

ENFERMEDAD DE PARKINSON. PERSPECTIVA CLÍNICA Y DEL DIAGNÓSTICO PARA LA INVESTIGACIÓN DE TRATAMIENTOS:

Pruebas preclínicas en modelos de parkinsonismo crónico

Data de aceite: 01/07/2024

Carlos Enrique Pérez Osorio

Unidad Interinstitucional en Investigación
Clínica y Epidemiológica
Facultad de Medicina
Universidad Autónoma de Yucatán
Mérida, Yucatán, México

Javier Humberto Perera Rios

Unidad Interinstitucional en Investigación
Clínica y Epidemiológica
Facultad de Medicina
Universidad Autónoma de Yucatán
Mérida, Yucatán, México

José Luis Bata García

Centro de Investigaciones Regionales “Dr.
Hideyo Noguchi”-Biomédicas
Universidad Autónoma de Yucatán
Mérida, Yucatán, México

una cura, indica que los tratamientos y los medicamentos pueden reducir los síntomas comunes como pueden ser los temblores, las contracciones musculares dolorosas y la dificultad para hablar.

En México, la Secretaría de Salud [20] define a la EP como una de las enfermedades neurodegenerativas más comunes de inicio en el adulto siendo la segunda causa más frecuente de enfermedad degenerativa después de la demencia de Alzheimer y que está caracterizada por pérdida neuronal que ocasiona la disminución en la disponibilidad cerebral del neurotransmisor denominado dopamina entre otros; manifestándose como una desregulación en el control del movimiento.

Por otro lado, las investigaciones a nivel mundial consideran que la EP es un trastorno neurodegenerativo complejo la cual se manifiesta a través de diversos síntomas ocasionados por la muerte de las células neuronales dopaminérgicas en la sustancia negra (SN) derivando en una discapacidad significativa y una

DEFINICIÓN, SÍNTOMAS Y SIGNOS

De acuerdo con la OMS, a enfermedad de Parkinson (EP) es una afección cerebral que causa trastornos del movimiento, mentales y del sueño, dolor y otros problemas de salud, además de empeorar con el tiempo.[15] A pesar de que este organismo señala que no existe

disminución de la calidad de vida.[2,4,8,22] estas investigaciones muestran que la EP se caracteriza no sólo por la presencia de síntomas motores sino que también los no motores según criterios de clasificación clínica. La mayoría de los síntomas son progresivos y el seguimiento de estas características cardinales son los marcadores de decisión clave para la identificación de la enfermedad en la práctica clínica actual. Actualmente se considera como una enfermedad neurodegenerativa multisistémica, ya que se encuentra afectando al mismo tiempo al sistema nervioso central (SNC), al sistema nervioso entérico (SNE), al sistema nervioso autónomo, al sistema inmunológico adaptativo y al tracto gastrointestinal (GI).[4]

La presencia de bradicinesia, temblor en reposo, rigidez lentitud de movimientos, movimientos involuntarios, rigidez, dificultad para andar, pérdida del equilibrio y pérdida de reflejos posturales son los síntomas motores más comúnmente identificados en la EP, aunque también se pueden identificar otras características clínicas durante la progresión de la enfermedad, como disfunción bulbar, anomalías neurooftalmológicas, alteraciones respiratorias [12,22], el deterioro cognitivo (considerado además como uno de los síntomas no motores más graves e incapacitantes de la EP), deterioro cognitivo (particularmente la demencia, la cual se ha asociado estadísticamente con la mortalidad)[3,8,13,16],e igualmente implica una variedad de síntomas sociales, aunque no se comprenden tan bien como los síntomas motores o cognitivos. En particular, los pacientes con EP experimentan alteraciones en la expresión emocional, en el reconocimiento de las expresiones de los demás, así como en la producción y percepción del habla emocional. Estos problemas sociales impactan enormemente a los pacientes y sus familias.[19] Según Prenger et al.[19], uno de los síntomas emocionales más destacados que experimentan los pacientes con EP es la capacidad reducida para mostrar espontáneamente expresiones faciales emocionales por lo que a menudo se le denomina enmascaramiento facial, y esto se atribuye a la bradicinesia de los músculos necesarios para las expresiones faciales.

