostró una tendencia hacia la significancia ($p=0.065$), el resto de escalas no mostraron asociación significativa. El modelo presentó un ajuste adecuado según el test de Hosmer y Lemeshow ($\chi^2=13.43$, $df=8$, $p=0.101$), lo que indica que las predicciones del modelo se alinean bien con los datos observados.

Para el análisis de síntomas psicopatológicos en nuestra población se utilizó la escala SCL-90-R cada ítem se dicotomizó en normal o alteración del síntoma psicopatológico y se realizó análisis comparativo acorde a VRC alterada (<5%) o VRC normal (>5%).

Se valores de VRC sistólica, se realizó tabla de contingencia entre presencia de síntomas psicopatológicos versus presencia de alteración de VRC se evidenció únicamente significancia estadística en la presencia de Ideas paranoides ($p=0.042$). Se realizó una regresión logística binaria para evaluar los factores asociados con la vasorreactividad cerebral alterada. La variable dependiente fue vasorreactividad alterada y las variables independientes incluyeron edad, sexo, dosis de levodopa y diversas variables relacionadas con síntomas psicóticos y alteraciones asociadas. El modelo identificó una asociación estadísticamente significativa para la presencia de ideas paranoides con mayor probabilidad 5 veces mayor de presentar vasorreactividad alterada (OR = 5.06, IC 95% 1.08-23.55, $p=0.029$).

Otras variables, como la edad ($p=0.423$), el sexo ($p=0.183$), dosis de levodopa ($p=0.160$) y los otros síntomas psicóticos específicos evaluados no mostraron asociaciones estadísticamente significativas con vasorreactividad alterada. El modelo

presentó un ajuste adecuado según el test de Hosmer y Lemeshow ($\chi^2=8, p=0.486$), lo que indica que las predicciones del modelo se alinean bien con los datos observados.

Al análisis de valores de VRC diastólica no se encontró significancia estadística con ningún ítem de la escala SCL-90-R.

Tabla 4. Tabla comparativa VRC sistólica vs síntomas neuropsiquiátricos y cognitivos.

SCL-90-R	VRC sistólica > 5 %	VRC sistólica < 5%	<i>p</i>
Somatización			
Normal	n=13 (25.5) 10.93 (7.27-14.93)	n=8 (15.7) -5.4 (-10.15-0.83)	0.713
Severo	n=18 (35.3) 13.53 (6.34-16.02)	n=12 (23.5) 0.66 (-7.7-2.60)	
Obsesión y Compulsión			
Normal	n=22 11.16 (6.36-14.4)	n=15 -1.33 (-8.6-2.22)	0.992
Severo	n=9 14.28 (6.15-20.85)	n=5 1.33 (-8.05-2.14)	
Sensibilidad interpersonal			
Normal	n=21 10.93 (6.27-14.97)	n=11 -1.33 (-7.27-3.63)	0.173
Severo	n=10 13.76 (6.34-18.15)	n=9 -1.31 (-9.9-1.52)	
Depresión			
Normal	n=18 10.74 (5.96-13.74)	n=12 -2.49 (-10.15-2.057)	0.640
Severo	n=13 15.38 (6.65-20.85)	n=8 0.008 (-7.7-2.47)	
Ansiedad			
Normal	n=16 10.43 (6.04-13.98)	n=13 -1.33 (-7.98-2.92)	0.501
Severo	n=15 14.08 (6.77-17.85)	n=7 -1.31 (-11.11-1.33)	
Hostilidad			
Normal	n=23 11.39 (6.09-14-28)	n=15 0 (-7.27-2.72)	0.251

Severo	n=8 13.95 (6.58-21.08)	n=5 -5 (-9.9-0.008)	0.681
Ansiedad Fóbica			
Normal	n=25 10.93 (6.06-15.72)	n=17 0 (-7.2-2.47)	
Severo	n=6 13.75 (10.17-15.6)	n=3 -11.11 (-21.42-11.11)	0.029
Idea Paranoide			
Normal	n= 27 12.24 (6.09-15.38)	n=12 -2.49 (-10-1.17)	
Severo	n=4 14.04 (6.58-24.97)	n=8 1.77 (-8.3-3.77)	0.053
Psicoticismo			
Normal	n=21 10.30 (5.91-13.66)	n=9 1.33 (-9.12-2.92)	
Severo	n=10 14.74 (13.58-17.93)	n=11 -3.65 (-8.69-1.55)	
MoCA			0.017
Normal (>26) (n, %)	11 (21.6)	1 (2)	
Anormal (<26) (n, %)	20 (39.2)	19 (37.3)	

CAPÍTULO VII

DISCUSIÓN

7.1 Análisis

La Enfermedad de Parkinson es la segunda enfermedad neurodegenerativa multifactorial más común a nivel mundial. La evidencia de que el sexo biológico es un factor importante en el desarrollo y la expresión fenotípica de la EP es cada vez más contundente.

Se ha descrito que el riesgo de desarrollo de EP es hasta 2 veces mayor en hombres que en mujeres. Algunos estudios sugieren que en las mujeres el fenotipo es tremorígeno y cursa con una progresión más benigna [29]; e incluso se ha reportado mayor afectación motora (rigidez y congelamiento de la marcha) en el sexo masculino¹⁴, sin embargo, en nuestro estudio no se encontró significancia estadística al analizar y comparar el puntaje obtenido por MDRS-UPDRS III como el estadio por H&Y (UPDRS III p 0.152, H&Y p 0.152).

Los síntomas no motores son considerados biomarcadores prodrómicos llegando a presentarse incluso 20 años previos al inicio de los síntomas motores y ser prominentes a medida que progresa la EP. A diferencia de lo reportado en la literatura, respecto a una mayor incidencia de depresión en pacientes con más de 10 años de progresión de la enfermedad [48], en nuestro estudio, se reportó una correlación moderada entre psicosis, ansiedad y depresión y la evolución de la enfermedad, sin embargo, no fue estadísticamente significativa.

