

**UNIVERSIDAD
HISPANOAMERICANA**

CARRERA DE MEDICINA Y CIRUGÍA

*Tesis para optar por el grado académico de
Licenciatura en Medicina y Cirugía*

**CARGA DE LA ENFERMEDAD Y
MORTALIDAD POR ENFERMEDAD DE
PARKINSON EN PACIENTES ADULTOS
MAYORES EN COSTA RICA DURANTE
EL PERIODO DE 1990-2019**

JOSSUÉ ARTURO RUIZ VALLE

Julio, 2022

ÍNDICE DE CONTENIDO

ÍNDICE DE CONTENIDO	ii
ÍNDICE DE TABLAS.....	v
ÍNDICE DE FIGURAS	vi
DEDICATORIA.....	vii
AGRADECIMIENTO	viii
RESUMEN.....	ix
ABSTRACT	x
CAPÍTULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN.....	11
1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	12
1.1.1. Antecedentes del problema.....	12
1.1.2. Delimitación de problema	14
1.1.3. Justificación	15
1.2. REDACCIÓN DEL PROBLEMA CENTRAL: PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	16
1.3. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN	17
1.3.1. Objetivo General.....	17
1.3.2. Objetivos Específicos	17
1.4. ALCANCES Y LIMITACIONES.....	18
1.4.1 Alcances de la investigación.....	18
1.4.2 Limitaciones de la investigación	18
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	19
2.1. GANGLIOS BASALES.....	20
2.1.1. Definición de Ganglios Basales.....	20
2.1.2. Anatomía de Ganglios Basales	20

2.1.3.	Fisiología de los Ganglios Basales	22
2.2.	ENFERMEDAD DE PARKINSON.....	25
2.2.1.	Definición de enfermedad de Parkinson.....	25
2.2.2.	Epidemiología de enfermedad de Parkinson	25
2.2.3.	Etiología y factores de riesgo	26
2.2.4.	Factores protectores	30
2.2.5.	Fisiopatología	32
2.2.6.	Manifestaciones clínicas	34
2.2.7.	Diagnóstico	42
2.2.8.	Tratamiento.....	49
2.3.	CARGA DE LA ENFERMEDAD	56
2.3.1.	Definición de Carga de la enfermedad	56
2.3.2.	Componentes de la carga de la enfermedad	56
2.3.3.	Incidencia y prevalencia	57
2.4.	MORTALIDAD	57
2.4.1.	Definición de mortalidad	57
2.4.2.	Cálculo de la mortalidad.....	58
2.4.3.	Importancia de la mortalidad.....	58
CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO.....		59
3.1.	ENFOQUE DE LA INVESTIGACIÓN.....	60
3.2.	TIPO DE INVESTIGACIÓN.....	60
3.3.	UNIDADES DE ANÁLISIS U OBJETOS DE ESTUDIO.....	60
3.3.1.	Población y área de estudio	60
3.3.2.	Muestra	60
3.3.3.	Criterios de inclusión y exclusión	61
3.4.	INSTRUMENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN	61

3.5.	DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN.....	61
3.6.	OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.....	62
CAPÍTULO IV: PRESENTACIÓN DE RESULTADOS.....		66
CAPÍTULO V: DISCUSIÓN E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS.....		75
5.1.	DISCUSIÓN E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS.....	76
CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....		81
6.1.	CONCLUSIONES.....	82
6.2.	RECOMENDACIONES.....	84
GLOSARIO Y ABREVIATURAS.....		86
BIBLIOGRAFÍA.....		87
ANEXOS.....		97
DECLARACIÓN JURADA.....		98
CARTA DE APROBACIÓN.....		99
CARTA DE LECTOR.....		100

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Criterios Diagnósticos del Banco de Cerebros de la Sociedad Británica de Enfermedad de Parkinson.	44
Tabla 2: Criterios Diagnósticos de la Movement Disorder Society.	46
Tabla 3: Beneficios y efectos adversos de los medicamentos utilizados en la EP.	52
Tabla 4: Tratamiento de los síntomas autonómicos en la EP.	53
Tabla 5: Tratamiento de los síntomas neuropsiquiátricos en la EP.	54
Tabla 6: Tratamiento de los trastornos del sueño en la EP.	54

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura N°1: Vías directa e indirecta de los Ganglios Basales.	24
Figura N°2: Vías directa e indirecta de los Ganglios Basales en la Enfermedad de Parkinson.	33
Figura N°3: Tasa de mortalidad por Enfermedad de Parkinson según sexo en el grupo etario de 50 a 69 años en Costa Rica durante el periodo de 1990 a 2019.	67
Figura N°4: Tasa de mortalidad por Enfermedad de Parkinson según sexo en el grupo etario de > 70 años en Costa Rica durante el periodo de 1990 a 2019.	68
Figura N°5: Años de Vida Ajustados por Discapacidad (AVAD) por Enfermedad de Parkinson según sexo en el grupo etario de 50 a 69 años en Costa Rica durante el periodo de 1990 a 2019.	69
Figura N°6: Años de Vida Ajustados por Discapacidad (AVAD) por Enfermedad de Parkinson según sexo en el grupo etario de > 70 años en Costa Rica durante el periodo de 1990 a 2019.	70
Figura N°7: Años Vividos con Discapacidad (AVD) por Enfermedad de Parkinson según sexo en el grupo etario de 50 a 69 años en Costa Rica durante el periodo de 1990 a 2019.	71
Figura N°8: Años Vividos con Discapacidad (AVD) por Enfermedad de Parkinson según sexo en el grupo etario de > 70 años en Costa Rica durante el periodo de 1990 a 2019.	72
Figura N°9: Años de Vida Perdidos (AVP) por Enfermedad de Parkinson según sexo en el grupo etario de 50 a 69 años en Costa Rica durante el periodo de 1990 a 2019.	73
Figura N°10: Años de Vida Perdidos (AVP) por Enfermedad de Parkinson según sexo en el grupo etario > 70 años en Costa Rica durante el periodo de 1990 a 2019.	74

DEDICATORIA

Dedico este TFG principalmente a Dios, quién ha sido mi guía y mi fortaleza, por haberme permitido llegar a este momento tan importante de mi formación profesional.

A mi madre, por ser el pilar más importante de este proceso y acompañarme durante todo este proceso y no dejarme de la mano ni un instante. Además, por brindarme su apoyo incondicionalmente.

A. mi pareja y amigo, por apoyarme incondicionalmente y estar a mi lado a lo largo de este proceso. Sin duda alguna me ha demostrado su gran cariño y su interés por que sea un mejor ser humano, y por celebrar cada uno de mis logros.

A aquellos seres que hoy en día no están conmigo por educarme, amarme y sobre todo querer siempre lo mejor para mí; hoy sé el significado de amar después de la muerte.

AGRADECIMIENTO

Agradezco profundamente a Dios y a la Virgen por estar a mi lado, por darme salud, sabiduría y fortaleza en momentos de dificultad y de debilidad.

A mi madre por siempre motivarme y por apoyarme en todo momento y por haberme dado la oportunidad de tener una buena formación a lo largo de mi vida. Gracias a este gran pilar hoy no estuviera donde hoy en día estoy.

A Andrés por su apoyo incondicional durante este proceso, por sus consejos y su paciencia; gracias por ser tan especial conmigo y no dejarme de la mano.

A la Dra. Valeria Delgado por el acompañarme, guiarme y enseñarme lo necesario en este proceso, de modo que, gracias a ello logré culminar satisfactoriamente este proyecto.

RESUMEN

Introducción: la enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno neurodegenerativo común que se caracteriza por la pérdida de neuronas dopaminérgicas localizadas en la pars compacta de la sustancia negra en el mesencéfalo. La causa de la EP es desconocida, pero está asociada a una combinación de factores ambientales y variantes genéticas.

Objetivo general: analizar la carga de la enfermedad y mortalidad por Enfermedad de Parkinson en pacientes adultos mayores en Costa Rica durante el periodo de 1990-2019.

Metodología: los datos recolectados sobre la mortalidad y los indicadores de la carga de la enfermedad tales como AVAD, AVD y AVP fueron sustraídos a partir de la base de datos del Global Burden Disease (GBD) del Instituto de Métricas en Salud (IHME).

Resultados: en esta investigación se detectó que todas las tasas presentaron una tendencia de ascenso con ligeros descensos durante el periodo de estudio, además, el grupo de los hombres presentó las tasas más altas respecto al género.

Discusión: la enfermedad de Parkinson es un problema de salud pública que provoca una alta tasa de mortalidad en países desarrollados como Estados Unidos y España, la carga de la enfermedad también tiene un papel importante ya que cuanto mayor es la edad y el índice sociodemográfico mayor será su tasa.

Conclusiones: la enfermedad de Parkinson en la población costarricense se asemeja a las tendencias internacionales referente al sexo y grupo etario. La mortalidad y carga de la enfermedad afecta mayormente a la población de edades más avanzadas.

Palabras clave: Enfermedad de Parkinson, Carga de la Enfermedad, Años de Vida Ajustados a Discapacidad (AVAD), Años de Vividos con Discapacidad (AVD) y Años de Vida Perdidos por Muerte Prematura (AVP).

ABSTRACT

Introduction: Parkinson's disease (PD) is a common neurodegenerative disorder characterized by the loss of dopaminergic neurons located in the pars compacta of the substantia nigra in the midbrain. The cause of PD is unknown, but it is associated with a combination of environmental factors and genetic variants.

General objective: to analyze the burden of disease and mortality from Parkinson's disease in elderly patients in Costa Rica during the period 1990-2019.

Methodology: Data collected on mortality and disease burden indicators such as DALYs, YLDs, and YLLs were subtracted from the Global Burden Disease (GBD) database of the Institute for Health Metrics (IHME).

Results: in this investigation, it was detected that all the rates presented a rising trend with slight decreases during the study period, in addition, the group of men presented the highest rates with respect to gender.

Discussion: Parkinson's disease is a public health problem that causes a high mortality rate in developed countries such as the United States and Spain. The burden of the disease also plays an important role, since the older the age and the higher the sociodemographic index. will be your rate.

Conclusions: Parkinson's disease in the Costa Rican population resembles international trends regarding sex and age group. The mortality and burden of the disease mainly affects the older population.

Keywords: Parkinson's disease, Burden of Disease, Disability Adjusted Life Years (DALYs), Years Lived with Disability (YLD) and Years of Life Lost due to Premature Death (YLL).

CAPÍTULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1.1. Antecedentes del problema

La enfermedad de Parkinson (EP) fue descrita por James Parkinson en el año de 1817. Actualmente se considera como el segundo trastorno neurodegenerativo más común, ya que, la enfermedad de Alzheimer (EA) lidera estos padecimientos. Esta enfermedad se caracteriza por ser un trastorno del movimiento que varía de una persona a otra.^(1,2)

En la antigüedad, dentro de las primeras descripciones de esta enfermedad, fueron los egipcios percibieron síntomas como la sialorrea e hipotonía, en este caso ellos mencionaban que se “aflojaba la boca”. De forma similar, en países asiáticos como en India y China, describieron la presencia de movimientos escasos, sialorrea, “mirada reptiliana”, temblor cefálico y de manos; además, estos padecimientos eran atribuidos de forma general al avance de la edad.⁽³⁾

Según el Dr. Asmat Khan⁽¹⁾ los varones son más susceptibles a presentar esta condición, también, se refiere a que la población más vulnerable es aquella cuyas edades son igual o mayor a los 60 años, mientras que, las menores de 50 años son menos propensas a sufrir esta afección.

Para la Dra. Andrea Lee⁽⁴⁾ el aumento de la edad es el principal factor de riesgo conocido; además, los países con mayor prevalencia de la EP son aquellos industrializados donde su prevalencia es de hasta 0.3% con respecto a la población general.

A nivel global, la prevalencia de EP es del 1% en personas mayores de 60 años, mientras que en grupos de edad más avanzada, la prevalencia puede llegar hasta el 4%. De forma general se reporta una prevalencia anual que varía entre 100 y 200 por cada 100 000 personas y una incidencia anual de 15 por cada 100 000 personas. Diversos estudios muestran tasas de incidencia de acuerdo con los grupos de edad, en este caso se muestra

que la incidencia de EP en personas de 65 años o más es de 160 por cada 100 000 personas anualmente.^(4,5)

Mundialmente, la prevalencia de EP muestra grandes variaciones con respecto a poblaciones específicas, por ejemplo, en Asia se ha demostrado que la EP es menor en comparación a regiones de América y Europa. En China la prevalencia es de alrededor de 15 por cada 100 000 habitantes, en Norteamérica y Europa se estima que alcanza de 100 a 200 por cada 100 000 habitantes y más al sur de América, en Argentina específicamente se calcula aproximadamente 657 por cada 100 000 personas.⁽¹⁾

A nivel nacional, se hace énfasis de que en Costa Rica no existen datos epidemiológicos que describan la incidencia ni la prevalencia de EP; sin embargo, en el 2013 se estableció una prevalencia de un 8% en personas mayores a los 65 años, siendo 3,7 veces mayor a los estudios epidemiológicos internacionales. Esta tasa fue basada en individuos que acudieron a los EBAIS de Los Ángeles y Santo Tomas, ambos de la Clínica de Santo Domingo de Heredia, siendo de una zona rural y urbana, respectivamente.^(6,7)

Para el Dr. Huete Montealegre ⁽⁸⁾ residente de neurología; en Costa Rica la EP predomina en el género masculino (incidencia del 60.4% contra un 39.6% en mujeres) y afecta sobre todo a aquellas personas mayores de los 60 años respectivamente. La mayoría son procedentes de áreas rurales y con exposición factores de riesgo tales como el pesticidas, herbicidas y consumo de agua no potable. Este panorama nacional presenta una tendencia que concuerda con el comportamiento mundial de esta enfermedad.⁽⁹⁾

Mientras tanto, la creación de modelos de atención sociosanitaria permite dar un enfoque más centrado a la condición estas personas, puesto que, una atención integral, que tome en cuenta el componente social, psicoafectivo, familiar y terapias farmacológicas y no farmacológicas, permitirían mejorar la calidad de vida de los pacientes.⁽¹⁰⁾

1.1.2. Delimitación de problema

En la presente investigación se realiza un estudio sobre la carga de la enfermedad y de la mortalidad de la enfermedad de Parkinson en Costa Rica; tomando en cuenta referencias epidemiológicas durante el periodo de 1990-2019.

1.1.3. Justificación

La enfermedad de Parkinson es una afección neurodegenerativa progresiva de causa desconocida que afecta a más de seis millones de personas en todo el mundo; en general la edad media de aparición los 60 años.

Por tanto, la investigación de este trabajo permitirá tener una mayor perspectiva sobre la evolución de la enfermedad durante los últimos años en Costa Rica y así crear un vínculo entre el sector de salud a nivel nacional, para lograr la toma de decisiones en cuanto a medidas efectivas para el manejo de esta enfermedad.

Es de suma importancia tener un conocimiento amplio de lo que implica esta condición en la sociedad, en vista de que, el no manejo temprano, así como la falta de atención de esta enfermedad puede llevar a que las personas cuenten con una baja calidad de vida por las limitaciones que les llega a generar.

La población adulta mayor se puede ver beneficiada con los resultados que se obtengan de esta investigación, ya que permitirá tomar medidas de forma eficaz por parte de los proveedores de servicios de salud y así, se podrán enfocar en métodos de diagnósticos y terapéuticos que beneficien a los pacientes con enfermedad de Parkinson, proporcionando una mejor calidad de vida.

1.2. REDACCIÓN DEL PROBLEMA CENTRAL: PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

A continuación, se presenta la pregunta de investigación de este trabajo:

¿Cuál es la carga de la enfermedad y mortalidad por enfermedad de Parkinson en pacientes adultos mayores en Costa Rica durante el periodo de 1990-2019?

1.3. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

1.3.1. Objetivo General

- I. Analizar la carga de la enfermedad y mortalidad por enfermedad de Parkinson en pacientes adultos mayores en Costa Rica durante el periodo de 1990-2019.

1.3.2. Objetivos Específicos

- I. Identificar la mortalidad a partir de la enfermedad de Parkinson en pacientes adultos mayores en Costa Rica durante el periodo de 1990-2019.
- II. Describir los Años de Vida Ajustados con Discapacidad por enfermedad de Parkinson en pacientes adultos mayores en Costa Rica durante el periodo de 1990-2019.
- III. Describir los Años Vividos con Discapacidad por enfermedad de Parkinson en pacientes adultos mayores en Costa Rica durante el periodo de 1990-2019.
- IV. Describir Años de Vida Perdidos por muerte prematura por enfermedad de Parkinson en pacientes adultos mayores en Costa Rica durante el periodo de 1990-2019.

1.4. ALCANCES Y LIMITACIONES

1.4.1 Alcances de la investigación

Esta investigación resulta ser útil para analizar el comportamiento de la enfermedad en la población costarricense durante el periodo establecido. Además, brinda información sobre el impacto que esta genera en la vida de cada una de las personas que la padecen; al igual que, proporciona un mayor conocimiento sobre factores condicionantes, clínica y terapéutica de la enfermedad.

1.4.2 Limitaciones de la investigación

La carencia de estudios sobre la enfermedad de Parkinson en nuestro país hace que la información sea basada en fuentes internacionales, donde los datos epidemiológicos son relativamente distintos a los de nuestro medio.

