

Estudio descriptivo de los síntomas no motores de la enfermedad de Parkinson en una muestra del área 10 de salud de la Comunidad Valenciana.

Trabajo de Investigación de tercer ciclo. Convocatoria de septiembre de 2011.

DEPARTAMENT DE MEDICINA. UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA.

Autor: Alberto Alcantud Bertolin.

Director: Dr. Grau Veciana.

Codirector: Dr. Gonzalez Masegosa.

Índice.

Índice.....	2
Resumen.....	3
Introducción	3
Pacientes y método.....	4
Análisis de los datos.....	6
Resultados.....	6
Variables demográficas	6
Variables relacionadas con la enfermedad.	8
Resultados del NMS Quest.	10
Resultados de otros tests y escalas realizadas.....	13
Relación entre las variables.....	16
Conclusiones.....	18
Bibliografía.	19
Anexo.....	21

Resumen.

Los síntomas no motores de la enfermedad de Parkinson no son correctamente identificados en edía a día, aún cuando su importancia para la calidad de vida de los pacientes es muy grande. La aparición de herramientas estandarizadas ha abierto la posibilidad de realizar estudios sistemáticos que permitan comparar poblaciones de enfermos, y de ésta forma poder conocer mejor su prevalencia y así planificar y racionalizar su atención en la práctica clínica habitual. Hemos realizado un estudio descriptivo utilizando el NMSQuest, hallando que en nuestra muestra la prevalencia de síntomas no motores es mayor a la publicada por otros autores, y reproduciendo los resultados previos respecto a su correlación lineal con variables relacionadas con la evolución de la enfermedad (Hoeyn & Yahr y años de evolución). También hemos estudiado su relación con la dosis diaria equivalente de levodopa, el coste mensual del tratamiento farmacológico, y el UPDRS. Además, hemos encontrado una correlación lineal fuerte estadísticamente significativa entre la prevalencia de síntomas no motores y las puntuaciones en la escala HADS para ansiedad y depresión.

Introducción.

La enfermedad de Parkinson se ha considerado tradicionalmente una enfermedad motora, por lo que sus manifestaciones no motoras han suscitado escaso interés hasta hace relativamente poco tiempo. Sin embargo, cada vez existe mayor evidencia de que los síntomas no motores suponen una causa importante de discapacidad y generan un gran impacto sobre la calidad de vida de los pacientes.

En nuestra área de salud nunca se había realizado un estudio sistematizado sobre éstos, por lo que ignorábamos su prevalencia y su distribución en la población de pacientes con EP. Al plantearnos la realización de un proyecto de investigación que versara sobre éste tema, era imprescindible comenzar realizando un estudio de perfil descriptivo que nos permitiera conocer las particularidades de la población de nuestra área de salud, y que nos sirviera como estudio piloto para postular una hipótesis de investigación y diseñar un futuro proyecto con suficiente potencia estadística como para extraer conclusiones significativas.

Recientemente se ha publicado el “NMS Quest”, la primera herramienta de screening de síntomas no motores(1). Se trata de un cuestionario autocompletado de 30 ítems de respuesta dicotómica Si/No, que contiene 9 dominios sintomáticos, y que fue creado para alertar al profesional sanitario de la presencia o ausencia de éstos en el contexto ambulatorio, con la doble funcionalidad de la identificación de problemas y la evaluación de resultados. Al ser diseñado como herramienta de screening de respuesta dicotómica, no proporciona un sistema de gradación de la intensidad de cada uno de los síntomas. Tras la propuesta inicial, el cuestionario ha sido validado por investigadores independientes(2). Recientemente se ha publicado un estudio diseñado con el objetivo de cuantificar la frecuencia con la que los síntomas no motores pasan desapercibidos en una entrevista clínica, demostrando la utilidad de un cuestionario sistemático de estas características(3).

Los tres estudios citados anteriormente han explorado asimismo la relación existente entre la presencia de síntomas no motores y otras variables relacionadas con la enfermedad, encontrando una correlación estadísticamente significativa entre las variables relacionadas con la evolución clínica de la enfermedad (Hoeyn&Yahr, años de evolución) y una mayor puntuación en el cuestionario NMSQuest, que no se cumple para otras variables demográficas de la muestra, en particular la edad. Hemos reproducido éstos estudios en nuestra población, con el objetivo de contrastar ésta asociación y explorar si existen entre otras variables.

No obstante, el cuestionario es una herramienta limitada a la hora de estudiar determinados trastornos no motores que afectan a los pacientes con EP, en particular a aquellos que afectan a las funciones superiores y cuyo diagnóstico exige de herramientas específicas. Es por ello que al diseñar el presente estudio, decidimos incluir una escala cognitiva y una de depresión, además de

las escalas habituales de valoración clínica de la EP (H&Y, UPDRS, dosis diaria de levodopa), como representación de los dos principales trastornos psicopatológicos asociados a EP, y además, con el objetivo de poder subdividir a la muestra en grupos y evaluar las diferencias en la distribución de síntomas no motores.