En nuestra población, al igual que lo reportado en la literatura respecto a mayor prevalencia y severidad en los síntomas no motores como fatiga, síndrome de piernas inquietas, estreñimiento, depresión, dolor, alteración del olfato y diaforesis en el sexo femenino [37], encontramos que la puntuación de severidad de la escala NMSS fue significativamente mayor en las mujeres en comparación a los hombres (p 0.021).

A diferencia de lo reportado en la literatura, [38] la somatización fue el síntoma neuropsiquiátrico más prevalente en nuestro estudio; seguido por la depresión y

ansiedad. Se ha descrito que la depresión y ansiedad es más severa en mujeres, mientras que el trastorno del control de impulsos y psicosis en hombres [78], sin embargo, en nuestro estudio no se encontró correlación estadísticamente significativa.

En la EP se ha descrito VRC disfuncional en 34% a 70%, [73] al igual que en nuestro estudio, el cual la reportó en 39.21% de los pacientes. En nuestra población la VRC sistólica mostró una tendencia estadística de mejor VRC en el sexo femenino (p 0.065), posiblemente asociado al efecto vasodilatador que ejerce el estradiol sobre el endotelio aumentando de flujo sanguíneo cerebral. [79]

La VRC disfuncional se asocia a deterioro cognitivo en EP, [77] en nuestro estudio, la VRC alterada se asoció significativamente a el puntaje de MoCA (p 0.012) reportando que los pacientes con un MoCA anormal tienen 4.37 veces más probabilidades de presentar vasorreactividad alterada en comparación con aquellas con un MoCA normal, aunque no es estadísticamente significativo si muestra tendencia estadística (OR = 4.372, IC 95% 1.475, $p=0.060$).

Algunos estudios han reportado variabilidad en la vasorreactividad cerebral en pacientes con trastorno depresivo mayor, [80] deterioro cognitivo leve en Enfermedad de Alzheimer, demencia vascular y ansiedad crónica. En nuestro estudio, se reportó correlación significativa entre la VRC alterada y la ideación paranoide (p 0.039). En la EP, la psicosis se asocia a exposición de terapia dopaminérgica, [78] sin embargo, al comparar dichas variables en nuestro estudio no se reportó una correlación significativa.

7.2 Limitación del Estudio

Una de las limitaciones de este estudio es el tamaño de la muestra lo que no permitió establecer valores estadísticamente significativos entre las variables con una tendencia estadística. Numerosos estudios clínicos se han llevado a cabo con el objetivo de identificar las diferencias cognitivas y de trastornos neuropsiquiátricos de acuerdo al sexo, el estudio con el tamaño de muestra más pequeño que mostró estadísticamente significativos fue de 122 pacientes (nuestra muestra fue de 51 pacientes).

Así mismo, considero importante dividir a los grupos tanto de hombres como mujeres bajo la perspectiva de la endocrinología reproductiva, permitiendo la distinción entre la menopausia en cualquiera de sus tres fases: perimenopausia, menopausia y postmenopausia, y la andropausia; logrando así un análisis más integral de los pacientes y los síntomas neuropsiquiátricos.

CAPÍTULO VIII

CONCLUSIONES

La Enfermedad de Parkinson afecta tanto a hombres como mujeres, sin embargo, tanto el fenotipo, como progresión de la enfermedad e incluso la respuesta a terapia dopaminérgica varía de acuerdo al sexo del paciente. La fisiopatología que implica esta diferencia se encuentra aún en estudio.

Estos resultados destacan la posible influencia de la alteración de la VRC en los síntomas no motores sugiriendo la necesidad de evaluar el impacto conjunto de los síntomas motores, no motores y cognitivos en la fisiopatología vascular de la enfermedad de Parkinson considerando el rol del sexo biológico.

El desarrollo de estrategias para el reconocimiento oportuno de estos síntomas acorde al sexo requiere un abordaje multidisciplinario y una exploración neuropsicológica detallada para proporcionar terapéutica dirigida a cada paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Obeso JA, Stamelou M, Goetz CG, et al. Past, present, and future of Parkinson's disease: a special essay on the 200th Anniversary of the Shaking Palsy. *Mov Disord.* 2017;32 (9):1264- 1310.
2. Dorsey ER, Bloem BR. The Parkinson Pandemic-A Call to Action. *JAMA Neurol.* 2018;75(1):9-10. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.3299>
3. Dorsey ER, Sherer T, Okun MS, et al. The Emerging Evidence of the Parkinson Pandemic. *J Parkinsons Dis.* 2018;8(supl 1):S3-S8. <https://doi.org/10.3233/JPD-181474>.
4. Jan C, François C, Tandé D, et al. Dopaminergic innervation of the pallidum in the normal state, in MPTP-treated monkeys and in parkinsonian patients. *Eur J Neurosci.* 2000;12(12):4525-4535.
5. Martínez-Ramírez D, Rodríguez-Violante M, Velázquez-Ávila E, et al. Incidencia y distribución geográfica de la enfermedad de Parkinson en México. *Revista Salud Publica de México.* 2020;62(76):873-874. <https://doi.org/10.24875/RMN.M19000043>
6. Savica R, Grossardt BR, Bower KH, Eric Ahlskog J, Rocca WA. Time trends in the incidence of Parkinson disease. *JAMA Neurol.* 2016;73(8):981-989
7. Postuma RB, Berg D, Stern M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015;30:1591-1601.
8. Indu Subramaninan, Soania Mathur, Annelien Oosterbaan, Richelle Flanagan, Adrienne M. Keener, Elena Moro. Unmet Needs of Women Living with Parkinson's Disease: Gaps and Controversies. *Movement Disorders*, 2022.
9. Brichta L, Greengard P, Flajolet M. Advances in the pharmacological treatment of Parkinson's disease: targeting neurotransmitter systems. *Trends Neurosci.* 2013;36:543-554.
10. Fares MB, Jagannath S, Lashuel HA. Reverse engineering Lewy bodies: how far have we come and how far can we go? *Nat Rev Neurosci.* 2021;22:111-131.
11. Rietdijk CD, Perez-Pardo P, Garssen J, van Wezel RJA, Kraneveld AD. Exploring Braak's hypothesis of parkinson's disease. *Front Neurol.* 2017 Feb 13;8.

12. Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel Organization of Functionally Segregated Circuits Linking Basal Ganglia and Cortex. *Annu Rev Neurosci.* 1986;9:357-381.
13. Deng YP, Lei WL, Reiner A. Differential perikaryal localization in rats of D1 and D2 dopamine receptors on striatal projection neuron types identified by retrograde labeling. *J Chem Neuroanat.* 2006;32:101-116.
14. Gerfen CR, Engber TM, Mahan LC, *et al.* D1 and D2 dopamine receptor-regulated gene expression of striatonigral and striatopallidal neurons. *Science.* 1990;250:1429-1432.
15. Hervé D, Rogard M, Lévi-Strauss M. Molecular analysis of the multiple Golf α subunit mRNAs in the rat brain. *Brain Res Mol Brain Res.* 1995;32:125-134.
16. Gerfen CR. Molecular effects of dopamine on striatal-projection pathways. *Trends Neurosci.* 2000;23(10 Suppl):S64-70.
17. Mitchell IJ, Clarke CE, Boyce S, *et al.* Neural mechanisms underlying parkinsonian symptoms based upon regional uptake of 2-deoxyglucose in monkeys exposed to 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine. *Neuroscience.* 1989;32(1):213-226.
18. Vila M, Levy R, Herrero MT, *et al.* Consequences of nigrostriatal denervation on the functioning of the basal ganglia in human and nonhuman primates: An in situ hybridization study of cytochrome oxidase subunit I mRNA. *J Neurosci.* 1997;17(2):765-773.
19. Wichmann T, Bergman H, DeLong MR. The primate subthalamic nucleus. I. Functional properties in intact animals. *J Neurophysiol.* 1994;72(2):494-506.
20. Rodriguez-Oroz MC, Rodriguez M, Guridi J, *et al.* The subthalamic nucleus in Parkinson's disease: somatotopic organization and physiological characteristics. *Brain.* 2001;124(Pt 9):1777-1790.
21. Aron AR, Poldrack RA. Cortical and subcortical contributions to stop signal response inhibition: Role of the subthalamic nucleus. *J Neurosci.* 2006;26:2424-2433.
22. Nambu A, Tokuno H, Takada M. Functional significance of the cortico-subthalamo-pallidal 'hyperdirect' pathway. *Neurosci Res.* 2002;43(2):111-7.
23. Matsumura M, Nambu A, Yamaji Y, *et al.* Organization of somatic motor inputs from the frontal lobe to the pedunculopontine tegmental nucleus in the macaque monkey. *Neuroscience.* 2000;98(1):97-110.

24. Alegre M, Alonso-Frech F, Rodríguez-Oroz MC, *et al.* Movement-related changes in oscillatory activity in the human subthalamic nucleus: Ipsilateral vs. contralateral movements. *Eur J Neurosci.* 2005;22:2315-224.
25. Brown P, Oliviero A, Mazzone P, Insola A, Tonali P, Di Lazzaro V. Dopamine dependency of oscillations between subthalamic nucleus and pallidum in Parkinson's disease. *J Neurosci.* 2001;21(3):1033-1038.
26. Eusebio A, Brown P. Synchronisation in the beta frequency-band - The bad boy of parkinsonism or an innocent bystander? *Exp Neurol.* 2009;217(1):1-3.
27. Fearnley JMM, Lees AJJ. Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain.* 1991;114(Pt 5):2283-2301.
28. Monje MHG, Sánchez-Ferro Á, Pineda-Pardo JA, Vela-Desojo L, Alonso-Frech F, Obeso JA. Motor onset topography and progression in Parkinson's disease: the upper limb is first. *Mov Disord.* 2021 36(4):905-915.
29. Tyler Harrison Reekes^{1,2}, Christopher Ian Higginson³, Christina Raye Ledbetter^{2,4}, Niroshan Sathivadivel^{2,5}, Richard Matthew Zweig⁵ and Elizabeth Ann Disbrow. Sex specific cognitive differences in Parkinson disease. *npj Parkinson's Disease* (2020) 6:7.
30. Berg D, Postuma RB, Adler CH, *et al.* MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015;30(12):1600-1611.
31. Postuma RB, Berg D. Prodromal Parkinson's disease: the decade past, the decade to come. *Mov Disord.* 2019;34(5):665-675.
32. Fernández E., Linazasoro G. Definición De La Enfermedad De Parkinson: Historia Y Criterios Diagnósticos. Bloque 2. Enfermedad De Parkinson. Conceptos Y Aspectos Generales. Máster En Trastornos Del Movimiento, 12.^a Ed. 2023, Viguera Editores SI
33. Juri C., Wanner V. Neuroimages In Parkinson's Disease: Role Of MRI, Pet And Spect. *Rev. Med. Clin. Condes* - 2016; 27(3) 380-391.
34. C. Lorenzo-Bosquet, J., Hernández-Vara J., Castell-Conesa, F., Miquel-Rodríguez. Neuroimagen funcional mediante Spect en la enfermedad de Parkinson y los parkinsonismos. *Rev neurol*, 2008, 46(7), 430-435.
35. Rodríguez-Blázquez C, Schrag A, Rizos A, Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Weintraub D. Prevalence of non-motor symptoms and non-motor fluctuations in Parkinson's disease using the MDS-NMS. *Mov Disord Clin Pract.* 2020;8:231-239.