Epidemiología de la enfermedad del Parkinson

Descrita por primera vez en 1817 por James Parkinson [17], la EP se reconoce actualmente como un padecimiento con distribución mundial.[5,13,19] En 2016, Dorsey, Elbaz, Nichols, Abd-Allah, Abdelalim, et al[5] hicieron una revisión a la base de datos del Estudio de Carga de Enfermedades (ECE) y encontraron que 6.1 millones (5.0–7.3 $II^{95\%}$)¹ de personas en todo el mundo padecían EP, de los cuales 2.9 millones (47.5%) eran mujeres y 3.2 millones (52.5%) eran hombres. 2.1 millones (34.4%) de estas personas eran de países con un Índice Sociodemográfico (ISD) alto, 3.1 millones (50.8%) de países con ISD medio-alto o medio, y 0.9 millones (14.8%) de países con ISD bajo. Igualmente

1. 95% de Intervalo de Incertidumbre

encontraron que el número de personas con EP en 2016 fue 2.4 veces mayor que en 1990 (2.5 millones, 2.0–3.0 II^{95%}). Además, el aumento del número de pacientes con Parkinson en todo el mundo entre 1990 y 2016 no puede ser explicado solamente por un aumento en el número de personas mayores, debido a que las tasas de prevalencia global estandarizadas por edad aumentaron un 21.7% (18.1–25.3 II^{95%}) de 1990 a 2016 en comparación con un aumento del 74.3% (69.2–79.6 II^{95%}) para las tasas brutas de prevalencia.[5]

Por otro lado, estos mismos autores encontraron que a nivel mundial, EP causó 211,296 muertes (167,771-265,160 II^{95%}); de estas 93,512 (73,702-118,421 II^{95%}) fueron en mujeres y 117,784, (93,729-147,607 II^{95%}) fueron en hombres; además, (siempre en 2016) se encontraron 3.2 millones de Años de vida ajustados por discapacidad (Disability-adjusted life year –DALY) (2.6–4.0 II^{95%}) de los cuales 1.4 millones (1.1–1.7 II^{95%}) fueron encontrados en mujeres y 1.8 millones (1.5–2.3 II^{95%}) en hombres. De estos, los países con ISD alto representaron 84,911 (40.2%) muertes y 1.1 millón (34.4%) de DALYs, los países con ISD medio-alto o medio: 98,820 (46.8%) muertes y 1.6 millones (50.0%) de DALYs, y países con ISD medio-bajo o bajo con 27,470 (13.0%) muertes y 0.5 millones (15.6%) de DALYs. El número de muertes fue 2.6 veces mayor y el número de DALYs fue 2.5 veces mayor en 2016 que en 1990.[5]

Más recientemente, Lliebre-Guerra y cols.[14] realizaron un estudio en una población compuesta por 12,734 participantes encuestados en 8 sitios de seis países en el cual establecieron el fenotipo del parkinsonismo/EP. Encontraron que las edades medias variaron entre 72.5 y 76.3 años y la mayoría de los participantes (64.2%) eran mujeres. También encontraron que los niveles de educación variaron ampliamente entre los sitios; en general, el 38.8% de los participantes no completó la escuela primaria. En cuanto al número global de casos confirmados de parkinsonismo, este fue de 932 (entre 88 y 101 por país), lo que arroja una tasa bruta de prevalencia del 8.0 % y un intervalo de confianza del 95% (IC^{95%})= 7.6-8.5. Entre los casos confirmados de parkinsonismo, 366 fueron hombres y 566 mujeres, con estimaciones de prevalencia más altas del 8.8% (IC^{95%} 8.0-9.7). Pudieron observar además en todos los sitios, una clara tendencia de aumento en la prevalencia del parkinsonismo con la edad adulta (tanto para hombres como para mujeres), oscilando entre el 2.8% (IC^{95%} 2.3-3.4) en el grupo de 65-69 años y el 16.5 (IC^{95%} 15.1-17.9) en el grupo de más de 80 años ($p < 0,001$). De manera interesante, entre los hallazgo que reportan Lliebre-Guerra et al está en que el parkinsonismo se asoció positivamente con la depresión con una tasa de prevalencia ajustada (TPA) de 2.02, IC^{95%} 1.68-2.42, $p < 0.001$, $I^2 = 51.2\%$ y la demencia (TPA 1.37, IC^{95%} 1.22-1.55, $p < 0.001$, $I^2 = 70.6\%$) pero no se observaron asociaciones entre el nivel socioeconómico (TPA 0.98; IC^{95%} 0.93 a 1.04) y el tabaquismo (TPA 0.86; IC^{95%} 0.74 a 1.00). Tampoco encontraron efecto de la edad y el sexo utilizando modelos de regresión de Poisson, ni diferencias significativas en la prevalencia del parkinsonismo y la EP dentro de los países de América Latina.[14]