Se necesitó abarcar edades desde los 50 años, ya que, el GBD tiene por defecto establecido ciertos grupos de edad y no permite la modificación de estos.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1. GANGLIOS BASALES

2.1.1. Definición de Ganglios Basales

Los ganglios basales (GB) son un grupo de núcleos subcorticales compuestos por una sustancia gris, están ubicados en cada hemisferio cerebral y estas estructuras se encuentran interconectadas con el cerebro. Se hallan íntimamente relacionados con el control motor y funciones ejecutivas, tales como la iniciación, planificación y sincronización del movimiento, además del aprendizaje motor, selección de acciones e inclusive se relaciona con el control del comportamiento y emociones.^(11,12)

Al mismo tiempo, a este grupo de núcleos también se les conoce bajo el término de sistema motor extrapiramidal, que, a diferencia del sistema motor piramidal, en una lesión no paralizan al paciente, sino que el resultado serán movimientos involuntarios anormales.⁽¹³⁾

2.1.2. Anatomía de Ganglios Basales

Los ganglios de basales están constituidos por el núcleo caudado, putamen, globo pálido, núcleo subtalámico (NST) y sustancia negra. La unión de dos o más de estas estructuras dan origen a una de mayor dimensión, tales como, el núcleo lenticular (putamen y globo pálido) y el cuerpo estriado (núcleo caudado y núcleo lenticular).⁽¹¹⁾

Núcleo caudado

Es una estructura en forma de “C” alargada, que se halla lateral al ventrículo lateral y al tálamo, además, medial al putamen. Anatómicamente el núcleo caudado se compone de una cabeza grande en el extremo rostral, cuerpo y cola que se extienden caudalmente hacia el lóbulo temporal. Se sabe que dentro de sus funciones participa en la cognición y control de los movimientos oculares.^(14,15)

Putamen

El putamen es la estructura más grande que conforma al núcleo lenticular y se encuentra más hacia la parte lateral del núcleo. Se localiza entre la cápsula externa y la lámina medular lateral. En tanto a la porción rostral, esta se encuentra relacionada con la cabeza del núcleo caudado.⁽¹⁴⁾ Dentro de las funciones principales que desempeña este núcleo están el control de los movimientos tanto de las extremidades como del tronco.⁽¹⁵⁾

Globo pálido

El globo pálido es la porción más medial del núcleo lenticular, tiene forma de triángulo y se divide del putamen por la lámina medular lateral, además, intervine en diversas funciones tanto motoras como cognitivas.^(14,15)

Anatómicamente, el globo pálido está conformado por dos núcleos, globo pálido externo (GPe) y globo pálido interno (GPi), los cuales están divididos uno del otro por la lámina medular medial; ambos núcleos reciben haces de fibras altamente mielinizadas que le otorgan un color claro a la estructura y de ahí el término de globo pálido.⁽¹⁴⁾

Núcleo subtalámico

El NST es pequeño y se encuentra en el mesencéfalo, caudal al tálamo, ventral a la zona incierta, dorsal a la porción pedúncular de la cápsula interna y rostral a la sustancia negra. Las células de este núcleo poseen glutamato y producen un efecto excitador sobre las neuronas del globo pálido y sustancia negra.^(11,14)

Son múltiples las funciones en las que participa el NST, dentro de las cuales se puede mencionar el funcionamiento motor de extremidades y tronco, sin embargo, también interviene en el control de los movimientos oculares, funciones emocionales y funciones cognitivas.⁽¹⁵⁾

Sustancia negra

La sustancia negra es un núcleo localizado en el mesencéfalo y se encuentra ventral al NST; se subdivide en pars compacta (SNpc) y pars reticulada (SNpr), siendo esta última la que participa principalmente en el control de movimientos oculares sacádicos y funciones cognitivas.^(11,14,15)

- **Pars compacta (SNpc)**

Se constituye principalmente por células pigmentadas grandes que sintetizan dopamina, el color oscuro que la caracteriza se origina del pigmento neuromelanina, siendo este un subproducto del metabolismo de las catecolaminas.

- **Pars reticulada (SNpr)**

Posee una densidad neuronal menor a la SNpc, además, consta de células GABAérgicas y recibe estimulaciones excitatorias de parte del NST.

2.1.3. Fisiología de los Ganglios Basales

Desde un punto de vista funcional, los GB se pueden dividir en núcleos de entrada y de salida. El cuerpo estriado integra parte de los núcleos de entrada, mientras que el GPi y SNpr constituyen los núcleos de salida.⁽¹³⁾

El cuerpo estriado posee dos tipos de células características. En primer lugar, están las neuronas espinosas medianas (MSN) que corresponden al 95% de la población celular, se caracterizan por ser neuronas inhibitoras donde están mediadas por el neurotransmisor ácido gamma-aminobutírico (GABA), el cual es inhibitor; las MSN que inervan al GPi y SNpr poseen receptores dopaminérgicos tipo 1, en cambio, las que inervan al GPe y NST expresan receptores dopaminérgicos tipo 2. También están las interneuronas, que

corresponden al 5% de las células estriatales y particularmente se definen por ser GABAérgicas y Colinérgicas (acetilcolina), es decir, presentan una actividad mixta.^(13,16)

Existen dos vías principales en los GB, la vía directa de las MSN (dMSN) y la vía indirecta de las MSN (iMSN) que permiten la transmisión de información desde la corteza cerebral a través de los GB hasta el tálamo y nuevamente llevan la información de vuelta a la corteza cerebral. A este circuito de transmisión se le conoce como el modelo clásico de los GB.⁽¹⁷⁾

El modelo clásico resalta el papel que tiene la DA en la actividad de la vía directa e indirecta. La liberación de DA surge a raíz de un estímulo proveniente de la corteza cerebral que favorece el aumento en los niveles dopaminérgicos y así permitir que se unan a los receptores D1 y D2, llevando a la realización de la acción final.⁽¹⁷⁾

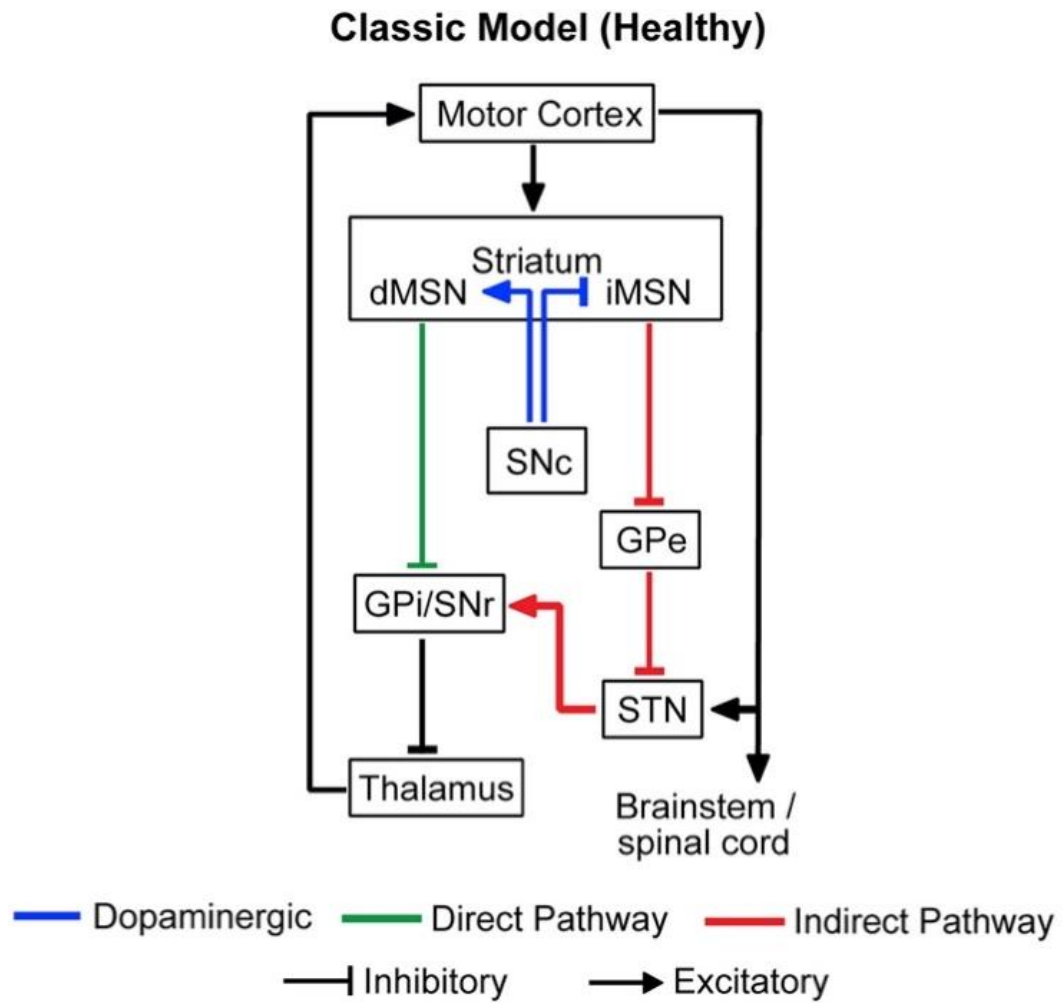
Vía directa (dMSN)

Consiste en que la corteza cerebral envía un estímulo excitatorio al cuerpo estriado a través del glutamato, una vez esto ocurre, el cuerpo estriado genera un efecto GABAérgico breve (inhibitorio) sobre las MSN D1 del GPi y SNpr, este efecto desinhibe al tálamo motor de su inhibición habitual dando como resultado final el inicio del movimiento (**ver figura 1**).⁽¹³⁾

Vía indirecta (iMSN)

Al igual que en la vía directa, la corteza cerebral ejerce un efecto excitatorio sobre el cuerpo estriado gracias al glutamato, una vez activado el cuerpo estriado envía una señal GABAérgica sobre las MSN D2 del GPe y NST dando como resultado la inhibición de estos. Al mismo tiempo el GPe y NST también originan efecto GABAérgico sobre el GPi y SNpr e inhiben al tálamo motor. La suma total de inhibición en esta vía da como resultado final la detención de los movimientos (**ver figura 1**).⁽¹³⁾

Figura 1: Vías directa e indirecta de los Ganglios Basales.



Fuente⁽¹⁷⁾

2.2. ENFERMEDAD DE PARKINSON

2.2.1. Definición de enfermedad de Parkinson

La enfermedad de Parkinson es un trastorno neurodegenerativo progresivo que se caracteriza por la pérdida de neuronas dopaminérgicas localizadas en la pars compacta de la sustancia negra en el mesencéfalo. ^(18,19)

Esta enfermedad se acompaña de una variada gama de síntomas que se dividen en motores y no motores, siendo los motores los más clásicos de la enfermedad; sin embargo, los síntomas no motores son más inespecíficos y tienden a manifestarse mucho antes que los motores. ⁽²⁰⁾

2.2.2. Epidemiología de enfermedad de Parkinson

La prevalencia de EP en países industrializados es alrededor de un 0.3% en la población general y de un 1% en personas mayores de 60 años, mientras que, en personas mayores de 80 años es del 3%. Al mismo tiempo, se estima que la tasa de prevalencia para pacientes con más 65 años es de 950 por cada 100 000 personas por año, siendo mayor en hombres que en mujeres. ⁽⁴⁾

Por otro lado, la tasa de incidencia reportada para todos los grupos de edad oscila entre 8-18 por cada 100 000 personas por año. De forma más excluyente, estudios han demostrado que la incidencia puede llegar a 160 por cada 100 000 personas por año en aquellas de 65 años o más; también se considera una relación de incidencia entre hombre y mujer de 1.46, siendo mayor en el sexo masculino sobre todo en edades en grupos de edades de 60 a 69 años y de 70 a 79 años, respectivamente. ^(4,21,22)

Silvia Cerri ⁽²²⁾ da a conocer en su investigación un estudio diagnóstico donde se evidenció que la EP que cursa con demencia tiene un gran impacto sobre la esperanza de vida de los enfermos, principalmente en mujeres.

2.2.3. Etiología y factores de riesgo

Hasta el día de hoy no se reconoce la causa exacta de la EP, sin embargo, la literatura ha evidenciado que diversos factores medioambientales y genéticos juegan un papel importante en el desarrollo de la enfermedad.^(1,23)

Dentro de este grupo de factores condicionantes a EP se logra una división entre los factores de riesgo no modificables y modificables de la enfermedad.

Factores no modificables

El envejecimiento

El envejecimiento es un factor de riesgo importante para el desarrollo de EP. Este proceso natural que se ha conservado a lo largo del tiempo implica que la desregulación de múltiples vías, como el estrés oxidativo, disfunción mitocondrial, autofagia y neuroinflamación están involucradas, en los procesos neurodegenerativos.⁽¹⁾

Durante el transcurso del envejecimiento se ha demostrado que la masa encefálica comienza a disminuir a partir de los 50 años y se estima que la pérdida del peso cerebral es del 2-3% aproximadamente por cada década transcurrida. Como consecuencia surge la disminución de las funciones cerebrales a raíz de la pérdida de las neuronas.^(24,25)

Aunque el envejecimiento juega un papel importante en la causa de la EP, este por sí solo no es suficiente para inducir esta condición. Por lo tanto, es probable que factores genéticos y ambientales adicionales logren un equilibrio entre el agotamiento neuronal durante el envejecimiento normal y la neurodegeneración dopaminérgica acelerada que se aprecia en la EP.⁽²⁴⁾

Factores genéticos

Múltiples investigaciones han demostrado que el factor genético tiene gran relevancia en cuanto al desarrollo de EP. Se estima que alrededor de un 5-10% de los enfermos tienen causa de origen genética. Al mismo tiempo, se han identificado formas de mutaciones monogénicas estrechamente vinculadas con esta patología como lo es el gen SNCA, LRRK2, PARK2 Y PINK; de la misma manera, mutaciones en gen DJ-1 y GBA.^(21,26)

- **SNCA o gen de la α -sinucleína**

Este gen de origen autosómico dominante codifica para la α -Syn, el cual se encarga de mantener la hipometilación de ADN durante la replicación celular en condiciones normales. Por lo tanto, la mutación en este gen conlleva a una hipermetilación del ADN causando un daño estructural en la célula de forma que favorece aumento de agregados proteicos conocidos como cuerpos de Lewy.⁽²⁴⁾

Autores como Delmarre y Billingsley han citado en sus investigaciones que las duplicaciones y triplicaciones de este gen se asocian a un inicio temprano y curso agresivo de la EP.^(25,26)

- **LRRK2 o Kinasa 2 Rica en Leucina**

El LRRK2 o también conocido como gen que codifica para la Dardarina es de herencia autosómica dominante y representa la mayoría de los casos de EP de origen hereditario.⁽²⁶⁾ Esta mutación se ha relacionado con el inicio tardío de la enfermedad, mientras que, las características clínicas predominantes son el tremor y distonía. Por otro lado, se cree que esta mutación aumenta la actividad quinasa y a su vez, esta impide que las neuronas dopaminérgicas se mantengan estables e induce a una disfunción en el transporte intravesicular mediante endocitosis.^(24,25)

- **PARK2 o gen de la Parkarina**

Este gen de herencia autosómica recesiva es el que se asocia con mayor frecuencia en la EP de inicio temprano y codifica para la Parkarina, proteína que ayuda a desintegrar y reciclar proteínas. La mutación de este gen provoca la degeneración de la pars compacta de la sustancia negra, al mismo tiempo, se han asociado con distonías y manifestaciones psiquiátricas, características clínicas más relevantes y suceden antes de la enfermedad. Finalmente, la ausencia de cuerpos de Lewy se ha vinculado en esta alteración genética.^(24,25)

- **PINK y DJ-1**

El PINK y DJ-1 son de origen autosómico recesivo que están implicados en el desarrollo de EP de inicio temprano, mientras que, la mutación del gen PINK es la segunda más frecuente después de la del PARK2.⁽²⁵⁾

En condiciones normales el PINK codifica para una proteína que favorece la activación mitocondrial, mientras que, el DJ-1 regula actividad de los genes y protege a las células del estrés oxidativo, previniendo así la agregación de α -Syn; por ende, ambos poseen un efecto neuroprotector. De manera con contraria ocurre cuando hay una mutación, ya que, sucede un daño en la mitocondria, que a su vez favorece el aumento del estrés oxidativo, por ende, aumentan los niveles especies reactivas de oxígeno (ROS).^(24,25)

- **GBA o gen de la Glucocerebrosidasa**

La mutación del gen GBA es la responsable de la enfermedad de Gaucher (EG), y su herencia es de tipo autosómica recesiva. Distintos investigadores se han referido a la relación que existe entre la EG y la EP, haciendo énfasis a que la mutación del GBA es un factor de riesgo para EP⁽²⁸⁾, ya que los portadores tienen cuatro veces más riesgo a desarrollar EP.

La mutación de este gen se relaciona con un riesgo aumentado de demencia en esta enfermedad. Se estima que alrededor de un 5-10% de los enfermos con Parkinson porta una mutación del gen GBA.^(28,29)

Factores modificables

Factores medioambientales

Recientemente los factores medioambientales han tomado gran importancia en la EP, debido a la asociación que existe en el desarrollo de la enfermedad. Múltiples estudios han coincidido que en países industrializados y que desarrollan actividades agrícolas, la incidencia de la enfermedad es ligeramente más elevada.^(8,30) Por lo tanto, la exposición a pesticidas de uso agrícola, la exposición a metales pesados y ciertos estilos de vida vulnerables están fuertemente relacionados al desarrollo de esta condición.

Exposición a pesticidas

El uso del herbicida *paraquat* se ha asociado fuertemente con el desarrollo de EP, ya que se relaciona con promover la formación de radicales libres o también conocidos como ROS, α -Syn e inducir la muerte celular en neuronas dopaminérgicas; dado que este pesticida posee una estructura química muy similar al MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina), el cual, es un metabolito de la heroína sintética (1-metil-4-fenil-4-propionoxipiperina o MPPP). La disminución en la concentración y receptores de dopamina son algunos de los efectos que provoca este metabolito.^(21,30,31)

Por otro lado, la exposición a *rotenota* como pesticida de origen natural también se ha visto relacionado con el desarrollo de la enfermedad. Los mecanismos neurodegenerativos asociados a la *rotenota* son el aumento en la producción de radicales libres y disminución en la síntesis de ATP a nivel neuronal; además, se caracteriza por ser una toxina mitocondrial.^(24,32)

Exposición a metales pesados

El Hierro (Fe) y Manganeseo (Mn) juegan un papel importante en la EP, puesto que, se asocian al desarrollo de la enfermedad. La soldadura, minería, fabricación de metales como acero son algunas de las actividades ocupacionales que se ven relacionadas a la exposición de estos metales. Por un lado, el exceso en los niveles de Fe a nivel del sistema nervioso central (SNC) favorecen la síntesis de radicales libres y α -Syn. Por otro lado, el Mn afecta neuronas del globo pálido interno (GPi), cuerpo estriado y neuronas dopaminérgicas del SNC.⁽³²⁾

Estilos de vida

Diversos estudios observacionales y de metanálisis han aportado evidencia que el consumo de agua de pozo favorece el riesgo a padecer EP por la posible presencia de metales pesados como Mn.^(8,33) Sin embargo, este factor carece de especificidad. Similarmente sucede con la vida en zonas rurales, sobre todo en aquellas meramente agrícolas.^(7,34)

2.2.4. Factores protectores

Desde mucho tiempo atrás y hasta la fecha se ha hablado de los factores que parecen reducir el riesgo a EP, de los cuales, varios se han vinculado con los estilos de vida, como, por ejemplo, el tabaquismo, consumo de cafeína y el realizar actividad física; mientras que, también condiciones bioquímicas como el metabolismo del ácido úrico se ha visto relacionado con la disminución del riesgo.