36. Jankovic J, Tan EK. Parkinson's disease: etiopathogenesis and treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2020 Aug. 91(8):795–808.
37. Martinez-Martin P, Falup Pecurariu C, Odin P, van Hilten JJ, Antonini A, Rojo-Abuin JM, BorgesV, Trenkwalder C, Aarsland D, Brooks DJ, Ray Chaudhuri K (2012) Genderrelated differences in the burden of non-motor symptoms in Parkinson's disease. *J Neurol.* **259**, 1639-1647.
38. Daniel Weintraub, Eugenia Mamikonyan. The Neuropsychiatry of Parkinson Disease: A Perfect Storm. *Am J Geriatr Psychiatry* 27:9, September 2019.
39. Aarsland D, Bronnick K, Williams-Gray C, et al: Mild cognitive impairment in Parkinson's disease: a multicenter pooled analysis. *Neurology* 2010; 75:1062–1069.
40. Jellinger K, Seppi K, Wenning G, et al: Impact of coexistent Alzheimer pathology on the natural history of Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2002; 109:329–339.
41. Aarsland D, Andersen K, Larsen J, et al: Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. *Arch Neurol* 2003; 60:387–392.
42. Weintraub D, Simuni T, Caspell-Garcia C, et al: Cognitive performance and neuropsychiatric symptoms in early, untreated Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015; 30:919–927.
43. Fengler S, Liepelt-Scarfone I, Brockman K, et al: Cognitive changes in prodromal Parkinson's disease: a review. *Mov Disord* 2017; 32:1655–1666].
44. Jankovic, J. & Kapadia, A. S. Functional decline in Parkinson disease. *Arch. Neurol.* 58, 1611–1615 (2001).
45. Cholerton B, Johnson CO, Fish B, Quinn JF, Chung KA, Peterson-Hiller AL, Rosenthal LS, Dawson TM, Albert MS, Hu SC, Mata IF, Leverenz JB, Poston KL, Montine TJ, Zabetian CP, Edwards KL (2018) Sex differences in progression to mild cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* **50**, 29-36.
46. Lin SJ, Baumeister TR, Garg S,McKeownMJ(2018) Cognitive profiles and hub vulnerability in Parkinson's disease. *Front Neurol* **9**, 482.
47. Leentjens A: Depression in Parkinson's disease: conceptual issues and clinical challenges. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2004; 17:120–126.

48. Chuquilin-Arista, Alvarez-Avellon, Menendez-Gonzalez. Depression y ansiedad, presentes en gran parte de pacientes con enfermedad de Parkinson. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2019; Oct 9.
49. Feldmann A, Illes Z, Kosztolanyi P, et al: Morphometric changes of gray matter in Parkinson's disease with depression: a voxelbased morphometry study. *Mov Disord* 2008; 23:42–46.
50. Cardoso E, Maia F, Fregni F, et al: Depression in Parkinson's disease: convergence from voxel-based morphometry and functional magnetic resonance imaging in the limbic thalamus. *NeuroImage* 2009; 47:467–472.
51. Park, A., & Stacy, M. (2011). Dopamine-induced nonmotor symptoms of Parkinson's disease. *Parkinson's Disease*, 485063.
52. Forsaa E, Larsen J, Wentzel-Larsen T, et al: A 12-year populationbased study of psychosis in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2010; 67:996–1001.
53. Pagonabarraga J, Martinez-Horta S, Fernandez de Bobadilla R, et al: Minor hallucinations occur in drug-naive Parkinson's disease patients, even from the premotor phase. *Mov Disord* 2016; 31:45–52.
54. Wolters E: Dopaminomimetic psychosis in Parkinson's disease patients: diagnosis and treatment. *Neurology* 1999;52(suppl 3): S10–S13.
55. Pahwa R, Isaacson SH, Small GW, Torres-Yaghi Y, Pagan F, Sabbagh M. Screening, Diagnosis, and Management of Parkinson's Disease Psychosis: Recommendations From an Expert Panel. *Neurol Ther.* 2022 Dec;11(4):1571-1582.
56. Daniel Weintraub, Eugenia Mamikonyan. The Neuropsychiatry of Parkinson Disease: A Perfect Storm. *Am J Geriatr Psychiatry* 27:9, September 2019.
57. Voon V, Sohr M, Lang A, et al: Impulse control disorders in Parkinson disease: a multicenter case-control study. *Ann Neurol* 2011; 69:986–996.
58. Evans A, Katzenschlager R, Paviour D, et al: Punding in Parkinson's disease: its relation to the dopamine dysregulation syndrome. *Mov Disord* 2004; 19:397–405.
59. Postuma RB, Gagnon JF, Rompré S, Montplaisir JY. Severity of REM atonia loss in idiopathic REM sleep behavior disorder predicts Parkinson disease. *Neurology.* 2010;74:239-244.

60. Baba T, Kikuchi A, Hirayama K, *et al.* Severe olfactory dysfunction is a prodromal symptom of dementia associated with Parkinson's disease: a 3 years longitudinal study. *Brain.* 2012;135 (Pt 1):161-169.
61. Stefani A, Iranzo A, Holzkecht E, *et al.* Alpha-synuclein seeds in olfactory mucosa of patients with isolated REM sleep behaviour disorder. *Brain.* 2021;144:1118-1126.
62. Ponsen MM, Stoffers D, Booij J, van Eck-Smit BL, Wolters ECh, Berendse HW. Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 2004;56:173-181.
63. Oh YS, Kim JS, Hwang EJ, Lyoo CH. Striatal dopamine uptake and olfactory dysfunction in patients with early Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2018;56:47-51.
64. Fearnley JMM, Lees AJ. Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain.* 1991;114(Pt 5):2283-2301.
65. Monje MHG, Sánchez-Ferro Á, Pineda-Pardo JA, Vela-Desojo L, Alonso-Frech F, Obeso JA. Motor onset topography and progression in Parkinson's disease: the upper limb is first. *Mov Disord.* 2021 36(4):905-915.
66. Solla P, Cannas A, Iba FC, Loi F, Corona M, Orofino G, Marrosu MG, Marrosu F (2012) Gender differences in motor and non-motor symptoms among Sardinian patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci* **323**, 33-39.
67. Zamani B. Evaluation of cerebral vasomotor reactivity in Parkinson's disease: Is there any association with orthostatic hypotension? *Clinical Neurology and Neurosurgery.* 2011; 113: p. 368 – 372.
68. Indelicato E, Fanciulli A, Poewe W, *et al.* Cerebral autoregulation and white matter lesions in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Parkinsonism Relat Disord* 2015;21(12):1393–1397.
69. Provinciali L. Investigation of cerebrovascular reactivity using transcranial Doppler sonography Evaluation and comparison of different methods. *Fund Neurol.* 1990; 5: p. 33 – 41.
70. Alexandrov A. Transcranial Doppler: an overview of its clinical applications. *The Internet J Emerg Intensive Care Med.* 1999; 4(1), y Brisson RT. Altered Cerebral Vasoreactivity on Transcranial Color-Coded Sonography Related to Akinetic-Rigid Phenotype of Parkinson's Disease: Interim Analysis of a Cross-Sectional Study. *Brain Sci.* 2023;13(5):709.