FACTORES DE RIESGO

Se han sugerido varios posibles factores de riesgo y se han clasificado de acuerdo a grupos como son: a) la exposición a agentes externos y estilo de vida como puede ser la vida rural, la agricultura y el consumo de agua de pozo no tratada se han correlacionado con un mayor riesgo de desarrollar EP, se sabe también que existe un mayor riesgo de EP en personas con exposición ocupacional a pesticidas (como la Rotenona y el Paraquat) así como un peor pronóstico; b) acción neurotóxica de los metales pesados (Hierro en su forma libre y polimorfismos en C282Y o H63D en el gen HFE, que codifica una proteína responsable de regular los niveles de hierro en las células del hígado); c) el ejercicio es un conocido protector factor de EP, d) el consumo de café también se ha relacionado con un menor riesgo de EP, e) fumar se ha asociado con un menor riesgo de EP, pero se ha refutado la hipótesis de un sesgo de mortalidad asociado con el tabaquismo; f) susceptibilidad del paciente: la edad avanzada es el mayor factor de riesgo conocido para la EP, al igual que los hombres tienen una mayor incidencia y una mortalidad ligeramente mayor que las mujeres ya que el estradiol parece tener un efecto neuroprotector por una acción pleiotrópica sobre el SNC; g) tener antecedentes familiares (se han encontrado formas familiares de mutaciones de alta penetrancia responsables de EP y mutaciones de baja penetrancia en formas esporádicas); h) el intestino de un paciente con Parkinson: actualmente se sabe que este microbioma es esencial para el desarrollo y la maduración de los sistemas nervioso, inmunológico y endocrino del huésped, lo que demuestra que los síntomas gastrointestinales preceden a los síntomas motores y que los cuerpos de Lewy son detectables en el intestino antes de que aparezcan en el SNC, lo que lleva a la hipótesis que el origen de la EP está en el intestino.[1,4,6,8]

FISIOPATOLOGÍA

El mecanismo fisiopatológico de la EP propuesto hasta el momento está dado por la degeneración progresiva del locus níger (sustancia nigra), resultando en una disminución en la producción de dopamina y alterando el funcionamiento de circuitos reguladores a nivel del putamen y del núcleo caudado. Se han propuesto que las vías directa e indirecta, activadora e inhibidora respectivamente, se encuentran en desequilibrio de tal manera que existe una activación incrementada de la vía indirecta y una falta de estimulación de la vía directa, derivando en una hiperactividad del núcleo subtalámico (NST) provocando una sobre inhibición de éste sobre la vía tálamo-cortical. Los hallazgos histopatológicos principales de la enfermedad son la pérdida de neuronas dopaminérgicas en la vía nigroestriatal, las cuales al depletarse la dopamina permite una serie de anomalías motoras como el temblor en reposo, rigidez, bradicinesia e inestabilidad postural. Para el inicio de estos síntomas se han perdido cerca del 60% de las neuronas dopaminérgicas

de la sustancia nigra y el contenido estriatal de dopamina ha sido reducido en un 80%. Se debe mencionar que no solo la vía nigroestriatal se encuentra afectada en estos pacientes sino que se han encontrado alteraciones en otros grupos celulares dopaminérgicos y no dopaminérgicos como se describe en el estadiaje de Braak.[8,12,20,21,23]