Tabaquismo

Se ha evidenciado que el fumado reduce el riesgo a desarrollar EP y esto se relaciona a una mayor duración y consumo de tabaco. Múltiples investigaciones han evidenciado que la incidencia de EP es menor en aquellos fumadores tanto pasivos como activos en comparación a los no expuestos al humo de tabaco.^(30,35)

El efecto que tiene la nicotina es de protección neuronal dopaminérgica, debido a que, estimula la liberación de dopamina en el cuerpo estriado y preserva la función dopaminérgica, por ende, impide la agregación de α -Syn.^(30,35)

Consumo de cafeína

El efecto protector que tiene el consumo de cafeína se correlaciona con la disminución del riesgo a EP sobre todo en el sexo masculino y esto se debe al mayor consumo de esta población, de igual forma sucede en aquellas personas que consumen té negro, el cual, es la segunda fuente de cafeína después del café.^(27,33)

La cafeína es un antagonista del receptor de adenosina A2, al bloquearlo ejerce un efecto neuroprotector; adicionalmente se cree que los antioxidantes presentes en bebidas cafeinadas como café y té contribuyen con el efecto protector a la EP.^(29,35)

Actividad física

La actividad física moderada o de alta intensidad se considerado como un factor protector de EP, en vista de que, favorece la reducción del daño en el área nigroestriado. Este efecto se ha observado principalmente en varones.^(7,29)

Ácido úrico

Los elevados niveles de ácido úrico también se han asociado con la disminución de riesgo a padecer EP, ya que al ser un producto del metabolismo de las purinas cuenta con propiedades antioxidantes que le facilitan la eliminación de ROS o radicales libres.⁽³⁵⁾

2.2.5. Fisiopatología

La principal característica patológica de la EP se debe a la pérdida de neuronas dopaminérgicas presentes en la pars compacta de la sustancia negra y a la presencia de inclusiones intracitoplasmáticas conocidas como cuerpos de Lewy. Los mecanismos asociados a la depleción dopaminérgica aún no están del todo claro, sin embargo, se ha planteado que la formación de cuerpos de Lewy en las neuronas productoras de dopamina inhiben su síntesis.^(36,37)

La α -Syn es una proteína que en condiciones normales es hidrosoluble y tiende a formar parte del citoesqueleto neuronal. Se conoce que factores genéticos, especialmente, la mutación del gen SNCA propicia un mal plegamiento de esta proteína, al igual que le confiere propiedades hidrofóbicas. Todas estas características promueven el acúmulo de α -Syn y por consiguiente al desarrollo de los cuerpos de Lewy.^(26,36)

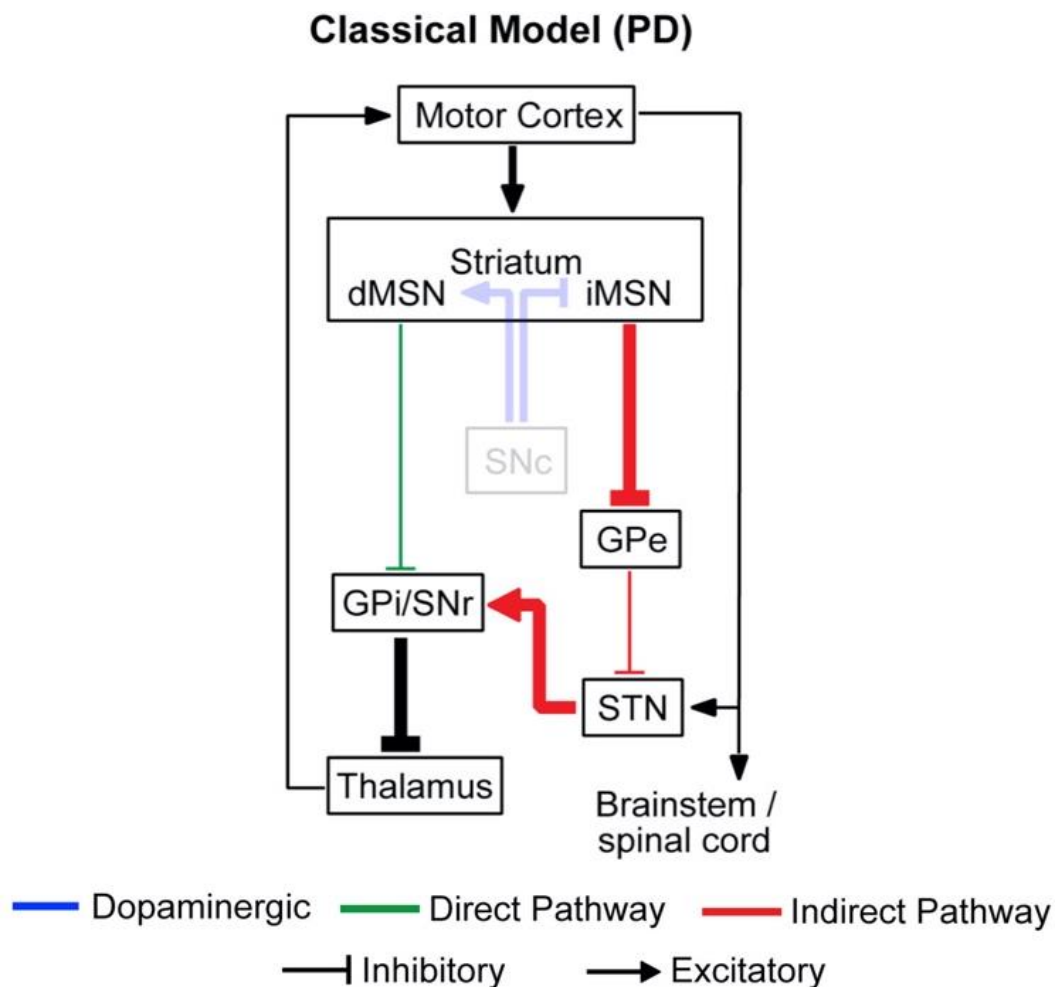
Los cuerpos de Lewy son estructuras redondeadas, insolubles y compuestas en gran medida por α -Syn defectuosa. Se predice que estas estructuras comienzan a desarrollarse a nivel del núcleo motor dorsal del nervio vago y glossofaríngeo, al igual que en el núcleo olfatorio anterior, es decir, inicia a la altura del troco encefálico y a medida progresa la enfermedad asciende a estructuras mesencefálicas y prosencefálicas basales; además, tiende a diseminarse a diversas zonas nerviosas a través de las neuronas.^(38,39)

En la EP la pérdida de neuronas dopaminérgicas en la SNpc origina una alteración entre las vías directa e indirecta. En la vía directa, la falta de dopamina reduce la activación del cuerpo estriado, que a su vez este desencadena una inhibición pobre del en el GPi y SNpr dando como resultado final la inhibición del tálamo motor. Con respecto a la vía indirecta, esta toma el control generando un efecto GABAérgico sobre el GPe y NST y estos a su vez inhiben el GPi y SNpr que finalmente llevan a un mayor efecto GABAérgico sobre

el tálamo motor. Por lo tanto la vía indirecta presenta mayor impacto sobre las condiciones patológicas (**ver figura 2**).⁽¹⁶⁾

La inhibición exagerada recaída sobre el tálamo motor proveniente del GPi y SNpr y a su vez la respuesta excitatoria proveniente de la corteza motora aumenta para poder llevar a cabo el movimiento, sin embargo, esta respuesta fallida da como resultado una hiperexcitación de la corteza motora y es así como este efecto se manifiesta en forma de temblor lento.⁽¹⁶⁾

Figura 2: Vías directa e indirecta de los Ganglios Basales en la enfermedad de Parkinson.



Fuente ⁽¹⁷⁾.

2.2.6. Manifestaciones clínicas

En su presentación clínica, la EP se considera como una condición heterogénea, ya que, puede dividirse tanto en alteraciones motoras como no motoras. Además, se define principalmente por sus características motoras típicas como la acinesia, el temblor en reposo, y rigidez.^(8,23)

Alteraciones motoras

En cuanto a las alteraciones motoras, en la EP dan inicio cuando las concentraciones de dopamina bajan entre un 60-70% a nivel de la región motora del cuerpo estriado contralateral. Primeramente, las manifestaciones suelen ser unilaterales, sin embargo, mientras la enfermedad tiende a progresar estas van manifestándose del lado contralateral.⁽³³⁾

La EP se hace constar de dos subtipos motores, los cuales son, el subtipo tremórico y el subtipo rígido-acinético o también conocido como trastorno de la marcha e inestabilidad.⁽²³⁾ Además, los cuatro síntomas cardinales de la EP se conocen bajo el acrónimo de TRAP (tremor, rigidez, acinesia/bradicinesia e inestabilidad postural).

Tremor

Es el signo y síntoma más típico de la EP y del cual los pacientes se aquejan con gran frecuencia. Este se caracteriza por ser un temblor fino, unilateral e involuntario en estado de reposo, con una frecuencia que oscila entre los 4-6 Hz y cede al realizar una acción.⁽²³⁾

Alrededor de un 70% de los pacientes con EP, se observa que el tremor afecta la mano o el pie, aunque puede afectar con menor frecuencia otras áreas como cabeza, cuello, labios, lengua, mandíbula, piernas y hasta la voz.^(1,40) Cabe mencionar que el tremor suele ser unilateral, sin embargo, mientras la enfermedad progresa este va comprometiendo el lado contralateral del paciente.⁽³³⁾

Rigidez

La rigidez en EP se define por la resistencia a los movimientos pasivos de una extremidad, independientemente de la velocidad con la que se realice el movimiento y está presente tanto en músculos flexores como extensores. Usualmente este tipo de rigidez se describe mediante el signo clínico de “rueda dentada” el cual se diferencia de la rigidez espástica o en “navaja” y de la paratonía o *gegenhalten* (resistencia variable o proporcional a movimientos pasivos), las cuales, se encuentran presentes en otras patologías demenciales.^(7,33,41)

Finalmente, el Dr Khan⁽¹⁾ menciona que la rigidez típicamente puede acompañarse de calambres y dolores regulares, además, presenta su pico máximo en horas de la mañana.

Bradicinesia

Este término se refiere al enlentecimiento de los movimientos tanto en el inicio como la ejecución de estos, suele afectar manos, brazos y piernas; también se destaca por afectar la cara, la voz e incluso la marcha. Desde un punto de vista clínico el paciente con EP se distingue por la ausencia de expresiones faciales o hipomimia (cara de jugador de póker), disminución del parpadeo (cara de máscara), disminución del tono de la voz o hipofonía.⁽⁴¹⁾

Conforme la enfermedad avanza se evidencia que la ejecución de actividades tales como el vestirse, bañarse, caminar, uso de cubiertos, comer, levantarse de la cama o de la silla se vuelven más difíciles, tardando más tiempo en realizarlos.⁽⁴¹⁾

Trastorno de la marcha e inestabilidad postural

La característica fundamental del trastorno de la marcha es el enlentecimiento al caminar que se hace evidente desde el inicio de la enfermedad. Además, cuando todos los síntomas motores se acentúan tienden a ser incapacitantes para el paciente, ya que se asocian

frecuentemente a caídas recurrentes. Si bien es cierto, existen otras condiciones de índole no motor como la hipotensión ortostática y/o trastornos sensoriales (visuales, vestibulares y propioceptivos) que contribuyen a esta alteración de marcha y como consecuencia, a la inestabilidad postural del paciente.^(7,41)

Típicamente el paciente comienza con la pérdida de confianza en sus pies, provocando así mismo inestabilidad o dificultad para realizar la marcha, ya sea en suelo plano o incluso en escaleras. La marcha del paciente con EP se distingue de las demás por ser de base estrecha, con pasos cortos y rápidos (marcha propulsiva, festinante o parkinsoniana).⁽⁴¹⁾

Alteraciones no motoras (SNM)

Las alteraciones no motoras se consideran parte integral de la enfermedad e incluso el impacto de estos síntomas suelen ser mayores que el de los síntomas motores.⁽⁴²⁾ A lo largo del tiempo, numerosos estudios han demostrado el daño que ocurre en diversos sistemas debido a la degeneración neuronal. Los SNM se han ido agrupando a razón de las áreas afectadas, por ejemplo, trastornos de disfunción autonómica, trastornos neuropsiquiátricos y del afecto, trastornos del sueño, trastornos sensoriales y dolor, así como los trastornos cognitivos.^(7,21)

Trastornos autonómicos

Las alteraciones autonómicas o también conocidas como disautonomías consisten especialmente la disfunción gastrointestinal, genitourinaria y cardiovascular. Se cree que un 71% de los pacientes con EP tienen al menos una manifestación de disautonomía y que se agrava con el paso del tiempo.^(4,43)

- **Alteraciones gastrointestinales**

Son síntomas limitantes que tienen gran impacto en la calidad de vida del paciente, se pueden mencionar alteraciones como la dificultad para deglutir adecuadamente (disfagia), disminución en la motilidad del esófago que juntas pueden conllevar a la broncoaspiración y consecuentemente desencadenar una neumonía en el adulto mayor. Se presentan alteraciones como sialorrea (90% en enfermedad avanzada, 70% en cualquiera de las etapas), disminución en el vaciamiento gástrico, náuseas, estreñimiento (40-50%) y pérdida de peso.^(43,44)

- **Desordenes genitourinarios**

Este tipo de desórdenes influyen de forma directa en la calidad de vida del anciano, puesto que, posee un carácter tanto funcional como emocional. A nivel urinario aparecen síntomas producto de la hiperactividad vesical (incontinencia urinaria, nicturia, polaquiuria). En cuanto a los problemas genitales, la disfunción sexual suele afectar tanto a hombres como a mujeres y sucede en un 82% de los casos aproximadamente. En los varones la disfunción eréctil y el deterioro de la eyaculación ocurre en un 79%, mientras tanto, un 50% de estos tienden a fracasar en el mantenimiento de una erección. Por otro lado, en las mujeres se asocia a una lubricación deficiente, dispareunia, opresión vaginal, micción involuntaria e incluso experimentan ansiedad durante el acto sexual que lleva al cese de este. La falta de deseo sexual y dificultad en el desarrollo de la excitación u orgasmo se hace evidente en ambos sexos.^(1,4,43)

- **Alteraciones cardiovasculares**

Los síntomas cardiovasculares pueden aparecer en cualquier etapa de la enfermedad. La hipotensión ortostática es el síntoma más frecuente y afecta entre el 40-50% de los enfermos. Se ha relacionado con el balanceo postural y mayor riesgo a caídas, asimismo,

con mayor morbilidad en adultos de edad media y ancianos. Se creó que esta manifestación puede alertar el inicio de la EP.^(1,43,44)

Trastornos neuropsiquiátricos y del afecto

Este tipo de trastornos suelen presentarse como manifestaciones no motoras de la EP e integran formas como trastorno depresivo, trastorno ansioso, apatía y trastorno psicótico.

- **Depresión, ansiedad y apatía**

La depresión y la ansiedad se pueden presentar juntas o separadas, también pueden ser episódicas o recurrentes durante la enfermedad. El sexo femenino, el deterioro cognitivo e incluso el Parkinson avanzado son factores que condicionan al desarrollo de depresión en el paciente.⁽⁴³⁾

La depresión es la manifestación neuropsiquiátrica más frecuente en los pacientes con EP y se presenta bajo el espectro de distimia (trastorno depresivo leve pero persistente); con el tiempo puede empeorar y afectar aún más la calidad de vida del enfermo.⁽⁴⁵⁾

En cuanto al trastorno de ansiedad, este suele ser la segunda manifestación neuropsiquiátrica más común en la EP. Incluye el trastorno de ansiedad generalizada (TAG), agorafobia, ataques de pánico y fobia social. Se han reportado casos en que los enfermos sufren hasta en un 30% de ataques de pánico y un 11% de TAG.⁽⁴⁵⁾

La apatía es otro de los síntomas neuropsiquiátricos comunes en la EP, se define por la falta de motivación, productividad y desinterés emocional. Se manifiesta bajo tres déficits o dominios; déficit del comportamiento (carencia de esfuerzo y falta de productividad), déficit cognitivo (desinterés en nuevas experiencias y despreocupación por problemas personales) y déficit afectivo (afecto aplanado e indiferencia a situaciones positivas o negativas). Finalmente se recalca que este síntoma suele asociarse a depresión, fatiga y demencia en la EP.^(44,45)

- **Psicosis**

La psicosis es una alteración de la realidad que a menudo se observa en el paciente con EP; al igual que las demás alteraciones neuropsiquiátricas, afecta negativamente la calidad de vida de la persona enferma.⁽³³⁾

Dentro de las características clínicas de la psicosis en la enfermedad de Parkinson (PEP) se incluyen las alucinaciones, ideas delirantes e ilusiones. Las alucinaciones pueden ser visuales, auditivas, táctiles, olfativas o gustativas, en el caso de PEP predominan las de tipo visual. Estas alucinaciones pueden ser clasificadas en menores y no menores; las menores se caracterizan por ser pasajeras y generar sombras en la periferia visual que desaparecen rápido, mientras que, las no menores tienden a ser bien formadas, complejas y recurrentes, se dan con mayor frecuencia cuando el paciente está solo y con bajos niveles de estimulación visual, por ejemplo, con poca exposición a la luz. Con respecto a las ideas delirantes, estas se manifiestan con ideas de infidelidad y de abandono, así mismo, se acompañan con alucinaciones, sin embargo, estas ideas son falsas. Por último, las ilusiones se presentan como percepciones alteradas de estímulos físicos que son reales.⁽⁴⁶⁾

Trastornos del sueño

Los trastornos del sueño en la EP son relativamente frecuentes y en muchas ocasiones suelen ser molestos para los enfermos. En cuanto a los síntomas que se presentan podemos enumerar el insomnio, somnolencia diurna excesiva, trastorno conductual del sueño REM y síndrome de piernas inquietas.

- **Insomnio y somnolencia diurna excesiva (SDE)**

El insomnio se define como la incapacidad de conciliar y mantener el sueño o despertarse muy temprano por las mañanas. Si bien es cierto, las tres manifestaciones se muestran en la EP, la más común es la dificultad para mantener del sueño, que afecta alrededor del 80-85% de los pacientes.⁽⁴⁷⁾

Con respecto a la SDE o hipersomnia, es la tendencia a quedarse dormido durante el día. Los enfermos con hipersomnia comúnmente son hombres de edades avanzadas, con deterioro cognitivo o depresión.^(43,47)

- **Trastorno conductual del sueño REM**

El trastorno conductual del sueño REM (RBD), se caracteriza con vocalizaciones involuntarias, sacudidas y comportamientos motores complejos durante el sueño REM y afecta al 47% de los enfermos con Parkinson. Esta condición se debe a la atonía muscular producto de un déficit neuronal a nivel de los núcleos del tronco encefálico que se encargan de regular la atonía durante la fase de sueño REM.^(47,48)

La interrupción del sueño inadvertido, conductas autolesivas graves y hasta lesionar a los compañeros de cama son algunas de las manifestaciones del trastorno del sueño REM.⁽⁴⁹⁾

- **Síndrome de piernas inquietas (SPI)**

El SPI se define por la necesidad inevitable de mover las piernas o las extremidades, a menudo se acompaña de una sensación de inquietud desagradable, sin embargo, no siempre esto sucede. Se manifiesta comúnmente en periodos de inactividad, por ejemplo, en la tarde o durante la noche.⁽⁴⁷⁾

En pacientes con EP, la prevalencia del SIP es del 20-21.6%, aunque estas cifras varían considerablemente de un estudio a otro.^(43,47)

Trastornos sensoriales y dolor

Dentro de los trastornos sensoriales que se presentan en pacientes con EP se encuentran alteraciones olfatorias y visuales.

- Las alteraciones olfatorias se manifiestan bajo el concepto de hiposmia, en el cual los pacientes experimentan deficiencia en la detección y/o identificación de olores, típicamente es bilateral. Se cree que esta alteración perjudica hasta un 90% de los enfermos de Parkinson y siendo mayor en los hombres que en las mujeres.⁽⁵⁰⁾ Estudios de radiología, específicamente resonancia magnética, han demostrado que el paciente con EP tiene disminución del volumen y profundidad del surco del bulbo olfatorio.⁽⁵¹⁾
- Las alteraciones visuales comprenden una serie de fenómenos como disminución en la agudeza visual, discriminación de los colores, diplopía, agnosia visual y hasta la disminución de los movimientos oculares. Se cree que los síntomas visuales ocurren por el depósito de α -Syn en la retina interna.^(44,50)

Con respecto al dolor en la EP, este es un síntoma bastante común, con frecuencia no se logra identificar a tiempo y es tratado inadecuadamente, a menudo afecta entre un 30-85% de los enfermos. Dentro de los tipos de dolor observados en esta enfermedad, se destacan el musculoesquelético, neuropático, distónico y radicular, siendo el dolor musculoesquelético el más común ya que está asociado a la rigidez.⁽⁵²⁾

Trastornos cognitivos

En la EP, los SNM de tipo cognitivo son muy evidentes, y generalmente se consideran como manifestaciones tardías de la enfermedad, siendo el deterioro cognitivo leve (DCL) y la demencia las principales expresiones.