Pacientes y método.

Como objetivo primario, nos propusimos cuantificar la frecuencia de aparición de los síntomas no motores de la enfermedad de Parkinson en una muestra consecutiva de pacientes del área 10 de salud de la Comunidad Valenciana, utilizando para ello el NMS Quest como herramienta de screening sistemático, y comparar los resultados obtenidos con aquellos publicados en los estudios conocidos hasta la fecha.

Como objetivo secundario, nos propusimos evaluar la relación de los síntomas no motores con otras variables de la enfermedad como la dosis equivalente diaria de levodopa, la puntuación en el H&Y y el UPDRS, la puntuación cognitiva en el PD-CRS o la puntuación ansioso-depresiva en el HADS con el objetivo de explorar hipótesis de investigación para la tesis doctoral.

Para ello, diseñamos un estudio descriptivo, transversal y pragmático, que representara la prevalencia real de síntomas no motores en el día a día de los pacientes con EP. Para ello, seleccionamos una muestra de pacientes consecutivos que acudieron a la consulta de su neurólogo (tanto en ambulatorio de especialidades como consultas externas hospitalarias), o bien que fueron hospitalizados en nuestro servicio de neurología, entre abril de 2010 y enero de 2011, y cumplían los criterios diagnósticos de enfermedad de Parkinson del UK Brain Bank(4), en cualquier estadío evolutivo de la enfermedad e independientemente de la presencia de complicaciones tardías graves como demencia, alucinaciones o discinesias.

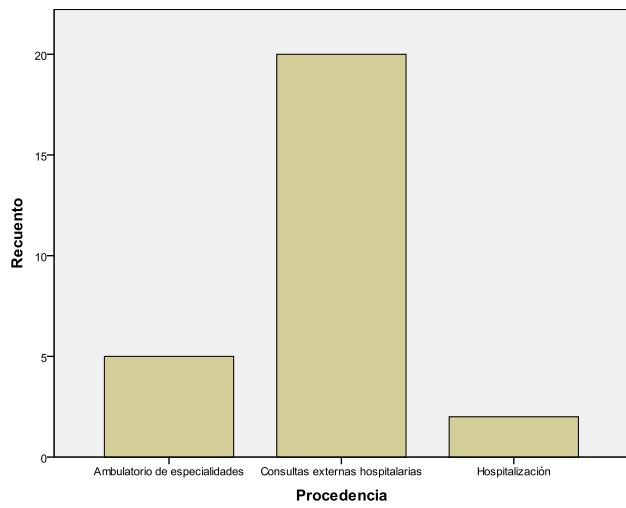


Figura 1. Procedencia de los pacientes de la muestra en frecuencia absoluta.

Para la recogida sistemática de datos se diseñó una base de datos en sistema Access® de Microsoft, obligando a la introducción de datos a través de formularios para garantizar la coherencia interna de éstos, e introduciendo además información genérica referente a fármacos (dosis, laboratorio, nº de comprimidos por envase, precio por envase, etc.).

Se realizó la entrevista clínica estructurada (con especial énfasis en el año de inicio de los síntomas, síntomas de inicio, lado de debut y tratamiento actual, incluyendo pauta posológica) a un total de 31 pacientes, de los cuales 4 fueron excluidos por no cumplir estrictamente los criterios del UKPDBB, en dos casos por presentar historia de larga exposición a psicofármacos, en otro por tratarse de un probable parkinsonismo vascular con ausencia de progresión clínica manifiesta en los últimos 2

años y otro por presentar un curso clínico atípico compatible con una MSA.

Se realizó una revisión sistemática de las historias clínicas de los pacientes, para contrastar los datos aportados en la anamnesis, revisar las pruebas complementarias (especialmente los casos con estudios de neuroimagen).

Se seleccionó un test cognitivo para la valoración de los pacientes. El uso de instrumentos de evaluación cognitiva estandarizados de uso extensivo (MMSE, MDRS, FAB, Cambridge Cognitive Assessment) en el contexto de la EP no es suficiente para valorar todo el espectro de manifestaciones cognitivas de estos pacientes, por lo que fue descartado. Disponemos de varios instrumentos específicos como el Minimental-Parkinson, el SCOPA-Cog, PANDA y el reciente PD-CRS. Sabemos que existen pacientes con EP que desarrollan demencia, pero al mismo tiempo los pacientes con EP avanzada sin demencia también presentan alteraciones cognitivas que pueden oscurecer el diagnóstico. De los dos tests más rigurosos (SCOPA-Cog, PD-CRS), el segundo ha sido específicamente diseñado previendo esta situación, por lo que incluye ítems “instrumentales-corticales”, es decir, aquellos que se alteran específicamente en la Demencia asociada a EP(5). Como puntos de corte utilizamos los descritos en el estudio original, siendo las puntuaciones <64 consideradas criterio de Demencia asociada a EP y las > a 86 consideradas como normales, mientras que los pacientes con puntuaciones en el rango 65-85 se consideraron como síntomas cognitivos asociados a EP sin Demencia o deterioro cognitivo leve asociado a EP (6,7).