El conocimiento sobre la aparición de la EP es limitado, aunque varias características están asociadas con el desarrollo de la enfermedad. Los posibles factores de riesgo ambientales incluyen toxinas (paraquat y rotenona) y exposición al metanol, intoxicación por monóxido de carbono y traumatismo craneoencefálico, mientras que las mutaciones genéticas (SNCA, el gen de la α -sinucleína, LRRK2, el gen de la quinasa repetida 2 rica en leucina y GBA, el gen de la glucocerebrosidasa) también puede provocar neurodegeneración. Estos factores, junto con el envejecimiento, pueden inducir disfunción mitocondrial y un aumento del estrés oxidativo, lo que resulta en insuficiencia energética neuronal y neurodegeneración. La EP también se define como una sinucleopatía debido a la acumulación anormal de α -sinucleína y la posterior agregación intracelular que conduce a la formación de cuerpos de Lewy (LB). α -sinucleína, conocida como una proteína terminal nerviosa presináptica codificada por el gen SNCA, que modula el reciclaje de vesículas sinápticas y la liberación de neurotransmisores. Se localiza principalmente en las mitocondrias de las células neuronales, especialmente en el bulbo olfatorio, hipocampo, cuerpo estriado y tálamo. Según se informa, las mutaciones del gen SNCA pueden influir en el inicio de agregados intracelulares. Aunque la α -sinucleína es el componente principal de los LB, en realidad están compuestos por más de 90 moléculas diferentes, incluidos no solo productos genéticos relacionados con la EP (SNCA y LRRK2), sino también proteínas relacionadas con mitocondrias, ubiquitina-proteasoma y autofagia. Se encuentra que las mutaciones en la región codificante de las mitocondrias se expresan en una actividad alterada de la α -cetoglutarato deshidrogenasa y defectos del complejo I, lo que aumenta la disfunción mitocondrial y el estrés oxidativo. La proteólisis alterada se identifica como una característica molecular potencial que induce neurodegeneración debido a la disfunción de ubiquitina-proteosoma y lisosoma. En la EP también se encuentra una disminución de la expresión de la proteína de choque térmico 70 y de la proteína de membrana tipo 2A asociada a los lisosomas, lo que sugiere una actividad proteosómica y lisosomal alterada. Se ha identificado que la enfermedad de Gaucher, conocida como trastorno de almacenamiento lisosomal, proporciona entre 20 y 30 veces más riesgo de desarrollar EP debido a mutaciones en el gen de la beta-glucocerebrosidasa (GBA), lo que sugiere el papel fundamental de la proteólisis en el inicio de la neurodegeneración.[10,21,23]

DIAGNÓSTICO DE PARKINSON: BREVE RESEÑA PARA LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA

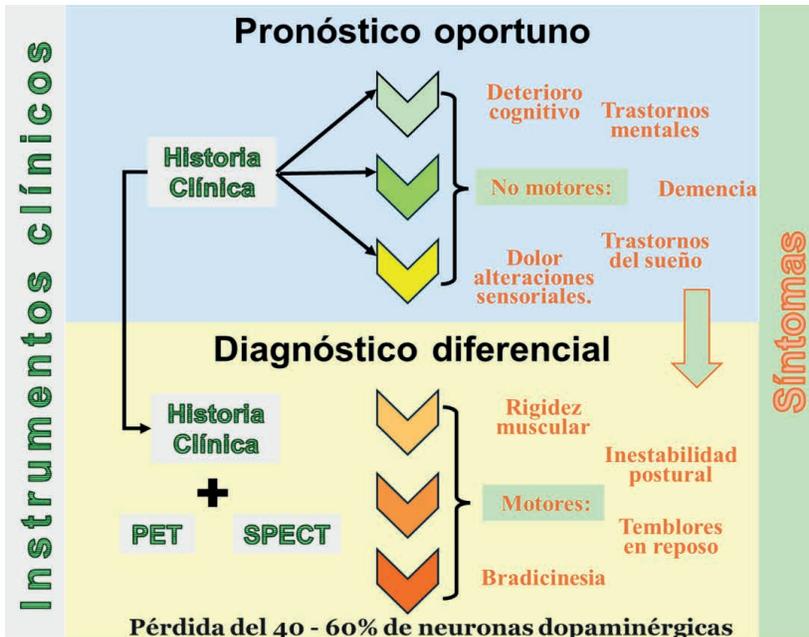
La OMS señala que la Enfermedad de Parkinson (EP) no es un tema exclusivo de los neurólogos, su evaluación temprana puede realizarse por cualquier trabajador capacitado y/o especializado en el área de la salud -ejemplo: enfermeras, médicos generales, investigadores, etcétera-. La evaluación de la EP puede y debe empezar desde la atención primaria, a través de los síntomas no motores como: deterioro cognitivo, trastornos mentales, demencia, trastornos del sueño, dolor y alteraciones sensoriales.[15]