Las alteraciones de la memoria (amnesia), atención (distractibilidad), percepción visoespacial e incluso la alteración en la función ejecutiva son algunas de las características clínicas que se observan.

- El DCL inicia como un daño cognitivo sutil, que con el transcurso del tiempo puede manifestarse con desórdenes en la memoria (amnesia), función ejecutiva, fluidez verbal (afasia) e incluso alteración de las habilidades visoespaciales y visoconstrictivas del paciente.⁽⁴³⁾

De acuerdo con Congcong Fang, el DCL tiene una prevalencia alrededor de un 27% en la EP y, además, que el 80% de los enfermos con DCL pueden evolucionar a demencia; así mismo, menciona que la edad promedio en la que ocurre es a los 70 años.⁽⁵³⁾

- La demencia en la enfermedad de Parkinson (PDD) es la manifestación más tardía de esta enfermedad, tiene alto grado de discapacidad y prevalencia (entre 24-31%). Adicionalmente, Congcong Fang⁽⁵³⁾ agrega que la sintomatología de la PDD es muy similar a la de EA, viéndose afectadas las áreas ya mencionadas anteriormente. Por último, agrega que para realizar el diagnóstico de PDD se debe contar con el diagnóstico previo de EP al menos un año.⁽⁵³⁾

Para Jennifer Goldman, el hecho de padecer de DCL y/o PDD contribuye considerablemente en una menor calidad de vida para el paciente, además, conlleva a un mayor riesgo de institucionalización.⁽⁴³⁾

2.2.7. Diagnóstico

El diagnóstico de la EP hasta hoy en día sigue siendo clínico, basándose predominantemente en la historia y exploración física del paciente, además, se centra en los tres síntomas cardinales de la enfermedad, como lo es la bradicinesia, temblores y rigidez.^(39,54)

A través del tiempo múltiples expertos han establecido diversos criterios diagnósticos, siendo los Criterios Diagnósticos del Banco de Cerebros de la Sociedad Británica de la Enfermedad de Parkinson (UKPDBBS) los más utilizados (**Tabla 1**), seguidos de los criterios diagnósticos de la Sociedad de Trastornos del Movimiento (MDS) (**Tabla 2**).⁽⁵⁵⁾

Para realizar el diagnóstico de EP la Sociedad Británica de la Enfermedad de Parkinson establece tres pasos a seguir. Primeramente, se debe determinar un criterio diagnóstico específico, es primordial que el paciente presente bradicinesia y a la vez se asocie con al menos uno de los siguientes: rigidez muscular, tremor en reposo e inestabilidad postural.⁽²¹⁾

Como segundo paso, se deben establecer criterios de exclusión para EP. La presencia de alguno de ellos excluiría el diagnóstico de la enfermedad, entre ellos se citan: historia de accidente cerebrovascular (ACV) a repetición, historia de trauma de craneoencefálico (TCE) a repetición, encefalitis, crisis oculógiras, tratamiento neuroléptico al inicio de los síntomas, más de un familiar afectado, síntomas estrictamente unilaterales después de 3 años, parálisis supranuclear de la mirada, signos cerebelosos, afectación autonómica grave temprana, demencia temprana grave con alteraciones de memoria, lenguaje y praxis, signo de Babinski, presencia de tumor cerebral o hidrocefalia comunicante en tomografía computarizada (TC), mala respuesta al tratamiento con dosis altas de levodopa, exposición al MPTP.⁽²¹⁾

Finalmente, es preciso que existan criterios positivos que apoyen al diagnóstico de EP, al menos deben manifestarse tres o más de los siguientes: inicio unilateral, temblor de reposo, enfermedad progresiva, asimetría que afecte principalmente al lado inicial, buena respuesta a levodopa, Corea severa inducida por levodopa, respuesta a levodopa por más de 5 años, curso clínico de más de 10 años.⁽²¹⁾

Tabla 1: Criterios Diagnósticos del Banco de Cerebros de la Sociedad Británica de enfermedad de Parkinson.

Criterios Diagnósticos del Banco de Cerebros de la Sociedad Británica de la Enfermedad de Parkinson
<p>Paso 1: Diagnóstico del Síndrome Parkinsoniano.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bradicinesia (inicio lento del movimiento voluntario con disminución progresiva de la velocidad y amplitud de las acciones repetitivas). • Junto con al menos uno de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> – Rigidez muscular. – Temblor de reposo de 4-6 Hz. – Inestabilidad postural no provocada por disfunción visual, vestibular, cerebelosa o propioceptiva.
<p>Paso 2: Criterios de Exclusión.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Historia de accidentes cerebrovasculares a repetición con progresión paulatina de los síntomas parkinsonianos. • Historia de trauma craneoencefálico a repetición. • Historia de encefalitis definitiva. • Crisis oclógiras. • Tratamiento neuroléptico al inicio de los síntomas. • Más de un familiar afectado. • Remisión sostenida. • Síntomas estrictamente unilaterales después de 3 años. • Parálisis supranuclear de la mirada. • Signos cerebelosos. • Afectación autonómica grave temprana. • Demencia grave temprana con alteraciones de memoria, lenguaje y praxis. • Signo de Babinski. • Presencia de tumor cerebral o hidrocefalia comunicante en la TC. • Mala respuesta al tratamiento con dosis altas de levodopa (excluyendo malabsorción). • Exposición al MPTP.
<p>Paso 3: Criterios positivos prospectivos de apoyo para la enfermedad de Parkinson.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tres o más son requerido para un diagnóstico definitivo de la EP. <ul style="list-style-type: none"> – Inicio contralateral. – Temblor en reposo presente. – Trastorno gradual. – Asimetría persistente que afecta más al lado de inicio. – Excelente respuesta a levodopa (70-100%). – Corea severa provocada por levodopa. – Respuesta a levodopa durante 5 años o más. – Historia clínica de 10 años o más.

Fuente: Elaboración propia con datos de ⁽²¹⁾.

Por otro lado, los criterios diagnósticos establecidos por la MDS se caracterizan por poseer alta sensibilidad y especificidad. Consta de 2 pasos, el primero se basa en establecer la presencia de bradicinesia, este puede estar asociado a rigidez, temblor en reposo o ambos. El segundo paso es determinar si la causa de la bradicinesia es por EP, para ello, el diagnóstico requiere la presencia de criterios de soporte y la ausencia de criterios de exclusión absolutos y “banderas rojas”.^(55,56)

Tabla 2: Criterios Diagnósticos de la Movement Disorder Society.

Criterios Diagnósticos de la Movement Disorder Society
<p>Paso 1: Diagnóstico Parkinsoniano.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bradicinesia. • Con al menos uno de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> – Rigidez muscular. – Temblor de reposo.
<p>Paso 2: Identificar la EP como causa del Parkinsonismo.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diagnóstico de EP clínicamente establecido. <ul style="list-style-type: none"> – Presencia de al menos dos criterios de soporte. – Ausencia de criterios de exclusión absolutos. – Ausencia de “banderas rojas”. • Diagnóstico de EP clínicamente probable. <ul style="list-style-type: none"> – Ausencia de criterios de exclusión absolutos. – Si una o más “banderas rojas” están presentes, cada una de ellas debe estar contrarrestada por la presencia de un criterio de soporte. • Criterios de Soporte. <ul style="list-style-type: none"> – Buena respuesta al tratamiento dopaminérgico. – Temblor en reposo en una extremidad. – Pérdida del olfato (anosmia o hiposmia) o denervación simpática cardíaca con en gammagrafía con I¹²³-MIBG. • Criterios de exclusión absolutos. <ul style="list-style-type: none"> – Mala respuesta al tratamiento con L-dopa (≥ 600mg/día). – Uso actual o reciente con bloqueador o depletor de dopamina (entre 6-12 meses). – Ausencia de déficit dopaminérgico en neuroimagen funcional. – Parálisis supranuclear de la mirada. – Signos cerebelosos (ataxia, disimetría, nistagmo sostenido). – Déficit sensitivo cortical (afasia progresiva, apraxia ideomotora). – Parkinsonismo limitado a extremidades inferiores más de 3 años. – Diagnóstico de demencia frontotemporal variante conductual o afasia primaria progresiva durante los primeros 5 años. – Otras causas de parkinsonismo (hidrocefalia, encefalitis, trauma, toxinas, etc). • “Banderas rojas” <ul style="list-style-type: none"> – Deterioro rápido de la marcha. – Ausencia de progresión de síntomas motores después de 5 años. – Ausencia de síntomas no motores después de 5 años. – Disfunción respiratoria (estridor). – Disfunción autonómica temprana (< 5 años). – Caídas precoces a repetición por alteración del equilibrio (< 3 años). – Disfunción bulbar precoz (disfonía grave o daño de deglución < 5 años). – Distonía precoz grave en cuello (anterocolis excesiva), manos y pies. – Parkinsonismo bilateral simétrico. – Signos piramidales (hipotonía o hiperreflexia)

Fuente: Elaboración propia con datos de (54,55).

Neuroimágenes

Como ya se mencionó, el diagnóstico de la EP es predominantemente clínico y se confirma de a través de estudios patológicos post-mortem. Por lo tanto, los estudios de imagen no confirman el diagnóstico de EP, pero si, suelen ser útiles para realizar diagnósticos diferenciales, valorar el avance de la enfermedad y evaluar el metabolismo de la dopamina. ^(39,55)

- **Estudios funcionales del sistema dopaminérgico.**

Tomografía computarizada de emisión de fotón único (SPECT) y tomografía por emisión de positrones (PET) se han utilizado para determinar el metabolismo y concentración de dopamina. El SPECT con ¹²³I-ioflupano es el más utilizado y se encarga de estudiar la vía dopaminérgica presináptica midiendo la unión del marcador al transportador de dopamina; posee una sensibilidad del 98% revelando la pérdida de células nigroestriatales, por lo cual, los pacientes con EP muestran menor captación del marcador a nivel de los GB. ⁽⁵⁵⁾

La gammagrafía cardiaca con ¹²³I-metayodobenzilguanidina (MIGB) es útil en el apoyo para diagnósticos diferenciales de EP al observarse una hipocaptación de MIGB a nivel cardiaco indicando una disfunción miocárdica postganglionar. Este estudio posee una sensibilidad y especificidad cerca del 85%. ⁽⁵⁵⁾

- **Ecografía transcraneal**

Este estudio evidencia una hiperecogenicidad anormal a nivel mesencefálico hasta en un 90% de los enfermos con Parkinson. Este hallazgo es contralateral al área afectada y se cree que probablemente se deba a depósitos de hierro, pese a ello, esta no es una característica específica de EP. ^(55,57)

- **Tomografía Computarizada (TC) y Resonancia Magnética Nuclear (RMN)**

Son estudios no útiles en el diagnóstico de la EP, sin embargo, su empleo favorece excluir o incluir condiciones que simulen una EP como lesiones espacio ocupantes, vasculares, inflamatorias e inclusive parkinsonismos degenerativos como la parálisis supranuclear progresiva o atrofia multisistémica (AMS).^(55,57)

Biomarcadores Neuroquímicos

Los biomarcadores moleculares tienen un papel relevante en aspectos diagnósticos de la EP, son capaces de distinguir esta condición de otras afecciones, permiten monitorear la progresión de la enfermedad y brindar indicaciones a intervenciones terapéuticas.

- **α -Sinucleína**

Es considerado como marcador potencial de la EP, expresándose especialmente a nivel de la neocorteza, hipocampo, sustancia negra, tálamo y cerebelo en forma de depósitos proteicos (cuerpos de Lewy). La α -Syn es una molécula que tiene la capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica, es por este motivo, que el aumento de los niveles de esta puede evaluarse mediante el estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR) o sangre.⁽⁵⁸⁾

- **Orexina**

Es una hormona neuropeptídica también conocida como hipocreatina y es secretada por neuronas hipotalámicas. Esta hormona regula funciones fisiológicas como el sueño-vigilia, actividades cardiovasculares (frecuencia cardíaca y presión arterial) y modula la ingesta alimentaria. Los pacientes con EP tienen pérdida de neuronas productoras de orexina y las concentraciones de esta son menores en comparación a los individuos sanos. Cuanto más grave es la enfermedad, mayor es la pérdida de estas neuronas y consecuentemente hay menor concentración de orexina a nivel del LCR.⁽⁵⁸⁾

Las bajas concentraciones de orexina se han relacionado con la SDE y narcolepsia en la EP, apuntando ser un biomarcador potencial de la enfermedad.⁽⁵⁸⁾

- **Apolipoproteína A1 (ApoA1)**

La ApoA1 tiene como función la recolección del exceso de colesterol de las células del organismo. La ApoA1 junto a la ApoE son las encargadas del transporte de las grasas a nivel cerebral.⁽⁵⁸⁾ En sujetos con EP se han evidenciado niveles más bajos de ApoA1 a nivel del LCR a diferencia de sujetos sanos, lo que sugiere que este sea tomado en cuenta como biomarcador de la enfermedad.⁽⁵⁸⁾

- **8-Hidroxi guanina (8-OHG)**

Las especies reactivas de oxígeno (ROS) pueden provocar daños en biomoléculas que participan en diversos procesos biológicos, el daño puede llegar a ser irreversible. La oxidación de la 8-Hidroxi guanina (8-OHG) es una lesión provocada por las ROS, esta participa en el proceso de envejecimiento.⁽⁵⁸⁾

El aumento de los niveles séricos de esta molécula dañada suele ser mayor en individuos con EP en comparación con los sanos, por lo tanto, la 8-OHG se considera parte de los biomarcadores para la EP.⁽⁵⁸⁾

2.2.8. Tratamiento

De momento no existe tratamiento curativo para la EP, pero si se cuenta con tratamientos sintomáticos que buscan mejorar la condición clínica del paciente y así proporcionarle una mejor calidad de vida. El abordaje de la enfermedad debe ser multidisciplinario e individualizado tanto en la atención médica como en las medidas terapéuticas.⁽⁵⁹⁾

Tratamiento farmacológico de los síntomas motores

- **Levodopa junto con carbidopa (inhibidor de la descarboxilasa)**

Es el *Gold standard* del tratamiento de la EP, actúa como un profármaco aumentando los niveles de dopamina en el cerebro. Inicialmente se usan dosis bajas y se elevan de manera gradual, siempre se debe evaluar su beneficio y tolerancia.⁽⁶⁰⁾

La dosis mínima empleada es de 100/25mg BID o TID, mientras que, la máxima es de 250/50mg TID.^(56,59)

- **Agonistas dopaminérgicos**

Son fármacos que estimulan los receptores de dopamina y son considerados como ahorradores de levodopa, ya que atrasan el uso de este medicamento. La dosificación inicial suele ser baja y puede aumentarse progresivamente.^(56,59)

Dosis: pramipexol 0.125mg TID hasta llegar a 4.5mg por día dividido en 3 dosis (afín al receptor D3); ropinirol 0.25mg hasta llegar 3-8mg TID (afín al receptor D2-D3); rotigotina en parche transdérmico 2-16mg QD (afín al receptor D3); apomorfina 10mg/mL en inyección o 5-10mg/mL en infusión (afín al receptor D1-D2).^(55,59)

- **Inhibidores de la monoaminoxidasa B (IMAO-B)**

Este grupo de fármacos evitan la degradación de la dopamina, lo que conlleva al aumento de los niveles del neurotransmisor. Dentro de este grupo se haya la rasagilina, el cual es un inhibidor irreversible de la IMAO-B, por otro lado está la safinamida, el cual es un inhibidor reversible y selectivo de la IMAO-B.^(55,60)

La dosis de rasaligina es de 1mg por día en monoterapia o 0.5-1mg en combinación con levodopa. Por otra parte, la dosis de safinamida suele ser de 50mg QD hasta 50mg BID, otras investigaciones han sugerido la administración de 50-100mg de safinamida asociada a levodopa.^(55,59,61)

- **Inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa (ICOMT)**

Estos fármacos impiden el metabolismo de la levodopa a 3-O-metildopa inhibiendo la enzima catecol-O-metiltransferasa (COMT). Este efecto origina un aumento en la biodisponibilidad de la levodopa cuando se dan simultáneamente estos fármacos. ^(59,60)

Los medicamentos más empleados son la entacapona a dosis de 200mg junto a cada dosis de levodopa y la opicapona a dosis de 60mg cada noche, ambos son inhibidores periféricos de la COMT; mientras que la tolcapona inhibe centralmente la COMT y es considerado como un medicamento muy eficaz, sin embargo, ha caído en desuso por el riesgo de toxicidad hepática. ^(55,59)

- **Amantadina**

Este fármaco con propiedades antivirales tiene un efecto antagónico sobre el receptor de glutamato N-metil-D-aspartato (NMDA), además cuenta con actividad dopaminérgica y anticolinérgica. La dosis recomendada de amantadina es de 100mg QD hasta 100mg BID o TID. ^(56,59)

- **Anticolinérgicos**

Medicamentos como biperideno, benzotropina y trihexifenidilo se han utilizado en pacientes con tremor resistente a levodopa o agonistas dopaminérgicos, por lo que su uso ha sido limitado. Además, inicialmente se usan dosis bajas que se aumentan paulatinamente para evitar los efectos secundarios que estos que originan. ^(56,59)

La dosis inicial del biperideno es de 2mg BID hasta 16mg por día dividido en 3 dosis; la benzotropina se inicia con 4mg QD hasta 12mg dividido en 3 dosis y el trihexifenidilo se comienza con 0.5mg BID o hasta 5mg TID. ^(55,56)

Tabla 3: Beneficios y efectos adversos de los medicamentos utilizados en la EP.

Beneficios y efectos adversos de los medicamentos utilizados en la EP			
Categoría	Medicamento	Beneficios	Efectos adversos
Combinaciones de levodopa	Levodopa-carbidopa	Disminuye el tremor y la bradicinesia	Náuseas, vómitos, somnolencia, mareo Hipotensión ortostática, alucinaciones visuales.
Agonistas dopaminérgicos	Pramipexol Apomorfina Ropinirol	Disminuye moderadamente el tremor y bradicinesia. Aminora las fluctuaciones motoras.	Náuseas, hipotensión ortostática, estreñimiento, somnolencia, confusión.
	Rotigotina		Nódulos subcutáneos, síncope, hipotensión.
IMAO	Rasagilina Safinamida	Reduce el bloqueo de la marcha, mejora síntomas motores, posible efecto neuroprotector.	Náuseas, cefalea, mareo, insomnio, crisis hipertensivas por consumo de alimentos ricos en tiamina.
ICOMT	Entacapona Opicapona	Reduce las fluctuaciones motoras asociadas a levodopa.	Discinesias, alucinaciones, confusión, náuseas, coloración de la orina (entacapona).
Antagonista del receptor de NMDA	Amantadina	Reduce las fluctuaciones motoras, discinesia y tremor.	Alucinaciones visuales, confusión, insomnio, retención urinaria, empeora el glaucoma, livedo reticularis, ICC, edema en piernas, obstrucción prostática, constipación.
Anticolinérgicos	Biperideno Benzatropina Trehexifenidilo	Disminuye tremor resistente y discinesia originado por levodopa.	Xerostomía, xeroftalmia, mareo, psicosis, confusión, retención urinaria, constipación.