71. Martínez A. (2023) Vasorreactividad cerebral en pacientes con enfermedad de Parkinson y diabetes. [Tesis de subespecialidad en Neurología]. Universidad Autónoma de Nuevo León. <http://eprints.uanl.mx/id/eprint/26524>
72. Bohnen NI. White matter lesions in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol*. 2011; 7: p 229- 36.
73. Castillo S, Estrada I, Gongora F. Cerebral Vasomotor Reactivity in Parkinson's Disease: A Missing Link Between Dysautonomia, White Matter Lesions, and Cognitive Decline? *Movement Disorders Clinical Practice* 2020; 7(8): 994–995.
74. Zamani B, Mehrabani M, Fereshtehnejad SM, et al. Evaluation of cerebral vasomotor reactivity in Parkinson's disease: is there any association with orthostatic hypotension? *Clin Neurol Neurosurg* 2011;113(5): 368–372.
75. Espino-Ojeda A, Martinez HR, Góngora-Rivera F, et al. Cerebral Vasoreactivity in Parkinson's disease: a cross-sectional pilot study in a Hispanic cohort. *J Alzheimers Dis Parkinsonism* 2017;7(336):2161.
76. Krainik A, Maillet A, Fleury V, et al. Levodopa does not change cerebral vasoreactivity in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2013;28(4):469–475.
77. Tavares R, Leite R, De Lima J, et al. Ultrasonographic Changes in Brain Hemodynamics in Patients with Parkinson's Disease and Risk Factors for Cerebrovascular Disease: A Pilot Study. *Hindawi Parkinson's Disease Volume* 2021, Article ID 1713496, 6 pages <https://doi.org/10.1155/2021/1713496>
78. Silvia Cerri, Liudmila Mus and Fabio Blandini.. Parkinson's Disease in Women and Men: What's the Difference? *Journal of Parkinson's Disease* 9 (2019) 501–515.
79. Krause DN, Duckles SP, Pelligrino DA. Influence of sex steroid hormones on cerebrovascular function. *J Appl Physiol* 2006;101:1252-61.
80. Darling AM, Richey RE, Akins JD, Et Al. La Reactividad Cerebrovascular Está Disminuida En Adultos Jóvenes Con Trastorno Depresivo Mayor: La Influencia De La Sintomatología Depresiva Actual. *Revista De Trastornos Afectivos*. 2021;295:513-521.

APENDICE

Formato de Consentimiento Informado



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

FORMATO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del Estudio	Perfil clínico y de vasorreactividad cerebral en enfermedad de Parkinson de acuerdo al género.
Nombre del Investigador Principal	Dra. Ingrid Eloisa Estrada Bellmann.
Servicio / Departamento	Neurología
Teléfono de Contacto	8183331242
Persona de Contacto	Dra. Mariana Aurora Cansino Torres
Versión de Documento	3.0
Fecha de Documento	Julio 2024

Usted ha sido invitado(a) a participar en un estudio de investigación. Este documento contiene información importante acerca del propósito del estudio, lo que Usted hará si decide participar, y la forma en que nos gustaría utilizar su información personal y la de su salud. Puede contener palabras que Usted no entienda. Por favor solicite a su médico o al personal del estudio que le explique cualquier palabra o información que no le quede clara.

Centro de investigación: Departamento de Neurología Adultos del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Universidad Autónoma de Nuevo León.
Dirección: Av. Dr. José Eleuterio González S/N, Mitras Centro, 64460 Monterrey, N.L.
Teléfono: 8183891111
Teléfono de contacto de 24 horas: 3310892123



1. ¿CUÁL ES EL PROPÓSITO DEL ESTUDIO?

El propósito de esta investigación es evaluar a los pacientes con Enfermedad de Parkinson, para detectar anomalías en la circulación cerebral. Y si estos cambios tienen relación con el género.

Los datos de esta investigación serán utilizados para analizar los cambios de los vasos sanguíneos cerebrales en dichos pacientes y encontrar si existe relación entre la presencia de alteraciones y el agravamiento de la Enfermedad de Parkinson.

Hay estudios en donde se ha evaluado la circulación cerebral en los pacientes con Parkinson, sin embargo, hasta el momento no se ha descrito si existe relación o no con la diferencia de género en población mexicana.

2. ¿CUÁL SERÁ LA DURACIÓN DEL ESTUDIO Y CUÁNTOS PARTICIPANTES HABRÁ EN ESTE ESTUDIO?

La duración del estudio será de cuatro meses, requiriendo dos citas: en la primera se llevará a cabo la realización de historia clínica y aplicación de escalas; y en la segunda, la medición del flujo sanguíneo a



Formato de Consentimiento Informado 036 0018 2024
SERVICIO DE NEUROLOGÍA
Av. Francisco I. Madero Pte. s/n y Ave. Gonzalitos C.P. 64460
Col. Mitras Centro Monterrey, N.L. México
81 8348-0497 Y 81 8348-9266
CONM. 81 8389-1111 EXT. 3309



1
Servicio
Neurología
Hospital Universitario



través de la Ecografía Doppler Transcraneal en reposo y post inhalación de dióxido de carbono. El tiempo aproximado por cita será de 60 minutos.

El Investigador espera incluir 60 de sujetos de participación en este protocolo.

3. ¿CUÁLES SON LOS REQUISITOS QUE SE TOMARÁN EN CUENTA PARA MI PARTICIPACIÓN?

Podrán participar personas con diagnóstico de Enfermedad de Parkinson idiopática, que presenten las siguientes características: que sean mayores de 18 años y acudan a seguimiento regular a la consulta externa del Servicio de Neurología. No podrán participar en la presente investigación, aquellos pacientes con EP secundaria a infarto cerebral, aquellos con enfermedad de los vasos sanguíneos cerebrales conocida, enfermedad pulmonar grave, insuficiencia cardíaca grave, cirugía intracraneal o ventana transtemporal inadecuada para realización de Eco Doppler

4. ¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO DEL ESTUDIO?