Sin embargo, el diagnóstico clínico de la EP está generalmente basado por la presencia de bradicinesia asociada a rigidez y/o temblor de reposo de inicio focal, esto según los criterios diagnósticos de la Movement Disorders Society [24], otros signos motores asociados a la EP son: la lentitud de movimientos, el temblor, movimientos involuntarios, dificultad para andar, inestabilidad postural y/o la pérdida del equilibrio.[15]

Los signos motores -bradicinesia, rigidez muscular, temblor de reposo e inestabilidad postural- aparecen cuando se ha producido una pérdida entre el 40 y 60 % de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra *pars compacta* (SNpc) del mesencéfalo que proyectan al cuerpo estriado.[24]

El diagnóstico diferencial para la EP es requerido para descartar otras condiciones como: la atrofia multisistémica (AMS), parálisis supranuclear progresiva (PSP), enfermedad de Wilson, hidrocefalia de presión normal, encefalopatía tóxica, distrofia neuro-axonal infantil, trastorno de movimiento funcional/psicogénico y el parkinsonismo típico/secundario, esta última la más comúnmente no diferenciada, para ello se pueden utilizar distintas pruebas complementarias.[9,18]

El diagnóstico de la EP se basa en la evolución de los síntomas y signos característicos, a través de la historia clínica y la exploración física para evaluar la función motora y neurológica.[7] También es cierto que existen pruebas para el diagnóstico diferencial de la EP, en primer lugar, se encuentra la resonancia magnética (RM) que evalúa los cambios cerebrales asociados, además de ser útil para descartar otras condiciones clínicas, por ejemplo la hidrocefalia de presión normal (HPN) y los síndromes multiinfartos. [9] Otra prueba de imagen cerebral utilizada es la tomografía por emisión de positrones (PET), por sus siglas en inglés, la cual tiene la capacidad de evaluar la función de las neuronas dopaminérgicas, esto debido a que en la EP hay una pérdida progresiva de dichas neuronas en la SNpc, provocando un descontrol de movimiento y equilibrio debido a la falta de dopamina (neurotransmisor) producida por dichas neuronas, este fundamento es igual para la tomografía computarizada de emisión monofotónica; *SPECT*, por sus siglas en inglés.[11] La figura 1 presenta un esquema guía para la práctica diagnóstica diferencial de la EP y su pronóstico oportuno, ya que representa un reto debido a su proceso neurodegenerativo complejo y de aparición.



PET; tomografía por emisión de positrones y **SPECT**; tomografía computarizada de emisión monofotónica.

Figura 1. Guía para el pronóstico oportuno y diagnóstico diferencial de Parkinson.

Fuente. Elaboración propia

Es importante mencionar que existen particularidades en cuanto al uso de pruebas diagnósticas para la diferenciación de la EP, por ejemplo: para descartar el parkinsonismo atípico/secundario se pueden utilizar la RM, la tomografía por emisión de positrones con el radiotrazador metaiodobenzilguanidina (MIBG-PET) ayuda al diagnóstico de la AMS y la tomografía por emisión de positrones con el radiotrazador fluorodesoxiglucosa (FDG-PET) contribuye a la diferenciación de tipos de demencia como la enfermedad de Alzheimer. [24] En pacientes jóvenes, hay que considerar realizar análisis clínicos completos y test genéticos, además para discernir el temblor esencial, la medicina nuclear y/o la ecografía de SNpc pueden resultar útiles.[24]