Fuente: Elaboración propia con datos de (55,56,61,62).

Tratamiento de los síntomas no motores

El manejo terapéutico de los SNM en el paciente con EP es fundamental, dado que comprometen el estado de salud de este. El tratamiento adecuado de estas manifestaciones permite mejorar la calidad de vida de esta población, debido a que llegan influir negativamente. El tratamiento utilizado para estos síntomas es muy similar a los que usan aquellos con ausencia de EP.

Tabla 4: Tratamiento de los síntomas autonómicos en la EP.

Tratamiento de los síntomas autonómicos		
Disfunción	Síntoma	Indicación terapéutica
Gastro-intestinal	Náuseas	Domperidona 10-30mg/día.
	Disfagia	Dieta blanda junto a líquidos espesantes. Ingesta de comida en periodos de <i>on</i> .
	Sialorrea	Toxina botulínica en glándulas parótidas. Atropina 1%: 1-2 gotas sublingual. Glicopirrrulato: 0.4mg sublingual semanal.
	Gastroparesia	Agonista de motilina: camicinal 50mg/día. Domperidona 10-30mg/día.
	Estreñimiento	Laxantes osmóticos: polietilenglicol 4-8g y/o lactulosa 15-30mL en las mañanas. Domperidona 10-30mg/día. Alto consumo de fibra y agua.
Genitourinaria	Disfunción urinaria (urgencia, incontinencia, nicturia)	Oxibutinina: 5mg TID, preferible de noche. Solifenacina: 5-10mg/día. Desmopresina: 0.1-0.4mg/noche (nicturia). Evitar ingesta de líquidos antes de acostarse.
	Disfunción eréctil	Sildenafil: 25-100mg o tadalafil 20mg. Apomorfina: 2-3mg sublingual 20 minutos antes del acto sexual.
Cardiovascular	Hipotensión ortostática	Fludrocortisona: 0.1-0.3mg/día. Midodrina: 2.5-10mg TID. Medias de compresión alta: 40-50mmHg. Consumo de café posterior a las comidas.

Fuente: Elaboración propia con datos de ^(55,56).

Tabla 5: Tratamiento de los síntomas neuropsiquiátricos en la EP.

Tratamiento de los síntomas neuropsiquiátricos		
	Indicación terapéutica	
Depresión	Antidepresivos tricíclicos	Amitriptilina 12.5-75mg/día. Nortriptilina: 5-50mg/día en tres dosis.
	ISRS	Paroxetina: 20-40mg/día. Mirtazapina: 15-30mg/día. Sertalina: 50-100mg/día.
	ISRSN	Venlafaxina: 37.5-150mg/día. Desvenlafaxina: 50-200mg/día. Duloxetina: 30-90mg/día.
Ansiedad	Benzodiazepinas	Alprozolam: 0.5-3mg/día. Bromazepam: 1.5-3mg BID o TID.
Psicosis	Antes de inicio del tratamiento se debe reducir o retirar medicamentos anticolinérgicos, agonistas dopaminérgicos, IMAO, ICOMT. levodopa, amantadina.	
	Antipsicóticos atípicos	Pimavaserina: 40mg QD. Clozapina: 12.5-50mg/día. Quetiapina: 50-200mg/día.
Demencia	Antes de iniciar el tratamiento se debe retirar medicamentos anticolinérgicos, antidepresivos tricíclicos, benzodiazepinas, antagonistas del receptor de NMDA.	
	IACHÉ	Rivastigmina: 3-12mg/día

Fuente: Elaboración propia con datos de ^(55,56).

Tabla 6: Tratamiento de los trastornos del sueño en la EP.

Tratamiento de los síntomas neuropsiquiátricos		
	Indicación terapéutica	
Insomnio	Antihistamínicos sedantes	Difenhidramina: 50mg por noche.
	Benzodiazepinas	Zolpidem: 5-10mg por noche.
SDE	Estimulantes	Metilfenidato: 5-20mg/día. Cafeína: café o té negro.
Trastorno conductual del sueño REM	Hormonal	Melatonina: 3-9mg por noche.
	Benzodiazepinas	Clonazepam: 0.5-4mg por noche.

Fuente: Elaboración propia con datos de ^(55,56).

Tratamiento quirúrgico

Estimulación cerebral profunda

Es un procedimiento de neuromodulación cerebral que ha sido implementado en pacientes con EP, en los cuales los síntomas no han mejorado con la terapia farmacológica o cuando los efectos adversos de estos no son soportados por los pacientes. ^(59,63)

La ECP consiste en implantar uno o más electrodos de cuatro contactos en regiones cerebrales específicas, a su vez, estos se conectan a un marcapaso subcutáneo implantado en tórax anterior, desde donde se modulan eléctricamente patrones de despolarización, repolarización y conducción de potenciales de acción de las neuronas. El GPi, NST y núcleo ventral intermedio del tálamo (NVIT) son los blancos de esta técnica, donde son estimulados o inhibidos para obtener el efecto deseado, ya que son estructuras que juegan un papel clave en la sintomatología de la enfermedad. ^(59,63,64)

A partir de la ECP los beneficios que se obtienen son la mejoría los síntomas tanto motores como no motores, entre ellos son la mejora significativa en la iniciación del movimiento, temblor, marcha, distonía, verbalización, estabilidad postural, deglución, periodos libres de discinesias y depresión, principalmente si la estimulación se lleva a cabo bilateralmente.⁽⁶³⁾ Por otro lado, los efectos secundarios relacionados a ECP son hemorragia intracerebral, infecciones, rigidez postoperatoria, convulsiones parciales, trombosis venosa profunda, seroma, mientras que, los efectos secundarios asociados propiamente al dispositivo son relativamente infrecuentes. ^(59,64)

2.3. CARGA DE LA ENFERMEDAD

2.3.1. Definición de Carga de la enfermedad

El término carga de la enfermedad se caracteriza por ser un concepto un tanto nuevo, el cual se ha estado utilizando para englobar todas aquellas lesiones, incapacidades, o muertes que puedan ocasionar las enfermedades en una sola variable facilitando su estudio. ⁽⁶⁵⁾

2.3.2. Componentes de la carga de la enfermedad

El principal indicador y más utilizado es el de AVAD que permite realizar una comparación entre múltiples enfermedades y factores de riesgo, a los cuales se ha definido como mortalidad prematura junto con la incapacidad producto de una enfermedad o lesión. ⁽⁶⁵⁾

Los AVAD se clasificaron en tres grandes grupos de enfermedades:

- Grupo I: Transmisibles, maternas, perinatales y condiciones nutricionales.
- Grupo II: Enfermedades No Transmisibles.
- Grupo III: Lesiones.

En este trabajo de investigación, la enfermedad en estudio es la Enfermedad Parkinson, la cual se ubica en la posición cinco del grupo II.

Los AVP se calculan en función a la cantidad de muertes por patología o lesión y se multiplican por una esperanza de vida, en este caso la más usada es la japonesa, la cual es la mayor del mundo, sin embargo, se puede utilizar la esperanza de vida a nivel local.

En el caso de los AVD toma en cuenta condiciones de salud peores a las consideradas normales conforme a la severidad del daño de 0 al 1, es decir, de salud perfecta hasta la muerte.

El estudio de la carga de enfermedad a través de los AVAD expone información importante sobre la salud, por ejemplo, los trastornos psiquiátricos y enfermedades crónicas con aquellas condiciones que representan las mayores cifras de discapacidad.⁶⁵

2.3.3. Incidencia y prevalencia

La incidencia y prevalencia son términos muy utilizados en el área de la salud pública para describir diversas enfermedades en este campo.

Incidencia

Se refiere a los casos nuevos de una enfermedad o condición de salud que ocurren en un lugar y periodo de tiempo específico. ⁽⁶⁶⁾ Se calcula a partir de la siguiente ecuación:

$$\text{Incidencia} = \frac{\text{número de casos nuevos de la enfermedad}}{\text{número total de la población}} \times \text{amplificador}$$

Prevalencia

Se refiere a los casos existentes de una enfermedad o condición de salud en un momento dado. ⁽⁶⁶⁾ Se calcula a partir de la siguiente ecuación:

$$\text{Prevalencia} = \frac{\text{número casos existentes de la enfermedad}}{\text{número total de la población}} \times \text{amplificador}$$

2.4. MORTALIDAD

2.4.1. Definición de mortalidad

Según la Organización Mundial de la Salud, se define como el número de defunciones en un lugar, según causa e intervalo de tiempo determinado. Asimismo, es un parámetro determinante en el cambio demográfico en una población. ⁽⁶⁶⁾

2.4.2. Cálculo de la mortalidad

La mortalidad se determina a partir de la tasa de mortalidad, el cual es un parámetro de comparación entre lugares y tiempos específicos. Representan el número de defunciones en un periodo de tiempo determinado (normalmente anual) por cada mil habitantes de ese lugar; ⁽⁶⁶⁾ se calcula a partir de la siguiente ecuación:

$$\text{Mortalidad} = \frac{\text{número de muertes}}{\text{número total de la población}} \times 1000$$

2.4.3. Importancia de la mortalidad

Proporciona datos básicos para valorar la esperanza de vida y así elaborar otros indicadores relevantes sociodemográficos y de salud. Las estadísticas de mortalidad son muy utilizadas para efectuar análisis de la situación en salud ya sea, de diferentes poblaciones en mismo momento del tiempo o de una misma población en diferentes momentos. Este análisis se acompaña de información específica destacando edad, sexo, causas de muerte y otros. ⁽⁶⁷⁾

CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO

3.1. ENFOQUE DE LA INVESTIGACIÓN

Esta investigación se desarrolla bajo un enfoque cuantitativo, debido a que la información requerida para demostrar la carga de la enfermedad y mortalidad por enfermedad de Parkinson en pacientes adultos mayores en Costa Rica durante el periodo de 1990-2019, es expresada mediante valores numéricos, los cuales una vez recolectados, se presentan empleando gráficos y tablas para realizar el análisis estadístico respectivo con el propósito de establecer los resultados del problema planteado. Los datos numéricos recolectados son procedentes de la Global Burden of Disease (GBD).

3.2. TIPO DE INVESTIGACIÓN

Esta investigación es de tipo descriptivo, ya que se apoya únicamente en la observación y descripción de los datos para su análisis e interpretación.

3.3. UNIDADES DE ANÁLISIS U OBJETOS DE ESTUDIO

La unidad de estudio de esta investigación es la base de datos GBD, recolectando datos disponibles relacionados con la carga de la enfermedad y mortalidad por enfermedad de Parkinson en pacientes adultos mayores en Costa Rica, durante 1990-2019.

3.3.1. Población y área de estudio

El área de análisis de este estudio se centra en el territorio costarricense, tomando en cuenta a todas aquellas personas que cumplen con una edad igual o mayor a los 50 años.

3.3.2. Muestra

Este estudio no requiere el empleo de una muestra ya que la investigación se basará en el análisis de datos recolectados ya existentes.

3.3.3. Criterios de inclusión y exclusión

Debido a las características del estudio, para esta investigación no se requieren los criterios de inclusión y exclusión.

3.4. INSTRUMENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

Para la recolección de datos en esta investigación se utiliza la base de datos GBD del Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME); de esta se extraen los datos relacionados a la carga de la enfermedad y de mortalidad por enfermedad de Parkinson en pacientes adultos mayores en Costa Rica, durante el periodo 1990-2019. También, se consultan las siguientes páginas web como referencia bibliográfica: OPS, Ministerio de Salud de Costa Rica, EBSCO, Pubmed, Science Direct, entre otros.

3.5. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

El tipo de diseño de esta investigación es no experimental, debido a que se basa únicamente en la observación de las variables de carga de la enfermedad y mortalidad por enfermedad de Parkinson sin alterar datos; lo que se realiza es una medición cuantitativa de los datos ya existentes.

Además, es un estudio descriptivo y transversal, ya que se valoran los datos de la población de estudio mencionada en el periodo establecido, hablese de 1990 a 2019, con la finalidad de describir el comportamiento de la enfermedad, a través de datos sustraídos del GBD para grupos etarios específicos.

3.6. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Objetivo específico	Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Dimensiones	Indicadores	Instrumentos
Identificar la mortalidad a partir de la enfermedad de Parkinson en pacientes adultos mayores en Costa Rica durante el periodo de 1990-2019.	Mortalidad por enfermedad de Parkinson.	Los datos de mortalidad indican el número de defunciones por lugar, intervalo de tiempo causados por enfermedad de Parkinson en Costa Rica	Número de muertes en un lugar determinado entre el total de la población.	Tasa de mortalidad Periodo en el tiempo	Tasa bruta por cada 100 000 habitantes Sexo 1990-2019	GBD

Fuente: Elaboración propia. 2021

Objetivo específico	Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Dimensiones	Indicadores	Instrumentos
Describir los Años de Vida Ajustados con Discapacidad por enfermedad de Parkinson en pacientes adultos mayores en Costa Rica durante el periodo de 1990-2019.	Años de Vida Ajustados con Discapacidad	Suma de años de vida saludable perdidos por morir prematuramente o vivir con discapacidad.	Es el resultado de sumar los años de Vida Perdidos por muerte prematura y los Años de Vida con Discapacidad	Años perdidos debido a muerte prematura (AVP) Años Vividos con discapacidad (AVD) Años Edad	Tasa bruta por cada 100 000 habitantes 1990-2019 Grupo etario: 50-69 años >70 años Sexo	GBD

Fuente: Elaboración propia. 2021

Objetivo específico	Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Dimensiones	Indicadores	Instrumentos
Describir los Años de Vividos con Discapacidad por enfermedad de Parkinson en pacientes adultos mayores en Costa Rica durante el periodo de 1990-2019.	Años de Vividos con Discapacidad	Años que vive una persona con discapacidad como resultado de una enfermedad o lesión.	Son los años vividos con limitación funcional como resultado de una enfermedad o lesión.	Años Vividos con Discapacidad (AVD). Años Edad	Tasa bruta por cada 100 000 habitantes 1990-2019 Grupo etario: 50-69 años >70 años Sexo	GBD

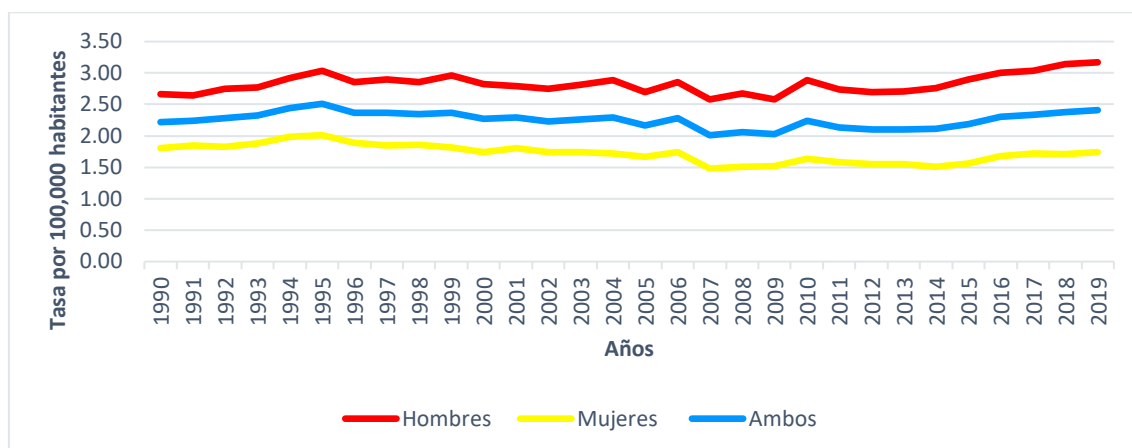
Fuente: Elaboración propia. 2021

Objetivo específico	Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Dimensiones	Indicadores	Instrumentos
Describir los Años de Vida Perdidos por muerte prematura por enfermedad de Parkinson en pacientes adultos mayores en Costa Rica durante el periodo de 1990-2019.	Años de Vida Perdidos.	Resultado entre la mortalidad y la esperanza de vida al nacer.	Sujeto que no alcanza a vivir el promedio de años que vive la población.	Años de Vida Perdidos (AVP). Años Edad	Tasa bruta por cada 100 000 habitantes 1990-2019 Grupo etario: 50-69 años >70 años Sexo	GBD

Fuente: Elaboración propia. 2021

CAPÍTULO IV: PRESENTACIÓN DE RESULTADOS

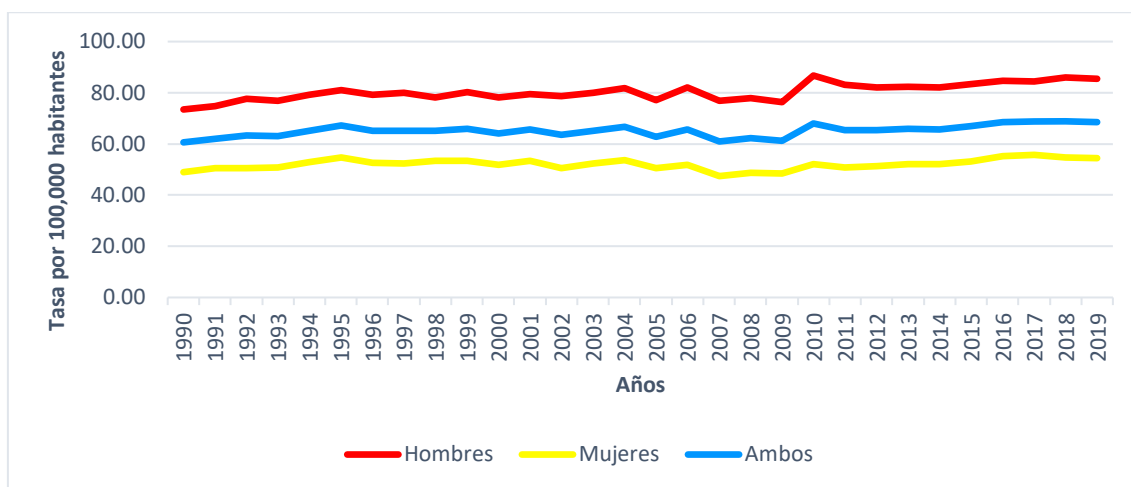
Figura 3: Tasa de mortalidad por enfermedad de Parkinson según sexo en el grupo etario de 50 a 69 años en Costa Rica durante el periodo de 1990-2019.