Si usted decide participar en este estudio de investigación se le solicitará que acuda a dos citas, con una duración de una hora cada una, en la primera se le realizará una historia clínica general sobre su enfermedad de Parkinson, y se le aplicará cinco escalas: UPDRS, Escala de Estadio Hoehn y Yahr. (H&Y), Escala Montreal Cognitive Assessment (Moca), Escala de Sueño en Enfermedad de Parkinson (PDSS) y Escala de Síntomas no Motores en Enfermedad de Parkinson (NMSS).

- I. Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS).
Conformada por cuatro partes: Parte I (evalúa el impacto no motor de la EP en las experiencias de la vida diaria de los pacientes), Parte II (experiencias motoras de la vida diaria), Parte III (exploración motora) y Parte IV (complicaciones motoras).
- II. Escala del Estadio Hoehn y Yahr (H&Y).
Establece el estadio evolutivo y la progresión de la enfermedad, clasifica al paciente de acuerdo a la severidad de los síntomas.
- III. Escala Montreal Cognitive Assessment (MOCA).
Prueba de cribado para evaluar la función cognitiva, explora 6 dominios: memoria, capacidad visuoespacial, función ejecutiva, atención/concentración/memoria de trabajo, lenguaje y orientación.
- IV. Escala de Sueño en Enfermedad de Parkinson (PDSS).
Escala diseñada para medir problemas nocturnos, alteraciones del sueño y somnolencia excesiva durante la última semana. Evalúa 15 preguntas mediante una escala análoga de 0 a 10, en la que 10 es el estado óptimo de sueño.
- V. Escala de Síntomas no Motores en Enfermedad de Parkinson (NMSS).
Escala basada en 30 ítems para evaluar síntomas no motores en pacientes con EP.

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

En su segunda visita, se le realizará la ecografía Doppler transcraneal y se evaluará su estudio de resonancia magnética cerebral para la clasificación de los hallazgos que encontremos.

5. ¿CUÁLES SON LOS PROCEDIMIENTOS QUE SE ME REALIZARÁN?

Si usted se ofrece como voluntario para participar en esta investigación, se le pedirá acudir al servicio de Neurología, donde se le realizará un cuestionario llenado por el médico y se someterá a exploración física y neurológica. Posteriormente (puede ser el mismo día o en una cita después) se realizará un estudio de Ecografía Doppler transcraneal, el cual como ya se explicó previamente, ayudará a los investigadores a examinar el estado de su circulación cerebral, tiene una duración aproximada de 20 a 30 minutos y consiste



SERVICIO DE NEUROLOGÍA
Av. Francisco I. Madero Pte. s/n y Ave. Gonzalitos C.P. 64460
Col. Mitras Centro Monterrey, N.L. México
81 8348-0497 Y 81 8348-9266
CONM. 81 8389-1111 EXT. 3309



Servicio ²
Neurología
Hospital Universitario



en lo siguiente: se le solicitará que se acueste en una camilla con la cabeza apoyada y ligeramente levantada. Se le tomará la presión arterial, frecuencia cardíaca y respiratoria e inhalará dióxido de carbono al 7%. Un médico entrenado realizará la ecografía transcraneal, colocando escasa cantidad de gel a base de agua en su cabeza, específicamente en el área de la sien y posteriormente el transductor del ecógrafo, que es la parte del aparato que envía y recibe la señal para valorar con ello los vasos sanguíneos cerebrales.

6. ¿QUÉ VA A HACER SI USTED DECIDE PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO?

Si usted decide participar en este estudio de investigación será necesario que usted acuda a 2 citas programadas para la realización de los procedimientos antes descritos. Se solicita disponibilidad de un tiempo de aproximadamente 60 minutos por cita, para un total de 120 minutos tomando en cuenta la totalidad de las citas. Independientemente de su participación en este estudio, deberá acudir a su cita de seguimiento a la consulta externa de neurología conforme a lo indicado por su médico tratante y de acuerdo a lo establecido en el tarjetón de citas otorgado por el Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González.

7. ¿CUÁLES SON LOS POSIBLES RIESGOS O MOLESTIAS?

El estudio de Ecografía Doppler Transcraneal es un procedimiento benigno no invasivo. Existen algunas complicaciones las cuales son muy raras. El aparato para realizar el estudio emite calor, lo cual puede ocasionar quemaduras leves, sin embargo, esto es extremadamente infrecuente y con los equipos que se manejan en la actualidad es poco probable. Se prefiere no aplicarlo sobre lesiones visibles de piel para evitar cualquier efecto sobre ellas, por lo que si usted nota alguna anomalía en su piel debe de comunicarlo con el médico. El ultrasonido no emite radiación por lo que no hay riesgo de lesiones por radiación.

Como se explicó previamente, durante el estudio se le solicitará que inhale dióxido de carbono al 7%, el dióxido de carbono normalmente se encuentra en el aire que respiramos, sin embargo, aquí lo inhalará a mayor concentración de la del aire. La concentración que inhalará es muy baja para ser tóxica y el tiempo será muy corto para provocar alteraciones graves, sin embargo, puede sentir un poco de dolor de cabeza o mareo además de respiraciones más frecuentes. Las molestias previamente descritas son poco frecuentes.

Siéntase libre de comunicarle al médico si usted presenta algún efecto que le ocasione malestar al momento del estudio.

8. ¿CUÁLES SON LOS POSIBLES BENEFICIOS PARA USTED O PARA OTROS?

Entre los beneficios que existen al participar la investigación, se encuentra conocer la gravedad clínica de su Enfermedad y el estado de su circulación cerebral gracias a los estudios realizados. Se les podrá emitir copia de los resultados obtenidos. Gracias a su colaboración, se podrá conocer si hay alteraciones vasculares que se asocian con la Enfermedad de Parkinson y su relación con el género, con esto los beneficios a futuro pudieran ser nuevos tratamientos para su padecimiento.

9. ¿QUÉ OTROS PROCEDIMIENTOS O TRATAMIENTOS PODRÍAN ESTAR DISPONIBLES PARA USTED?