Cada región puede tener su propia guía para el diagnóstico y manejo de la EP - inclusive cada país- según su nivel de desarrollo en cuanto infraestructura e investigación dirigida en el pronóstico oportuno y/o el diagnóstico diferencial. En México, la EP se diagnostica en el tercer nivel de atención, según la guía de práctica clínica (GPC) -Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Parkinson inicial y avanzada- el primer paso es comprobar la bradicinesia más una de las siguientes manifestaciones: rigidez, temblor e Inestabilidad postural. La tomografía axial computada de cráneo se utiliza exclusivamente para descartar patologías estructurales y la RM para demostrar cambios entre sujetos normales y aquellos con parkinsonismo. Además, se sugiere la prueba aguda de levodopa como apoyo en el diagnóstico de la EP.[20]

El correcto registro y adecuado seguimiento del historial clínico de pacientes con factores de riesgo relacionados a la EP es recomendado para su pronóstico oportuno. Además, la historia clínica es vital en el diagnóstico diferencial junto con las pruebas de imagen PET y SPECT, esto contribuye al diagnóstico oportuno de la EP, que junto con estudios para determinar el estadio de la EP - ejemplo en México es el estudio de Hoehn y Yahr - permiten su adecuado tratamiento. Cabe señalar la importancia de evaluar el curso longitudinal de la EP de forma rutinaria, a través de escalas unificadas y validadas de clasificación, en México la escala aplicada es la UPDRS V3.0, “*Unified Parkinson’s Disease Rating Scale*”. [20]

Lo anterior, responde a la ética en el abordaje de la EP, particularmente en su diagnóstico, y en cierta medida en su seguimiento para una evolución digna del paciente – lo más humano posible – al igual para la prevención como parte de un derecho humano universal. Cabe señalar que la ética de la EP recae principalmente en el abordaje de la discriminación en actividades laborales y la falta de oportunidades para implicarse y participar en la comunidad. [15]

REFERENCIAS

1. Ben-Shlomo Y, Darweesh S, Llibre-Guerra J, Marras C, San Luciano M, Tanner C. The epidemiology of Parkinson’s disease. *Lancet*, 2024, 403: 283–92 (1)
2. Brandão PRP, Munhoz RP, Grippe TC, Cardoso FEC, de Almeida E, Castro BM, Titze-de-Almeida R, *et al.* Cognitive impairment in Parkinson’s disease: A clinical and pathophysiological overview. *Journal of the neurological sciences* [Internet]. 2020 Dec 15 [cited 2024 Apr 24];419:117177. DOI:10.1016/j.jns.2020.117177
3. Campbell MC, Myers PS, Weigand AJ, Foster ER, Cairns NJ, Jackson JJ, Lessov-Schlaggar CN, Perlmutter JS. Parkinson disease clinical subtypes: key features & clinical milestones, *Annals of Clinical and Translational Neurology* 2020, 7(8):1272-1283, doi: 10.1002/acn3.51102.
4. Costa HN, Esteves AR, Empadinhas N, Cardoso SM. Parkinson’s Disease: A Multisystem Disorder. *Neurosci Bull* 2023, 39(1):113–124. <https://doi.org/10.1007/s12264-022-00934-6>
5. Dorsey ER, Elbaz A, Nichols E, Abbasi N, Abd-Allah F, Abdelalim A, Adsuar JC, *et al.* Global, regional, and national burden of Parkinson’s disease, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology* 2018, 17(11):939-953, doi: 10.1016/S1474-4422(18)30295-3. (4)
6. Knight, E.; Geetha, T.; Burnett, D.; Babu, J.R. The Role of Diet and Dietary Patterns in Parkinson’s Disease. *Nutrients* 2022, 14, 4472. <https://doi.org/10.3390/nu14214472> (6)
7. Gasca-salas, C., Obeso, N., Cinac, H. M., Universitario, H., & Puerta, H. M. (2016). *Actualización en la enfermedad de parkinson*. 27(3), 363–379 (i)
8. Gonzalez-Latapi P, Bayram E, Litvan I, Marras C. Cognitive Impairment in Parkinson’s Disease: Epidemiology, Clinical Profile, Protective and Risk Factors. *Behav Sci* 2021, 11(5):74; <https://doi.org/10.3390/bs11050074>
9. Jerónimo S, Salazar H, Vázquez G, Méndez Z. Parkinson-plus: un desafío para su diagnóstico y tratamiento. *Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas* 2003, 8(2):8–14.(ii)