Fuente: Elaboración propia con datos del GBD.⁽⁶⁸⁾

Respecto al gráfico de la figura 3, la mortalidad en Costa Rica entre 1990 a 2019 la tasa muestra una tendencia al alza progresiva, sin embargo, se evidencian periodos de descensos graduales y constantes en los tres grupos. En los varones la tasa de mortalidad es mayor en contraste a los demás grupos; se logra apreciar la tasa más baja en el año 2007 y 2009 con 2.58, mientras que, el punto máximo se logra en 2019 con 3.17 muertes por cada 100 000 habitantes. En el caso de ambos sexos la cifra más alta se muestra en el año 1995 con 2.51 muertes por cada 100 000 habitantes. Referente al grupo de las mujeres, este posee las menores cifras de este grupo etario, se alcanzó el mayor número en 1995, 2.01 muertes por cada 100 000 habitantes, a partir de ese periodo la tasa fue disminuyendo gradualmente hasta el 2015 donde el comportamiento fue aumentando.

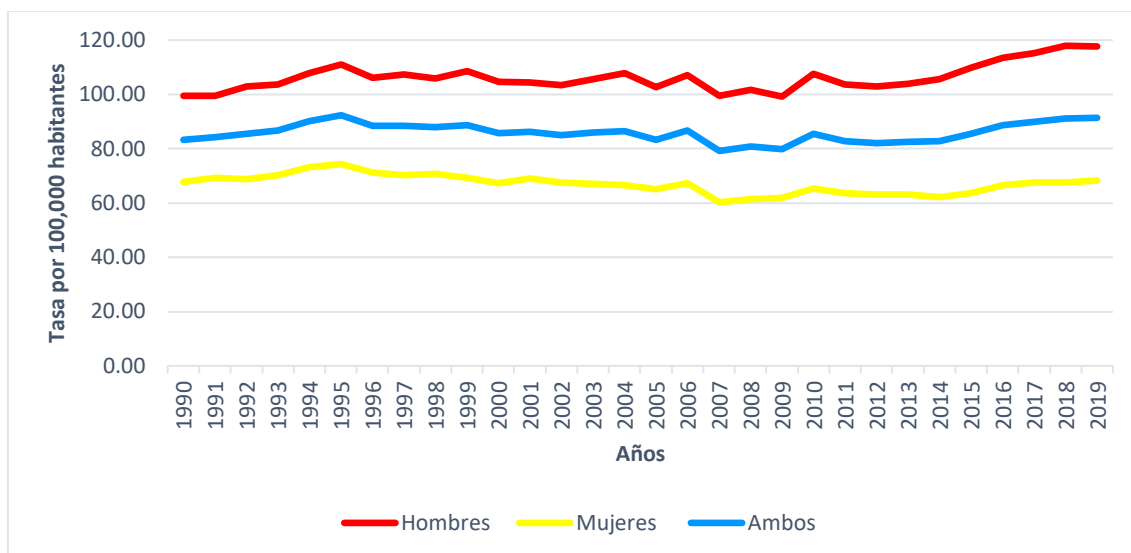
Figura 4: Tasa de mortalidad por enfermedad de Parkinson según sexo en el grupo etario de > 70 años en Costa Rica durante el periodo de 1990-2019.



Fuente: Elaboración propia con datos del GBD.⁽⁶⁸⁾

La mortalidad en los individuos de más de 70 años ha presentado un leve aumento a través del tiempo y con mínimos descensos durante el periodo establecido. Los varones son quienes poseen las cifras más altas, en 2010 se alcanza la mayor cifra con 86.78 muertes por cada 100 000 habitantes, mientras que, la más baja reportada fue en 1990 con 73.47 muertes por cada 100 000 habitantes. El grupo de ambos sexos se encuentra en un nivel intermedio, la tendencia de la tasa para este grupo muestra ascensos y descensos discretos; en 2018 la cifra de 68.84 es la más alta, mientras que, 1990 se observa la más baja con 60.62 muertes por cada 100 000 habitantes. La tasa de mortalidad en las mujeres muestra una tendencia muy similar a los otros grupos, aunque, este posee los datos más bajos en comparación con los demás; en 2017, 55.73 fue el valor más alto, por el contrario, en 2007 47.47 muertes por cada 100 000 habitantes fue el más bajo.

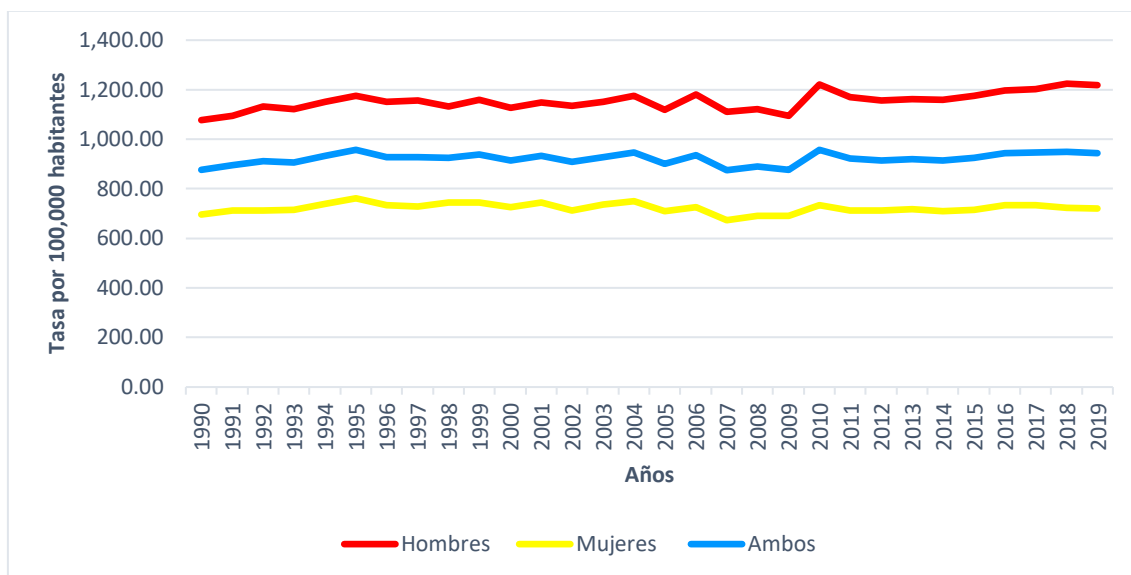
Figura 5: Años de Vida Ajustados por Discapacidad (AVAD) por enfermedad de Parkinson según sexo en el grupo etario de 50 a 69 años en Costa Rica durante el periodo de 1990-2019.



Fuente: Elaboración propia con datos del GBD.⁽⁶⁸⁾

En cuanto a los AVAD, estos evidencian una tendencia creciente durante el periodo en estudio, aunque, se observan descensos considerables, al igual que, las variaciones ocurren en periodos de tiempo similares o iguales para todos los grupos. Con respecto al sexo masculino, este posee las mayores cifras y en 2018 se observa la mayor de todas con 117.94 AVD por cada 100 000 habitantes, y para el 2009 la cifra de 99.21 fue la más baja. En el caso de ambos sexos, este grupo se encuentra en un nivel intermedio y para el año 1995 alcanza su valor máximo con 92.34 AVD por cada 100 000 habitantes. Referente a las mujeres la tendencia al alza varía poco, para 1995 alcanza sus valores máximos con 74.35 AVD por cada 100 000 habitantes, aunque, en 2007 hay un descenso importante de 60.27 AVD por cada 100 000 habitantes.

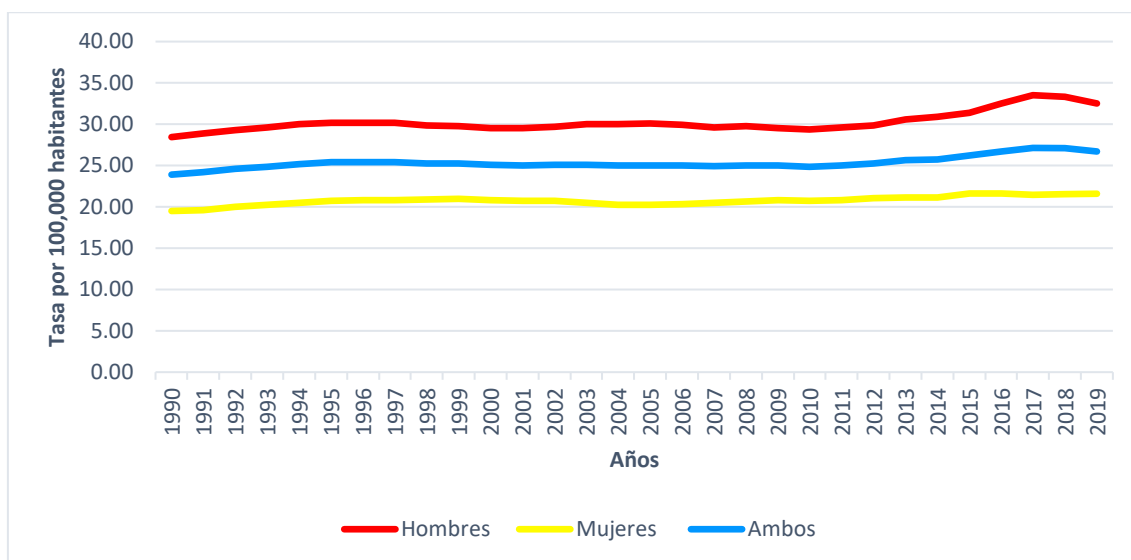
Figura 6: Años de Vida Ajustados por Discapacidad (AVAD) por enfermedad de Parkinson según sexo en el grupo etario de > 70 años en Costa Rica durante el periodo de 1990-2019.



Fuente: Elaboración propia con datos del GBD.⁽⁶⁸⁾

Los AVAD en el grupo etario de más de 70 años muestra una tendencia al alza con leves variaciones, especialmente en el grupo de las mujeres y de ambos sexos. En relación con los varones pese a tener las mayores cifras los incrementos son ligeramente escasos, en 2018 alcanza sus valores máximos con 1224,48 AVAD por cada 100 000 habitantes. En el caso de ambos sexos, la mayor tasa de AVAD registrada es de 957.3 en 2010. Sobre el grupo femenino, las variaciones son leves, los valores máximos alcanzados se observan en el año de 1995 con 761.84 AVAD por cada 100 000 habitantes, aunque, en 2007 se aprecia un descenso importante de 673.46 AVAD por cada 100 000 habitantes.

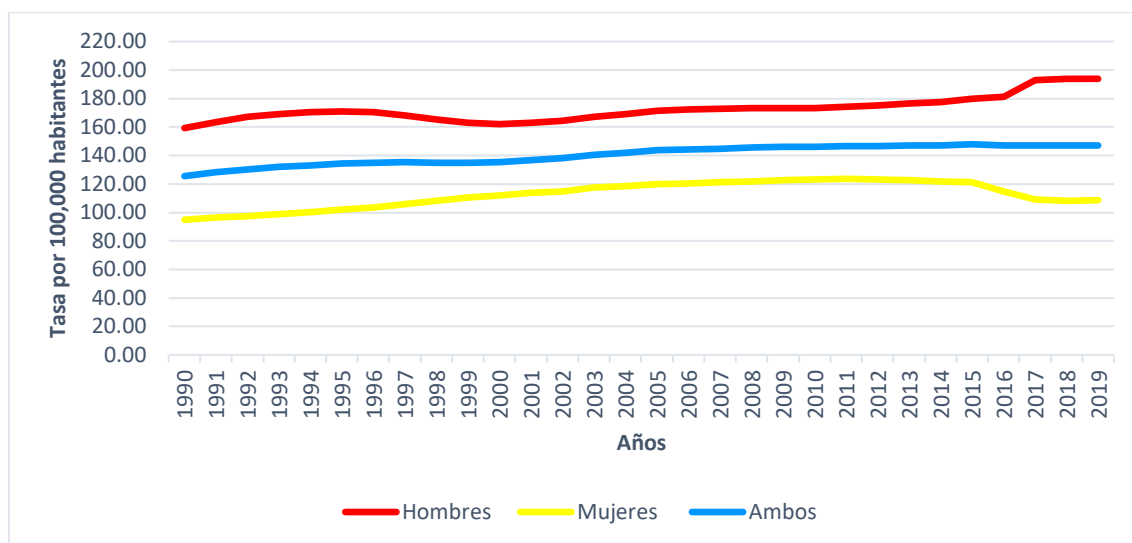
Figura 7: Años Vividos con Discapacidad (AVD) por enfermedad de Parkinson según sexo en el grupo etario de 50 a 69 años en Costa Rica durante el periodo de 1990-2019.



Fuente: Elaboración propia con datos del GBD.⁽⁶⁸⁾

Respecto a los AVD en el grupo de 50 a 69 años Costa Rica, en los hombres se observan ligeras fluctuaciones con tendencia al alza durante el periodo en estudio, para 2017 se aprecia el punto máximo con 33.51 AVD por cada 100 000 habitantes. En relación con el grupo de ambos sexos la tendencia es muy similar a la de los hombres, aunque en este caso el punto máximo es de 27.13 AVD en 2017. Referente al grupo de las mujeres se observa una tendencia muy similar a la de los grupos anteriores alcanzando el pico máximo en 2015 y 2016 con 21.58 AVD por cada 100 000 habitantes.

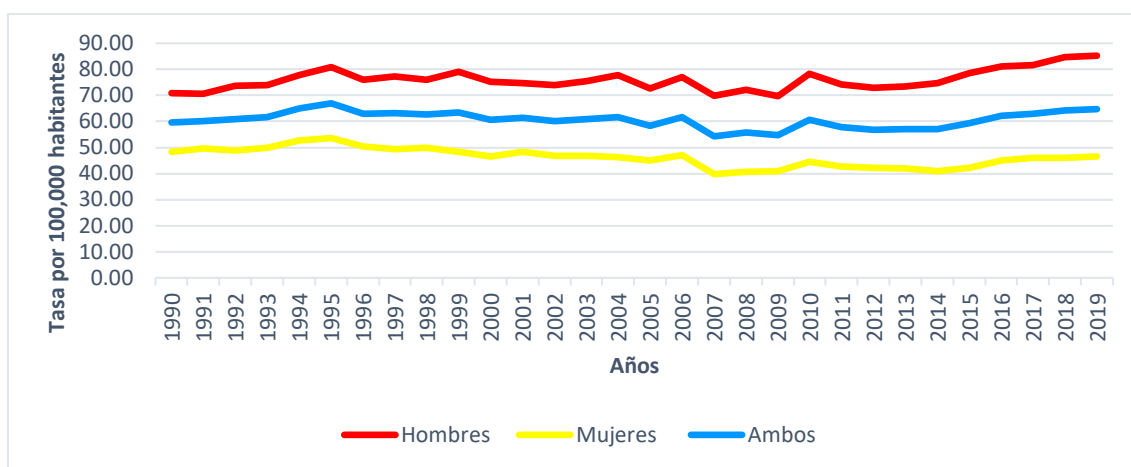
Figura 8: Años Vividos con Discapacidad (AVD) por enfermedad de Parkinson según sexo en el grupo etario de > 70 años en Costa Rica durante el periodo de 1990-2019.



Fuente: Elaboración propia con datos del GBD.⁽⁶⁸⁾

Respecto al gráfico de la figura 8, los AVD en Costa Rica para el grupo de los hombres se caracteriza por presentar un comportamiento creciente con periodos a la baja significativos; para el año 2018 se alcanza el pico máximo con 193.82 AVD por cada 100 000 habitantes; a partir del 2017 se logra apreciar un periodo de meseta. En el caso de ambos sexos la tendencia al alza es muy ligera, casi lineal; para el 2015 se observa la cifra más alta de este grupo con 147.91 AVD, mientras que, en 1990 se registra la menor cifra con 125.94 AVD por cada 100 000 habitantes. Referente a la población femenina, este grupo alcanza los valores más bajos en contraste a los demás grupos, la tendencia de la tasa es ligeramente creciente hasta 2015, donde se observa un descenso significativo de la tasa; en 2011 alcanza su pico máximo con 123.64 AVD, mientras que, en 1990 se registra el valor más bajo con 94.93 AVD por cada 100 000 habitantes.

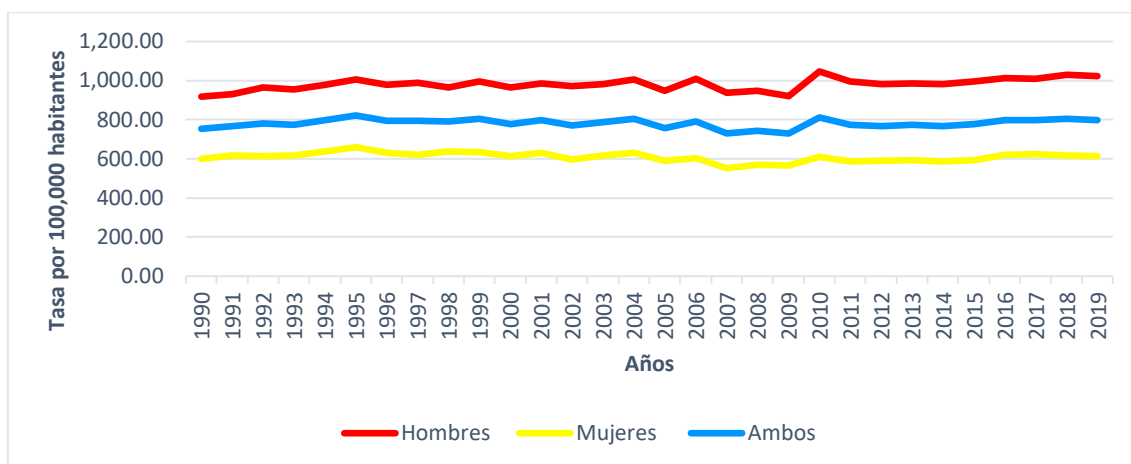
Figura 9: Años de Vida Perdidos (AVP) por enfermedad de Parkinson según sexo en el grupo etario de 50 a 69 años en Costa Rica durante el periodo de 1990-2019.



Fuente: Elaboración propia con datos del GBD.⁽⁶⁸⁾

Respecto al gráfico de la figura 9, los AVP en la población costarricense de entre 50 a 69 años muestran comportamiento creciente con variaciones graduales leves en todos los grupos, además, se observan variaciones en periodos de tiempo similares. En el caso de los hombres, este grupo encabeza las mayores cifras en relación con los demás grupos; en 2019 se obtiene el pico más alto con 85.22 AVP por cada 100 000 habitantes. Referente al grupo de ambos sexos, el punto máximo alcanzado se aprecia en 1995 con 66.95 AVP, mientras que, el más bajo reportado se observa en 2007 con 54.28 AVP por cada 100 000 habitantes. La población femenina al igual que el grupo de ambos sexos, alcanza la cifra más alta en 1995 con 53.6 AVP y siendo 39.78 AVP por cada 100 000 habitantes el pico más bajo registrado en 2007.

Figura 10: Años de Vida Perdidos (AVP) por enfermedad de Parkinson según sexo en el grupo etario > 70 años en Costa Rica durante el periodo de 1990-2019.



Fuente: Elaboración propia con datos del GBD.⁽⁶⁸⁾

Con respecto a la población masculina, el comportamiento de la tasa es casi lineal hasta 2004, donde se observan variaciones poco significativas y alcanzando su punto máximo en 2010 con 1047.14 AVP por cada 100 000 habitantes. En el caso de ambos sexos el comportamiento de la tasa es similar a la de los hombres, en esta ocasión el punto máximo alcanzado se registra en 1995 con 821.9 AVP por cada 100 000 habitantes. Referente a la población femenina, este posee las cifras más bajas en relación con los grupos anteriores, el pico máximo se registra en 1995 con 659.84 AVP por cada 100 000 habitantes.