Este estudio es solamente para fines descriptivos; no se proporcionará tratamiento, por lo que el tratamiento que utilizará será el previo ya utilizado indicado por su médico tratante.



Febrero de 2024
Firma del Consejo de Investigación y Comité de Ética en Investigación
Av. Francisco I. Madero Pte. s/n y Ave. Gonzalitos C.P. 64460
Col. Mitras Centro Monterrey, N.L., México
81 8348-0497 Y 81 8348-9266
CONM. 81 8389-1111 EXT. 3309



COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

10. ¿SU PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO LE GENERARÁ ALGÚN COSTO?

No habrá costos para usted por participar en este estudio.
La valoración neurológica y el estudio de Doppler Transcraneal se realizarán sin costo alguno.

11. ¿SE LE PROPORCIONARÁ ALGUNA COMPENSACIÓN ECONÓMICA PARA GASTOS DE TRANSPORTACIÓN?

A usted no se le proporcionará ninguna compensación para sus gastos de transportación.

12. ¿RECIBIRÁ ALGÚN PAGO POR SU PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO?

No recibirá ningún incentivo económico y/o material por participar en la investigación.

13. ¿SE ALMACENARÁN MUESTRAS DE SANGRE O TEJIDOS PARA FUTURAS INVESTIGACIONES?

El estudio no requiere la toma de muestras de sangre o tejido de ningún tipo.

14. ¿QUÉ DEBE HACER SI LE PASA ALGO COMO RESULTADO DE PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO?

Si usted sufre una lesión o enfermedad durante su participación en el estudio, debe informárselo inmediatamente al médico del estudio. En caso de una emergencia, deberá acudir al Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González o al hospital mas cercano a su domicilio.

Los gastos que genere dicha lesión o enfermedad sólo le serán pagados si el médico del estudio ha decidido que la lesión / enfermedad está directamente relacionada con los procedimientos del estudio, y no es el resultado de una condición pre-existente de la progresión normal de su enfermedad, o porque no se han seguido las indicaciones que el médico de estudio ha recomendado.

15.- ¿CUÁLES SON SUS DERECHOS COMO SUJETO DE INVESTIGACIÓN?

Si decide participar en este estudio, Usted tiene derecho a ser tratado con respeto, incluyendo la decisión de continuar o no su participación en el estudio. Usted es libre de terminar su participación en este estudio en cualquier momento.

16.- ¿PUEDE TERMINAR SU PARTICIPACIÓN EN CUALQUIER MOMENTO DEL ESTUDIO?

Su participación es estrictamente voluntaria. Si desea suspender su participación, puede hacerlo con libertad en cualquier momento. Favor de comunicarlo al investigador Dra. Mariana Aurora Cansino Torres, con número de celular 3310892123. Si elige no participar o retirarse del estudio, su atención médica presente y/o futura no se verá afectada y no incurrirá en sanciones ni perderá los beneficios a los que usted tendría derecho de algún otro modo.

Si Usted decide retirarse de este estudio, deberá realizar lo siguiente:

- Notificar a su médico tratante del estudio a través de un documento impreso que incluya los motivos de retiro.



SERVICIO DE NEUROLOGÍA
Av. Francisco I. Madero Ple. s/n y Ave. Gonzalitos C.P. 64460
Col. Mitras Centro Monterrey, N.L. México
81 8348-0497 Y 81 8348-9266
CONM. 81 8389-1111 EXT. 3309





UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

Su participación también podrá ser suspendida o terminada por el médico del estudio, sin su consentimiento, por cualquiera de las siguientes circunstancias:

- Que el estudio haya sido cancelado.
- Que el médico considere que es lo mejor para Usted.
- Que necesita algún procedimiento o medicamento que interfiere con esta investigación.
- Que no ha seguido las indicaciones del médico lo que pudiera traer como consecuencias problemas en su salud.

Si su participación en el estudio se da por terminada, por cualquier razón, por su seguridad, el médico continuará con seguimientos clínicos. Además, su información médica recabada hasta ese momento podrá ser utilizada para fines de la investigación.

17.- ¿CÓMO SE PROTEGERÁ LA CONFIDENCIALIDAD DE SUS DATOS PERSONALES Y LA INFORMACIÓN DE SU EXPEDIENTE CLÍNICO?

Si acepta participar en la investigación, el médico del estudio recabará y registrará información personal confidencial acerca de su salud y de su tratamiento. Esta información no contendrá su nombre completo ni su domicilio, pero podrá contener otra información acerca de Usted, tal como iniciales y su fecha de nacimiento. Toda esta información tiene como finalidad garantizar la integridad científica de la investigación. Su nombre no será conocido fuera de la Institución al menos que lo requiera nuestra Ley.

Usted tiene el derecho de controlar el uso de sus datos personales de acuerdo a la Ley Federal de Protección de datos Personales en Posición de Particulares, así mismo de solicitar el acceso, corrección y oposición de su información personal. La solicitud será procesada de acuerdo a las regulaciones de protección de datos vigentes. Sin embargo, cierta información no podrá estar disponible hasta que el estudio sea completado, esto con la finalidad de proteger la integridad del Estudio.

La Facultad de Medicina y Hospital Universitario, así como el Investigador serán los responsables de salvaguardar la información de acuerdo con las regulaciones locales.

Usted tiene el derecho de solicitar por escrito al médico un resumen de su expediente clínico.

La información personal acerca de su salud y de su tratamiento del estudio podrá procesarse o transferirse a terceros en otros países para fines de investigación y de reportes de seguridad, incluyendo agencias reguladoras locales (Secretaría de Salud SSA a través de la COFEPRIS), así como al Comité de Ética en Investigación y al Comité de Investigación de nuestra Institución.

Para los propósitos de este estudio, autoridades sanitarias como la Secretaría de Salud y el Comité de Ética en Investigación y/o el Comité de Investigación de nuestra Institución, podrán inspeccionar su expediente clínico, incluso los datos que fueron recabados antes del inicio de su participación, los cuales pueden incluir su nombre, domicilio u otra información personal.

En caso necesario estas auditorías o inspecciones podrán hacer fotocopias de parte o de todo su expediente clínico. La razón de esto es asegurar que el estudio se está llevando a cabo apropiadamente con la finalidad de salvaguardar sus derechos como sujeto en investigación.