10. Jia F, Fellner A, Kumar KR. Monogenic Parkinson's Disease: Genotype, Phenotype, Pathophysiology, and Genetic Testing. *Genes* 2022, 13:471. <https://doi.org/10.3390/genes13030471>
11. Juri CC, Wanner EV. Neuroimágenes. En: *Enfermedad de Parkinson: Rol de la Resonancia Magnética, el SPECT y el PET. Revista Médica Clínica Las Condes* 2016, 27(3):380–391; <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2016.06.011> (iii)
12. Leite Silva ABR, Gonçalves de Oliveira RW, Diógenes GP, de Castro Aguiar MF, Sallem CC, Lima MPP, de Albuquerque Filho LB, *et al.* Premotor, nonmotor and motor symptoms of Parkinson's Disease: A new clinical state of the art. *Ageing Research Reviews* 2023, 84:101834, doi: 10.1016/j.arr.2022.101834.
13. Li H, Han S, Feng J. Delirium after Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease. *Parkinson's Disease* 2021, 2021:e8885386, doi: 10.1155/2021/8885386.
14. Llibre-Guerra JJ, Prina M, Sosa AL, Acosta D, Jimenez-Velazquez IZ, Guerra M, Salas A, *et al.* Prevalence of parkinsonism and Parkinson disease in urban and rural populations from Latin America: A community based study. *The Lancet* 2022; 7:100136. <https://doi.org/10.1016/j.lana.2021.100136>.
15. Organización Mundial de la Salud. Enfermedad de Parkinson. [Internet] 2023, url: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/parkinson-disease>, last access: 15/04/2024 04:10:29 p. m.
16. Painous C, Marti MJ. Cognitive Impairment in Parkinson's Disease: What We Know so Far. *Research and Reviews in Parkinsonism* 2020, 10:42917, doi: 10.2147/JPRLS.S263041.
17. Parkinson J. An essay on the shaking palsy. *Archives of Neurology* 1969, 20(4):441-445, doi: 10.1001/archneur.1969.00480100117017.
18. Pastor P, Tolosa E. La enfermedad de Parkinson: diagnóstico y avances en el conocimiento de la etiología y en el tratamiento. *Medicina Integral*. 2001, 37(3):104-117, URL: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-integral-63-articulo-la-enfermedad-parkinson-diagnostico-avances-10021650> (v)
19. Prenger MTM, Madray R, Van Hedger K, Anello M, MacDonald PA. Social Symptoms of Parkinson's Disease. *Parkinson's Disease* 2020, Dec 31:2020:8846544, doi: <https://doi.org/10.1155/2020/8846544>.
20. Secretaría de Salud. Diagnóstico y tratamiento de la ENFERMEDAD DE PARKINSON: Inicial y avanzada en el tercer nivel de atención. Evidencias y recomendaciones. CENETEC 2010, url: <https://cenetec-difusion.com/gpc-sns/> o <http://www.facmed.unam.mx/sg/css/GPC/SIDSS-GPC/gpc/docs/SSA-305-10-RR.pdf>, last access: 15/04/2024, 18:07 (vi)
21. Simon DK, Tanner CM, Brundin P. Parkinson Disease Epidemiology, Pathology, Genetics, and Pathophysiology. *Clinics in Geriatric Medicine* 2020, 36(1): 1-12, <https://doi.org/10.1016/j.cger.2019.08.002>.
22. Váradi, C. Clinical Features of Parkinson's Disease: The Evolution of Critical Symptoms. *Biology* 2020, 9(5):103, doi: 10.3390/biology9050103.
23. Vázquez-Vélez GE, Zoghbi HY. Parkinson's Disease Genetics and Pathophysiology. *Annu Rev Neurosci* 2021, 44:87–108, <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-100720-034518>
24. Villalba EN, Ruiz Yanzi MA, Martínez Fernández R. Pruebas diagnósticas para la enfermedad de Parkinson. *FMC-Formación Médica Continuada En Atención Primaria* 2023, 30(5):230-236, DOI: 10.1016/j.fmc.2022.07.008 (vii)