CAPÍTULO V: DISCUSIÓN E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

5.1. DISCUSIÓN E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

En este estudio, en lo relacionado con la tasa de mortalidad por EP se pueden distinguir tres patrones clave que son de importancia en el desarrollo de esta enfermedad. Se evidencia que conforme aumenta el tiempo, la tasa de mortalidad presenta una tendencia creciente. Este comportamiento se puede justificar porque existe un aumento demográfico durante el periodo de estudio, se reporta que para 1990 la población en Costa Rica era de 3 057 164, mientras que para el 2019 se registraron 5 058 007 habitantes; por lo tanto, el aumentar la población existe mayor posibilidad de muerte que puede ser causada por EP.⁽⁶⁹⁾ Aunque se desconocen los estilos de vida de las personas que murieron a lo largo de años, estos podrían estar asociados a condiciones vulnerables que propiciaron el desarrollo de EP, por ejemplo, la práctica de actividades agrícolas con exposición a pesticidas y otras sustancias químicas, además, la vivencia en condiciones de pobreza que limitan el acceso a recursos naturales, por lo que conlleva al consumo de agua de pozo, entre otros.⁽³⁴⁾

En relación con el género masculino, este posee la mayor tasa de mortalidad con respecto al grupo femenino y ambos sexos. Este patrón se asocia por ser un grupo más expuesto a factores de riesgo, debido a que Costa Rica es un país donde existe una alta cantidad de varones que se dedican a las actividades de campo.⁽³⁴⁾

Respecto al grupo etario, los individuos que se ven más afectados son aquellos mayores a los 70 años, esto se justifica por razón de que el envejecimiento conlleva una serie de procesos que involucran la pérdida de la masa cerebral y alteración de vías en la regulación neuronal. La mayor supervivencia de estos pacientes de edades avanzadas se ve beneficiada probablemente en las mejoras de las condiciones socio-sanitarias que se han implementado a lo largo del tiempo.^(1, 70)

La tasa de mortalidad más alta reportada en el país fue para el grupo de más de 70 años en 2010, con 86.78 en el género masculino, seguido por ambos sexos con 68.84 en el 2018 y finalmente con el género femenino con 55.73 por cada 100 000 habitantes en 2017. Países como España y Estados Unidos reportan una tasa de mortalidad general de 3.69 muertes por cada 100 000 habitantes en 2015 y 8.8 muertes por cada 100 000 habitantes en 2019 respectivamente, estos datos concuerdan en con el aumento de la mortalidad de EP a través del tiempo.^(71, 72)

Referente a los AVAD, en Costa Rica la esperanza de vida al nacer registrada en 1990 fue de 77.1 años, mientras que al otro extremo, en 2019 fue de 80.5 años, este aumento en la esperanza de vida se dio gracias a la implementación de políticas de salud que llegaron a mejorar la calidad de vida de los habitantes con el paso de los años. A razón de este aumento en la esperanza de vida es posible que haya contribuido a una mayor permanencia de la enfermedad en individuos con EP, por ende, se puede marcar una tendencia al alza tanto de los AVAD como de la tasa de mortalidad.⁽⁶⁹⁾

Se reporta que en países con alto índice sociodemográfico se presentan valores mayores de AVAD en comparación con países con bajos índices sociodemográficos. Costa Rica es considerado como un país con un índice medio bajo, por lo tanto, su tasa de AVAD es menor en comparación con países como Estados Unidos, Canadá, Australia, Alemania, entre otros. Nuestro país se puede comparar con AVAD de países de América Latina, el sur de Asia y el Caribe, que presentan índices sociodemográficos no tan elevados.⁽⁷³⁾

Según los datos recopilados en la figura 6 y 5, el mayor valor de AVAD para el grupo de 50 a 69 años fue de 117.94 por cada 100 000 habitantes mientras que el grupo de mayores a 70 años fue de 1224.48 por cada 100 000 habitantes. Estos valores se pueden comparar contra las tasas estimadas para la región europea, donde se reporta una tasa general de 70 AVAD por cada 100 000 habitantes, además, una tasa general global de 72 AVAD por

cada 100 000 habitantes; ambas tasas son estimadas en el periodo comprendido entre 1990 y 2017. Otra región importante de comparación es la asiática, donde se reporta que para el periodo entre 1990 y el 2019, se estima una tasa de 69.51 AVAD por cada 100 000 habitantes, mientras que en Shangai fue de 73.01; además, se establece que conforme avanza la edad de las personas, mayor es la tasa de AVAD.^(74, 75)

Estos datos reportados en diferentes estudios presentan poca concordancia con la situación que se presentan a nivel nacional, ya que Costa Rica reporta mayores tasas de AVAD con respecto a países que cuentan con altos índices de desarrollo sociodemográfico, pero sí coincide con el patrón donde la tasa aumenta conforme aumenta la edad de los grupos etarios.

Haciendo referencia a los AVD, el rápido desarrollo que ha tenido la EP ha generado un gran peso para la sociedad, sobre todo en las personas que padecen la enfermedad ya que, la discapacidad que provoca reduce drásticamente la calidad de vida relacionada a salud de estos. Además, el sistema de salud se ve vulnerable puesto que, los gastos para la atención de los individuos se elevan.⁽⁷⁵⁾

En Costa Rica, los AVD han tenido un incremento sustancial a partir de 1990, en el caso de los individuos mayores a 70 años, los hombres son los que presentan las mayores cifras de AVD. Para el año 2018 los hombres experimentan la mayor tasa con 193.82 por cada 100 000 habitantes, seguidos de ambos sexos con 147.91 por cada 100 000 habitantes en 2015, mientras que las mujeres presentan la menor cifra de este grupo con 123.64 por cada 100 000 habitantes. Estos datos en comparación con los AVD obtenidos en Europa (1990 a 2017), América Latina tropical y el Caribe (1990 a 2019) son de 15 AVD por cada 100 000 habitantes, 12.46 AVD por cada 100 000 habitantes y 13.10 AVD por cada 100 000 habitantes, respectivamente; estas tasas son reportadas de forma general, sin distinción de grupos de edad. Según estimaciones de la GBD, en Guatemala el grupo de

personas con edades mayores a 70 años, en el 2017 se alcanza el mayor valor de tasa de AVD para hombres, la cual fue de 156.29 AVD por cada 100 000 habitantes; mientras que en el 2018 se reporta una tasa de 116,46 AVD por cada 100 000 habitantes referente a ambos sexos; para las mujeres, se estimó que es el grupo que presenta la menor tasa en este país, siendo de 93.98 AVD por cada 100 000 habitantes. Esos valores concuerdan un poco más con el comportamiento de Costa Rica ya que las comparaciones anteriores muestran datos de tasas que son mucho menores.^(68, 74, 76)

Respecto a los AVP el comportamiento creciente a través del tiempo a ha sido más lenta en comparación a los AVD, sin embargo, donde se observan periodos de alza más evidente es en el grupo etario de 50 a 69 años. En este caso el grupo más afectado es el de los hombres el cual expresa las mayores cifras; para el final del periodo, en 2019 específicamente se registra la tasa más alta con 85.22 por cada 100 000 habitantes. Por otro lado, el grupo de individuos con más de 70 años es quien presenta las mayores cifras en lo que concierne a AVP; los hombres mantienen las mayores tasas, en este caso para 2010 se reporta la mayor de todas con 1047.14 AVP por cada 100 000 habitantes, seguido de ambos sexos con 821.9 por cada 100 000 habitantes y mujeres con 659.84 por cada 100 000 habitantes, ambos en 1995. Estos datos en comparación con los AVP obtenidos en Europa durante el periodo de 1990-2017 fue 55 AVP por cada 100 000 habitantes; esta tasa es reportada de forma general, sin distinción de grupos de edad. Según estimaciones de la GBD, en Panamá el grupo de individuos con edades mayores a 70 años, en el 2003 alcanzó el mayor valor de tasa de AVP para hombres, la cual fue de 1053.03 por cada 100 000 habitantes; mientras que en el 2005 se reportó una tasa de 840.09 AVP por cada 100 000 habitantes referente a ambos sexos; para las mujeres, se estimó que es el grupo que presenta la menor tasa en este país, siendo de 670.91 AVP por cada 100 000 habitantes.

Estas cifras tiene mayor concordancia con el comportamiento de Costa Rica, ya que las comparaciones anteriores mostraron cifras de tasas mucho más bajas.^(68, 74)

**CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES Y
RECOMENDACIONES**

6.1. CONCLUSIONES

- La enfermedad de Parkinson es una enfermedad neurodegenerativa compleja en donde juega un papel importante factores tanto ambientales como genéticos.
- Es un problema de salud pública ya que no se le da la debida atención; en el caso de Costa Rica hacen falta estudios que permitan conocer más los aspectos epidemiológicos y así como el riesgo general de padecer la enfermedad.
- Actualmente la cura para la enfermedad de Parkinson no se conoce, sin embargo, el tratamiento con Levodopa se considera como el “gold estándar” en el manejo farmacológico de la enfermedad, además, se asocia el uso de otros medicamentos como agonistas dopaminérgicos, IMAO, neuropsiquiátricos. También, el empleo de la estimulación cerebral profunda es altamente eficaz en el control de los síntomas motores de la enfermedad de Parkinson cuando no hay respuesta a la terapia farmacológica.
- La tasa de mortalidad en el país durante el periodo de 1990-2019 fue principalmente mayor en el grupo de los hombres que en ambos sexos y mujeres según los grupos etarios estudiados; la mortalidad aumenta con la edad y las cifras más elevadas se observan en los extremos de la vida.
- Referente a los AVAD, este tuvo un patrón de crecimiento paulatino desde 1990, su avance a través del tiempo demostró similitud a la tasa de mortalidad, por ende, fue mayor en hombres, seguido de ambos sexos y mujeres. Este aumento se hizo mucho más evidente en edades más avanzadas.

- Los AVD durante 1990-2019 fue el indicador que presentó las variaciones más leves de este periodo, sin embargo, en los últimos años mostró un comportamiento más notorio hacia el alza, especialmente en el grupo de hombres en contraste a los demás grupos.
- Los AVP son un componente clave de la carga de la enfermedad impuesta por enfermedad de Parkinson, su evolución mostró similitud con la tasa de mortalidad puesto que, es principalmente mayor en el género masculino en comparación a los demás grupos; el grupo con las mayores cifras de AVP son los de más de 70 años.

6.2. RECOMENDACIONES

- Promover la realización de estudios epidemiológicos basados en la enfermedad de Parkinson en el país, donde se considere regiones tanto urbanas como rurales, con el propósito de proporcionar una mejor perspectiva de la enfermedad y comprender el riesgo general de padecerla.
- Establecer medidas integrales en la atención del enfermo con Parkinson por parte del sistema de salud, como el seguimiento médico, acceso fácil y oportuno a la terapia tanto física como psicológica para así enlentecer la progresión de la enfermedad.
- Promover la educación del personal médico, así como el de otras áreas de la salud involucrado en el manejo de personas con enfermedad de Parkinson mediante charlas, conferencias, talleres, entre otros que favorezcan al mejoramiento de la calidad de vida del enfermo mediante la atención integral.
- Sensibilizar a la población sobre esta condición y sus complicaciones a través de distintos medios de comunicación como la televisión, radio, redes sociales o periódicos, de tal forma tenga al alcance la información necesaria para identificar probables signos de la enfermedad.
- Promocionar las buenas prácticas de salud, principalmente en edades tempranas como la realización de actividad física, consumo de agua potable, frutas y vegetales, además de un control médico adecuado para reducir el riesgo a desarrollar enfermedad de Parkinson.

- Incentivar la investigación sobre nuevas moléculas que puedan ser utilizadas en el área agrícola como pesticidas y plaguicidas, que generen un riesgo mínimo o nulo sobre el desarrollo enfermedad de Parkinson con la colaboración de expertos en toxicología, afines a la agronomía, ciencias naturales y expertos en áreas de la salud como neurólogos, epidemiólogos, microbiólogos, entre otros.
- Concientizar a las empresas agrícolas sobre el riesgo que existe a desarrollar enfermedad de Parkinson debido a la exposición prolongada a pesticidas como *rotenota* y *paracuat*. Además, el establecer medidas que reduzcan la exposición de sus colaboradores a estos químicos como la participación de medicina de empresa que vele por la seguridad de los trabajadores aplicando controles médicos periódicos, uso de equipo de protección especial (protectores faciales, mascarillas o respiradores, guantes y trajes protectores) y así como el bañarse luego de la exposición.

GLOSARIO Y ABREVIATURAS

- AVAD: Años de vida ajustados por discapacidad.
- BID: Dos veces al día.
- EP: Enfermedad de Parkinson.
- EPC: Estimulación cerebral profunda.
- ICC: Insuficiencia cardiaca congestiva.
- IACHe: Inhibidores de la Acetilcolinesterasa.
- IHME: Instituto de métricas en salud.
- ISRSN: Inhibidores selectivos de la recapturación de serotonina.
- ISRSN: Inhibidores selectivos de la recapturación de serotonina y norepinefrina.
- MDS: Sociedad de Trastornos del Movimiento.
- MSN: Neuronas Espinosas Medianas.
- PDD: Demencia en Enfermedad de Parkinson
- QD: Una vez al día.
- RBD: Trastorno Conductual del Sueño REM.
- TID: Tres veces al día.
- VO: Vía oral.

BIBLIOGRAFÍA

1. Khan AU, Akram M, Daniyal M, Zainab R. Awareness and current knowledge of Parkinson's disease: a neurodegenerative disorder. *Int J Neurosci*. 2 de enero de 2019;129(1):55-93.
2. Aldatz DFB, Magaña DEH, Salvador E, Alvarez DA. *Comité Científico Internacional*. 2017;40.
3. Arredondo-Blanco K, Zerón-Martínez R, Rodríguez-Violante M, Cervantes-Arriaga A. Breve recorrido histórico de la enfermedad de Parkinson a 200 años de su descripción. *Gac M $\text{\textcircled{D}}$ xico*. 24 de octubre de 2018;154(6):535.
4. Lee A, Gilbert RM. Epidemiology of Parkinson Disease. *Neurol Clin*. noviembre de 2016;34(4):955-65.
5. Tysnes O-B, Storstein A. Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neural Transm*. 1 de agosto de 2017;124(8):901-5.
6. Wesseling C, Román N, Quirós I, Páez L, García V, María Mora A, et al. Parkinson's and Alzheimer's diseases in Costa Rica: a feasibility study toward a national screening program. *Glob Health Action*. 27 de diciembre de 2013;6:10.3402/gha.v6i0.23061.
7. Torrealba Acosta G. Descripción sociodemográfica y clínica de pacientes con enfermedad de Parkinson de la Clínica de Trastornos de Movimiento del Servicio de Neurología del Hospital San Juan de Dios. 2017 [citado 28 de octubre de 2021]; Disponible en: <http://repositorio.sibdi.ucr.ac.cr:8080/jspui/handle/123456789/6421>

8. Huete Montealegre F. «Calidad de Vida en Enfermedad de Parkinson» Trabajo de Revisión. Univ Costa Rica San José Costa Rica [Internet]. 2020 [citado 1 de noviembre de 2021]; Disponible en: <https://www.kerwa.ucr.ac.cr/handle/10669/81427>
9. Torrealba Acosta G, Carazo Céspedes K, Fornaguera Trías J. Descripción clínica de pacientes con Enfermedad de Parkinson, evaluados en la Clínica de Trastornos del Movimiento del Hospital San Juan de Dios en Costa Rica. Neuroeje 3016-18 [Internet]. junio de 2017 [citado 1 de noviembre de 2021]; Disponible en: <https://www.kerwa.ucr.ac.cr/handle/10669/80908>
10. Sancho Cantus D, Hernanz FM. Factores condicionantes de la calidad de vida en personas con enfermedad de Parkinson. Metas Enferm. diciembre de 2017;20(10):15-26.
11. Watkins KE, Jenkinson N. Chapter 8 - The Anatomy of the Basal Ganglia. En: Neurobiology of Language. Elsevier Inc; 2016. p. 85-94.
12. Florio TM, Scarnati E, Rosa I, Di Censo D, Ranieri B, Cimini A, et al. The Basal Ganglia: More than just a switching device. CNS Neurosci Ther. agosto de 2018;24(8):677-84.
13. Fazl A, Fleisher J. Anatomy, Physiology, and Clinical Syndromes of the Basal Ganglia: A Brief Review. Semin Pediatr Neurol. abril de 2018;25:2-9.
14. Sierra D, Sierra I, Caicedo Montaña C, Salazar J, Tramontini C. Anatomía básica de los ganglios basales. Rev Médica Sanitas. 30 de junio de 2019;22:66-71.
15. Martin JH. The Basal Ganglia. En: Neuroanatomy: Text and Atlas, 5e [Internet]. 5.^a ed. New York, NY: McGraw Hill; 2021 [citado 22 de enero de 2022]. Disponible en: accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1182990257

16. Draoui A, El Hiba O, Aimrane A, El Khiat A, Gamrani H. Parkinson's disease: From bench to bedside. *Rev Neurol (Paris)*. septiembre de 2020;176(7-8):543-59.
17. McGregor MM, Nelson AB. Circuit Mechanisms of Parkinson's Disease. *Neuron*. 20 de marzo de 2019;101(6):1042-56.
18. Cavanna AE. Parkinson Disease. En: *Motion and Emotion* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2018 [citado 13 de enero de 2022]. p. 83-91. Disponible en: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-89330-3_7
19. Radhakrishnan D, Goyal V, Radhakrishnan DM. Parkinson's disease: A review. *Neurol India*. 2 de marzo de 2018;66:S26-35.
20. Allen JE, Miles A. Parkinson Disease. En: Weissbrod PA, Francis DO, editores. *Neurologic and Neurodegenerative Diseases of the Larynx* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2020 [citado 18 de octubre de 2021]. p. 143-59. Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-3-030-28852-5_12
21. Zesiewicz TA. Parkinson Disease. *Contin Minneap Minn*. 2019;25(4):896-918.
22. Cerri S, Mus L, Blandini F. Parkinson's Disease in Women and Men: What's the Difference? *J Park Dis*. 1 de enero de 2019;9(3):501-15.
23. Carrillo García F. Enfermedad de Parkinson y parkinsonismos. *Med - Programa Form Médica Contin Acreditado*. marzo de 2019;12(73):4273-84.
24. Pang SY-Y, Ho PW-L, Liu H-F, Leung C-T, Li L, Chang EES, et al. The interplay of aging, genetics and environmental factors in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Transl Neurodegener*. 16 de agosto de 2019;8(1):23.