Los resultados de este estudio de investigación podrán presentarse en reuniones o en publicaciones.



Formación y Consentimiento informado
SERVICIO DE NEUROLOGÍA
Av. Francisco I. Madero Pte. s/n y Ave. Gonzalitos C.P. 64460
Col. Mitras Centro Monterrey, N.L. México
81 8348-0497 Y 81 8348-9266
CONM. 81 8389-1111 EXT. 3309



COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

La información recabada durante este estudio será recopilada en bases de datos del investigador, los cuales podrán ser usados en otros estudios en el futuro. Estos datos no incluirán información médica personal confidencial. Se mantendrá el anonimato.

Al firmar este documento, Usted autoriza el uso y revelaciones de la información acerca de su estado de salud y tratamiento identificado en esta forma de consentimiento. No perderá ninguno de sus derechos legales como sujeto de investigación. Si hay cambios en el uso de su información, su médico le informará.

18.- SI TIENE PREGUNTAS O INQUIETUDES ACERCA DE ESTE ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN, ¿A QUIÉN PUEDE LLAMAR?

En caso de tener alguna pregunta relacionada a sus derechos como sujeto de investigación de la Facultad de Medicina y Hospital Universitario podrá contactar al **Dr. Óscar de la Garza Castro**, Presidente del Comité de Ética en Investigación de nuestra Institución o al **Lic. Jaime Iván Aponte Vázquez** en caso de tener dudas en relación a sus derechos como paciente.

Comité de Ética en Investigación del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González".

Av. Francisco I. Madero y Av. Gonzalitos s/n
Col. Mitras Centro, Monterrey, Nuevo León México.
CP 64460
Teléfonos: 8183294050 ext. 2870 a 2874
Correo electrónico: investigacionclinica@meduanl.com

Teléfono de contacto de 24 horas
Dra. Mariana Aurora Cansino Torres
Teléfono: 3310892123



COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

RESUMEN CONSENTIMIENTO

PARA LLENAR POR EL SUJETO DE INVESTIGACIÓN

- Mi participación es completamente voluntaria.
- Confirmando que he leído y entendido este documento y la información proporcionada del estudio.
- Confirmando que se me ha explicado el estudio, que he tenido la oportunidad de hacer preguntas y que se me ha dado el tiempo suficiente para decidir sobre mi participación. Sé con quién debo comunicarme si tengo más preguntas.
- Entiendo que las secciones de mis anotaciones médicas serán revisadas cuando sea pertinente por el Comité de Ética en Investigación o cualquier otra autoridad regulatoria para proteger mi participación en el estudio.
- Acepto que mis datos personales se archiven bajo códigos que permitan mi identificación.
- Acepto que mi médico general sea informado de mi participación en este estudio.
- Acepto que la información acerca de este estudio y los resultados de cualquier examen o procedimiento pueden ser incluidos en mi expediente clínico.
- Confirmando que se me ha entregado un duplicado de este documento de consentimiento firmado.



Formado y Conservado en el Archivo de la Universidad Autónoma de Nuevo León el 20 de Julio de 2024
Av. Francisco I. Madero Pte. s/n y Ave. Gonzalitos C.P. 64460
Col. Mitras Centro Monterrey, N.L. México
81 8348-0497 Y 81 8348-9266
CONM. 81 8389-1111 EXT. 3309



6
Servicio
Neurología
Hospital Universitario



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

Nombre del Sujeto de Investigación / Tutor o representante legal

Firma

Fecha

PRIMER TESTIGO

Nombre del Primer Testigo

Firma

Dirección

Fecha

Relación con el Sujeto de Investigación

SEGUNDO TESTIGO

Nombre del Segundo Testigo

Firma

Dirección

Fecha

Relación con el Sujeto de Investigación

PERSONA QUE OBTIENE CONSENTIMIENTO

He discutido lo anterior y he aclarado las dudas. A mi más leal saber y entender, el sujeto está proporcionando su consentimiento tanto voluntariamente como de una manera informada, y él/ella posee el derecho legal y la capacidad mental suficiente para otorgar este consentimiento.

Nombre de la Persona que obtiene el Consentimiento

Firma

Fecha



Formulario de Consentimiento Informado 03/06/2024
SERVICIO DE NEUROLOGÍA
Av. Francisco I. Madero Plc. s/n y Ave. Gonzalitos C.P. 64460
Col. Mitras Centro Monterrey, N.L. México
81 8348-0497 Y 81 8348-9266
CONM. 81 8389-1111 EXT. 3309



7
Servicio
Neurología
Hospital Universitario

RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

Mariana Aurora Cansino Torres
Candidata para grado de Subespecialista en Neurología

Tesis: Perfil Clínico y de Vasorreactividad Cerebral en Enfermedad de Parkinson de acuerdo al Género.

Campo de estudio: Ciencias de la Salud

Biografía

Nacida el 14 de mayo de 1991 en la ciudad de Chihuahua, Chihuahua, México.
Mis padres: José Luis Cansino Mondragón, Ingeniero en Electrónica jubilado y Guadalupe Torrez Pérez, maestra, doctora, psicóloga, administradora del hogar.
Mis hermanas: Martha, Licenciada en Comercio Internacional; Marisol, Médico Cirujano y Partero; Maribel, Licenciada en Relaciones Internacionales y Marina, residente de Medicina Física y Rehabilitación.
Mi ahijada Sophia Alejandra y mis sobrinos Santiago, Dante y Luisana.
Mi pareja, Raúl Eduardo Quintero Castro, residente de Geriátrica.

Formación Profesional

Egresada de la Universidad de Guadalajara con grado de Médico Cirujano y Partero en 2014.
Especialista en Medicina Interna en el Hospital General de Occidente en 2022.
Certificada por consejo de Medicina Interna en febrero 2024.
MTr. Trastornos del Movimiento por Universidad de Murcia en abril 2024.
Marzo 2022 – a la fecha, residente de Neurología en el Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Universidad Autónoma de Nuevo León.

CP 9196184: Medicina General

CP 14470057: Medicina Interna