25. Xie F, Gao X, Yang W, Chang Z, Yang X, Wei X, et al. Advances in the Research of Risk Factors and Prodromal Biomarkers of Parkinson's Disease. *ACS Chem Neurosci*. 20 de febrero de 2019;10(2):973-90.
26. Palafox CMC. LA GENÉTICA DE LA ENFERMEDAD DEL PARKINSON. *Univ Anáhuac Querétaro*. abril de 2021;2:6.
27. Delamarre A, Meissner WG. Epidemiology, environmental risk factors and genetics of Parkinson's disease. *Presse Médicale*. 1 de marzo de 2017;46(2, Part 1):175-81.
28. Billingsley KJ, Bandres-Ciga S, Saez-Atienzar S, Singleton AB. Genetic risk factors in Parkinson's disease. *Cell Tissue Res*. julio de 2018;373(1):9-20.
29. Simon DK, Tanner CM, Brundin P. Parkinson Disease Epidemiology, Pathology, Genetics, and Pathophysiology. *Clin Geriatr Med*. febrero de 2020;36(1):1-12.
30. Hurtado F, Cardenas MAN, Cardenas F, León LA. La Enfermedad de Parkinson: Etiología, Tratamientos y Factores Preventivos. *Univ Psychol [Internet]*. 18 de mayo de 2017 [citado 18 de octubre de 2021];15(5). Disponible en: <http://revistas.javeriana.edu.co/index.php/revPsycho/article/view/18009>
31. Ascherio A, Schwarzschild MA. The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. *Lancet Neurol*. noviembre de 2016;15(12):1257-72.
32. Yuan X, Tian Y, Liu C, Zhang Z. Environmental factors in Parkinson's disease: New insights into the molecular mechanisms. *Toxicol Lett*. marzo de 2021;356:1-10.
33. Corrales Muñoz D. Aspectos epidemiológicos de la Enfermedad de Parkinson en Costa Rica con énfasis en su distribución geográfica por conglomerados del año 2009 al

2013 [Internet]. Universidad Hispanoamericana; 2016. Disponible en: <http://localhost/xmlui/handle/cenit/1219>

34. Breckenridge CB, Berry C, Chang ET, Sielken RL, Mandel JS. Association between Parkinson's Disease and Cigarette Smoking, Rural Living, Well-Water Consumption, Farming and Pesticide Use: Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS One*. 2016;11(4):e0151841.

35. Jankovic J, Tan EK. Parkinson's disease: etiopathogenesis and treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020;91(8):795-808.

36. Balestrino R, Schapira AHV. Parkinson disease. *Eur J Neurol*. enero de 2020;27(1):27-42.

37. Halli-Tierney AD, Luker J, Carroll DG. Parkinson Disease. *Am Fam Physician*. 1 de diciembre de 2020;102(11):679-91.

38. DeMaagd G, Philip A. Parkinson's Disease and Its Management. *Pharm Ther*. agosto de 2015;40(8):504-32.

39. Armstrong MJ, Okun MS. Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review. *JAMA*. 11 de febrero de 2020;323(6):548.

40. Moustafa AA, Chakravarthy S, Phillips JR, Gupta A, Keri S, Polner B, et al. Motor symptoms in Parkinson's disease: A unified framework. *Neurosci Biobehav Rev*. 1 de septiembre de 2016;68:727-40.

41. Neri-Nani GA. Síntomas motores de la enfermedad de Parkinson. 2017;6.

42. Obeso JA, Stamelou M, Goetz CG, Poewe W, Lang AE, Weintraub D, et al. Past,

Present, and Future of Parkinson's Disease: A Special Essay on the 200th Anniversary of the Shaking Palsy. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* septiembre de 2017;32(9):1264-310.

43. Goldman JG, Guerra CM. Treatment of Nonmotor Symptoms Associated with Parkinson Disease. *Neurol Clin.* mayo de 2020;38(2):269-92.

44. Jellinger KA. Neuropathology of Nonmotor Symptoms of Parkinson's Disease. *Int Rev Neurobiol.* 2017;133:13-62.

45. Rodríguez-Carrillo JC, Ibarra M, Rodríguez-Carrillo JC, Ibarra M. Depresión y otros trastornos afectivos en la enfermedad de Parkinson. *Acta Neurológica Colomb.* septiembre de 2019;35:53-62.

46. García Orjuela X. Psicosis en enfermedad de Parkinson. *Acta Neurológica Colomb.* 20 de agosto de 2019;35(3 supl. 1):47-52.

47. Baumann CR. Sleep-wake and circadian disturbances in Parkinson disease: a short clinical guide. *J Neural Transm Vienna Austria 1996.* julio de 2019;126(7):863-9.

48. Stefani A, Högl B. Sleep in Parkinson's disease. *Neuropsychopharmacol N Y N.* 2020;45(1):121-8.

49. Högl B, Stefani A, Videnovic A. Idiopathic REM sleep behaviour disorder and neurodegeneration - an update. *Nat Rev Neurol.* noviembre de 2017;14(1):40-55.

50. Zhu M, Li M, Ye D, Jiang W, Lei T, Shu K. Sensory symptoms in Parkinson's disease: Clinical features, pathophysiology, and treatment. *J Neurosci Res.* 2016;94(8):685-92.

51. Schapira AHV, Chaudhuri KR, Jenner P. Non-motor features of Parkinson disease. *Nat Rev Neurosci.* julio de 2017;18(7):435-50.
52. Sin M-K, Khemani P. Pain and Musculoskeletal Disorders: Common Nuisances in Parkinson Disease. *J Nurse Pract.* mayo de 2020;16(5):332-4.
53. Fang C, Lv L, Mao S, Dong H, Liu B. Cognition Deficits in Parkinson's Disease: Mechanisms and Treatment. *Park Dis.* 24 de marzo de 2020;2020:e2076942.
54. Vice K, Tenhunen ML. Parkinson's Disease: A Clinical Review. *MedSurg Nursing.* 1 de septiembre de 2020;29(5):327.
55. García Roca L, Naya Ríos L, Montaña Sucarrats G, Canfield Medina H, Santos García D. Enfermedad de Parkinson Parkinson's disease. *Kranion.* abril de 2021;16(2):39-50.
56. Rodríguez García PL. Diagnóstico y tratamiento médico de la enfermedad de Parkinson: Diagnosis and medical treatment of the Parkinson's disease. *Rev Cuba Neurol Neurocir.* enero de 2020;10(1):1-18.
57. Abyad A. Parkinson's Disease: An update on Pathophysiology, Epidemiology, Diagnosis and Management Part 3 : Diagnosis , Symptoms, and Prognosis of Parkinson's Disease. *Middle East J Fam Med.* julio de 2020;18(7):59-69.
58. Emamzadeh FN, Surguchov A. Parkinson's Disease: Biomarkers, Treatment, and Risk Factors. *Front Neurosci [Internet].* 2018 [citado 16 de enero de 2022];12. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fnins.2018.00612>
59. Marín M DS, Carmona V H, Ibarra Q M, Gámez C M, Marín M DS, Carmona V H, et al. Enfermedad de Parkinson: fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. *Rev Univ*

Ind Santander Salud. marzo de 2018;50(1):79-92.

60. Poewe W, Seppi K, Tanner CM, Halliday GM, Brundin P, Volkman J, et al. Parkinson disease. Nat Rev Dis Primer Vol 3 Issue 1 ISSN 2056-676X [Internet]. 1 de enero de 2017 [citado 18 de febrero de 2022]; Disponible en: <https://search.ebscohost.com.uh.remotexs.xyz/login.aspx?direct=true&db=edsbas&AN=edsbas.193EE1E9&lang=es&site=eds-live&scope=site>

61. Sy MAC, Fernandez HH. Pharmacological Treatment of Early Motor Manifestations of Parkinson Disease (PD). Neurother J Am Soc Exp Neurother. octubre de 2020;17(4):1331-8.

62. Zesiewicz TA, Bezchlibnyk Y, Dohse N, Ghanekar SD. Management of Early Parkinson Disease. Clin Geriatr Med. febrero de 2020;36(1):35-41.

63. Marin-Medina DS, Quintero-Moreno JF, Valencia-Vásquez A, Duque-Salazar C, Gil-Restrepo AF, Castaño-Montoya JP, et al. Estimulación cerebral profunda en enfermedad de Parkinson. Iatreia. 1 de julio de 2018;31(3):262-73.

64. Leal-Ortega R. Estimulación cerebral profunda para la enfermedad de Parkinson: criterios de selección, abordaje quirúrgico, efectos secundarios y controversias. Rev Bioméd [Internet]. 1 de mayo de 2021 [citado 4 de marzo de 2022];32(2). Disponible en: <https://www.revistabiomedica.mx/index.php/revbiomed/article/view/869>

65. Evans-Meza R. Carga Global de la Enfermedad: breve revisión de los aspectos más importantes. Rev Hispanoam Cienc Salud. 2015;1(2):107-16.

66. Organización Panamericana de la Salud. Indicadores de Salud. 2018;91.

67. Organización Panamericana de la Salud. Lineamientos básicos para el análisis de la mortalidad. 2017;145.
68. GBD Compare | IHME Viz Hub [Internet]. [citado 10 de marzo de 2022]. Disponible en: <http://vizhub.healthdata.org/gbd-compare>
69. Estimaciones y Proyecciones de población | INSTITUTO NACIONAL DE ESTADISTICA Y CENSOS [Internet]. [citado 28 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.inec.cr/poblacion/estimaciones-y-proyecciones-de-poblacion>
70. Benito-León J. Epidemiología de la enfermedad de Parkinson en España y su contextualización mundial : Neurología.com [Internet]. 2018 [citado 28 de marzo de 2022]. Disponible en: <http://neurologia.com/articulo/2017440>
71. isanidad. En 2015, la tasa de mortalidad por Parkinson en España fue de 3,69 por 100.000 habitantes [Internet]. iSanidad. 2018 [citado 29 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://isanidad.com/110008/en-2015-la-tasa-de-mortalidad-por-parkinson-en-espana-fue-de-369-por-100-000-habitantes/>
72. Rong S, Xu G, Liu B, Sun Y, Snetselaar LG, Wallace RB, et al. Trends in Mortality From Parkinson Disease in the United States, 1999–2019. *Neurology*. 16 de noviembre de 2021;97(20):e1986-93.
73. Dorsey ER, Elbaz A. Global, regional, and national burden of Parkinson’s disease, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. noviembre de 2018;17(11):939-53.
74. Deuschl G, Beghi E, Fazekas F, Varga T, Christoforidi KA, Sipido E, et al. The burden of neurological diseases in Europe: an analysis for the Global Burden of Disease

Study 2017. *Lancet Public Health*. octubre de 2020;5(10):e551-67.

75. Luli W, Jie L, Jinling Y, Yunning L, Jiangmei L, Maigeng Z, et al. Disease burden of Parkinson's disease in Beijing and Shanghai, 1990 and 2019. *疾病监测*. 23 de marzo de 2022;37(2):275-9.

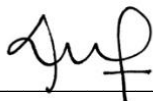
76. Ou Z, Pan J, Tang S, Duan D, Yu D, Nong H, et al. Global Trends in the Incidence, Prevalence, and Years Lived With Disability of Parkinson's Disease in 204 Countries/Territories From 1990 to 2019. *Front Public Health* [Internet]. 2021 [citado 29 de marzo de 2022];9. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fpubh.2021.776847>

ANEXOS

DECLARACIÓN JURADA

Yo Jossué Arturo Ruiz Valle, mayor de edad, portador de la cédula de identidad número 5-0415-0011 egresado de la carrera de Medicina y Cirugía de la Universidad Hispanoamericana, hago constar por medio de éste acto y debidamente apercebido y entendido de las penas y consecuencias con las que se castiga en el Código Penal el delito de perjurio, ante quienes se constituyen en el Tribunal Examinador de mi trabajo de tesis para optar por el título de Licenciatura, juro solemnemente que mi trabajo de investigación titulado: “Carga de la Enfermedad y Mortalidad por enfermedad de Parkinson en pacientes Adultos Mayores en Costa Rica durante el periodo de 1990”, es una obra original que ha respetado todo lo preceptuado por las Leyes Penales, así como la Ley de Derecho de Autor y Derecho Conexos número 6683 del 14 de octubre de 1982 y sus reformas, publicada en la Gaceta número 226 del 25 de noviembre de 1982; incluyendo el numeral 70 de dicha ley que advierte; artículo 70. Es permitido citar a un autor, transcribiendo los pasajes pertinentes siempre que éstos no sean tantos y seguidos, que puedan considerarse como una producción simulada y sustancial, que redunde en perjuicio del autor de la obra original. Asimismo, quedo advertido que la Universidad se reserva el derecho de protocolizar este documento ante Notario Público.

En fé de lo anterior, firmo en la ciudad de San José, a los 11 días del mes de Abril del año 2022



Firma del estudiante
Cédula: 5-0415-0011

CARTA DE APROBACIÓN

San José, 11 abril del 2022

Dirección de Registro
Universidad Hispanoamericana
Presente

El estudiante JOSSUÉ ARTURO RUIZ VALLE, cédula de identidad número 5 0415 0011, me ha presentado, para efectos de revisión y aprobación, el trabajo de investigación denominado “CARGA DE LA ENFERMEDAD Y MORTALIDAD POR ENFERMEDAD DE PARKINSON EN PACIENTES ADULTOS MAYORES EN COSTA RICA DURANTE EL PERIODO DE 1990-2019”, el cual ha elaborado para optar por el grado académico de Licenciatura en Medicina y Cirugía. He verificado que se han incluido las observaciones y hecho las correcciones indicadas, durante el proceso de tutoría y he evaluado los aspectos relativos a la elaboración del problema, objetivos, justificación; antecedentes, marco teórico, marco metodológico, tabulación, análisis de datos; conclusiones y recomendaciones.

Los resultados obtenidos por el postulante implican la siguiente calificación:

A)	ORIGINAL DEL TEMA	10%	10%
B)	CUMPLIMIENTO DE ENTREGA DE AVANCES	20%	20%
C)	COHERENCIA ENTRE LOS OBJETIVOS, LOS INSTRUMENTOS APLICADOS Y LOS RESULTADOS DE LA INVESTIGACION	30%	30%
D)	RELEVANCIA DE LAS CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	20%	20%
E)	CALIDAD, DETALLE DEL MARCO TEORICO	20%	20%
	TOTAL	100%	100%

Por consiguiente, se avala el traslado de la tesis al proceso de lectura. Atentamente,

**Valeria
Delgado
Bermúdez**
Firmado digitalmente por
Valeria Delgado Bermúdez
Fecha: 2022.04.11 15:33:18
06'06"

Dra. Valeria Delgado Bermúdez
Cédula: 1-1336-0934
CMC: 15625

CARTA DE LECTOR

San José, 05 mayo del 2022

Srs.
Departamento de Registro
Universidad Hispanoamericana
Presente

Estimados señores:

El estudiante Jossué Arturo Ruiz Valle; cédula de identidad número: 504150011, me ha presentado, para efectos de revisión y aprobación, el trabajo de investigación denominado: " CARGA DE LA ENFERMEDAD Y MORTALIDAD POR ENFERMEDAD DE PARKINSON EN PACIENTES ADULTOS MAYORES EN COSTA RICA DURANTE EL PERIODO DE 1990-2019 ". La cual ha elaborado para optar por el grado de Licenciatura en Medicina y Cirugía.

He revisado y he hecho las observaciones relativas al contenido analizado, particularmente, lo relativo a la coherencia entre el marco teórico y el análisis de datos; la consistencia de los datos recopilados y, la coherencia entre estos y las conclusiones; asimismo, la aplicabilidad y originalidad de las recomendaciones, en términos de aporte de la investigación. He verificado que se han hecho las modificaciones correspondientes a las observaciones indicadas.

Por consiguiente, este trabajo cuenta con mi aval para ser presentado en la defensa pública.

Atentamente,



Dra. Karen Paola Fonseca Artavia
Ced. 1-1519-0980
Cod. 14926

BIBLIOTECA UNIVERSIDAD HISPANOAMERICANA

**CARTA DE AUTORIZACIÓN DE LOS AUTORES PARA LA CONSULTA, LA
REPRODUCCIÓN PARCIAL O TOTAL Y PUBLICACIÓN ELECTRÓNICA
DE LOS TRABAJOS FINALES DE GRADUACIÓN**

San José, 27 de Julio de 2022

Señores:
Universidad
Centro de Información Tecnológico (CENIT)

Estimados Señores:

El suscrito **Jossué Arturo Ruiz Valle** con número de identificación **504150011** autor del trabajo de graduación titulado **“CARGA DE LA ENFERMEDAD Y MORTALIDAD POR ENFERMEDAD DE PARKINSON EN PACIENTES ADULTOS MAYORES EN COSTA RICA DURANTE EL PERIODO DE 1990-2019”** como requisito para optar por el grado de Licenciatura; Si autorizo a la Biblioteca de la Universidad Hispanoamericana para que con fines académicos, muestre a la comunidad universitaria la producción intelectual contenida en este documento.

De conformidad con lo establecido en la Ley sobre Derechos de Autor y Derechos Conexos N° 6683, Asamblea Legislativa de la República de Costa Rica.

Cordialmente,



5 0415 0011

Firma y Cédula de Identidad

ANEXO 1 (Versión en línea dentro del Repositorio)
LICENCIA Y AUTORIZACIÓN DE LOS AUTORES PARA PUBLICAR Y
PERMITIR LA CONSULTA Y USO

Parte 1. Términos de la licencia general para publicación de obras en el repositorio institucional

Como titular del derecho de autor, confiero al Centro de Información Tecnológico (CENIT) una licencia no exclusiva, limitada y gratuita sobre la obra que se integrará en el Repositorio Institucional, que se ajusta a las siguientes características:

- a) Estará vigente a partir de la fecha de inclusión en el repositorio, el autor podrá dar por terminada la licencia solicitándolo a la Universidad por escrito.
- b) Autoriza al Centro de Información Tecnológico (CENIT) a publicar la obra en digital, los usuarios puedan consultar el contenido de su Trabajo Final de Graduación en la página Web de la Biblioteca Digital de la Universidad Hispanoamericana
- c) Los autores aceptan que la autorización se hace a título gratuito, por lo tanto, renuncian a recibir beneficio alguno por la publicación, distribución, comunicación pública y cualquier otro uso que se haga en los términos de la presente licencia y de la licencia de uso con que se publica.
- d) Los autores manifiestan que se trata de una obra original sobre la que tienen los derechos que autorizan y que son ellos quienes asumen total responsabilidad por el contenido de su obra ante el Centro de Información Tecnológico (CENIT) y ante terceros. En todo caso el Centro de Información Tecnológico (CENIT) se compromete a indicar siempre la autoría incluyendo el nombre del autor y la fecha de publicación.
- e) Autorizo al Centro de Información Tecnológica (CENIT) para incluir la obra en los índices y buscadores que estimen necesarios para promover su difusión.
- f) Acepto que el Centro de Información Tecnológico (CENIT) pueda convertir el documento a cualquier medio o formato para propósitos de preservación digital.
- g) Autorizo que la obra sea puesta a disposición de la comunidad universitaria en los términos autorizados en los literales anteriores bajo los límites definidos por la universidad en las “Condiciones de uso de estricto cumplimiento” de los recursos publicados en Repositorio Institucional.

SI EL DOCUMENTO SE BASA EN UN TRABAJO QUE HA SIDO PATROCINADO O APOYADO POR UNA AGENCIA O UNA ORGANIZACIÓN, CON EXCEPCIÓN DEL CENTRO DE INFORMACIÓN TECNOLÓGICO (CENIT), EL AUTOR GARANTIZA QUE SE HA CUMPLIDO CON LOS DERECHOS Y OBLIGACIONES REQUERIDOS POR EL RESPECTIVO CONTRATO O ACUERDO.