Se seleccionó un test de depresión para la valoración de los pacientes. Existen multitud de escalas que han sido utilizadas para la valoración de la depresión en la EP, como el Inventory de Depresión de Beck (BDI), la escala de Hamilton de Depresión (Ham-D), la Escala de Depresión y Ansiedad en el Hospital (HADS), la Escala Autocompletable de Zung (SDS), la Escala de Depresión Geriátrica (GDS), la Escala de Depresión de Montgomery-Asberg (MADRS), la subescala 1 de la UPDRS, la Escala Cornell para el diagnóstico de Depresión en la Demencia (CSDD), o la Escala de Depresión del Centro para Estudios Epidemiológicos (CES-D)(8-10). No obstante, no todas ellas son válidas en la subpoblación de pacientes con enfermedad avanzada, ya que muchos de los síntomas de la EP se superponen con los síntomas somáticos de la depresión, pudiendo dar lugar a falsos. Dado que nuestro estudio pretendía evaluar pacientes en todos los estadios de la enfermedad, se nos presentó la dificultad de elegir una escala que prescindiera de éstos, como la HADS y la GDS. Su principal punto débil es que ambas escalas son menos sensibles para depresión severa(9). Entre ambas, elegimos la primera, por tratarse de una escala autocompletable, de 14 ítems, formada a partir de 2 subescalas, una para ansiedad y otra para depresión, que pueden evaluarse por separado, y por presentar además una cuantificación de cada ítem mediante una escala tipo Likert de 0 a 3 puntos. Como puntos de corte utilizamos los descritos en el estudio original, siendo para cada una de las subescalas los siguientes: puntuación >11 para el diagnóstico de problema clínico y <7 como criterio de normalidad, quedando la franja entre 8 y 10 como población en riesgo o con alta probabilidad de presentar ansiedad o depresión(11,12).

Los tests autocompletados (NMSQuest, HADS) fueron llenados por los pacientes con ayuda de sus cuidadores en caso necesario, durante la espera previa a la entrevista clínica, siendo instruidos por los propios entrevistadores.

Los tests motores y cognitivos (UPDRS, PDCRS) se realizaron siempre entre las 16:00h y las 18:00h, con los pacientes preferentemente en fase on, aunque dado que el objetivo primario del estudio es descriptivo y pragmático, no fueron instruidos previamente sobre el horario de administración de levodopa y acudieron a consulta habiéndola tomado en su pauta habitual. No obstante, la mayoría de aquellos que presentaban fluctuaciones motoras condicionaron el horario de la toma previa a la cita, tal y como hacen habitualmente cuando realizan salidas fuera de casa, para encontrarse en on durante dicha salida.

A la hora de comparar los distintos regímenes de tratamiento que tomaba cada paciente, nos encontramos con el problema de cuantificar las necesidades de estimulación dopaminérgica de cada uno de ellos de forma que pudiéramos compararlas. La utilización cada vez más frecuente de fármacos agonistas dopaminérgicos que han ido apareciendo en el mercado en los últimos años, así como distintos inhibidores de la COMT y la MAO, hace cada vez más difícil éste cálculo, puesto que presentan distinta vía de administración, potencia farmacológica y efecto sintomático sobre el paciente. A éste efecto se han desarrollado sistemas de conversión que utilizan las equivalencias teóricas de los distintos fármacos y sus combinaciones respecto a la tradicional levodopa-carbidopa, proporcionando una cuantificación de la estimulación dopaminérgica en unidades diarias equivalentes de levodopa (LEDD). Los factores de conversión utilizados a lo largo de la bibliografía, son variados y presentan discrepancias entre ellos, por lo que hemos utilizado los estandarizados por Tomlinson et. al. tras una revisión sistemática de todos los publicados (13).

Análisis de los datos.

La prevalencia de cada ítem en el cuestionario de síntomas no motores para toda la muestra fue calculada promediando el número de respuestas positivas para ese ítem de cada paciente y transformando el resultado en un porcentaje respecto al total de pacientes. Asimismo se calculó la prevalencia global de síntomas no motores, resultado de la suma de todas las respuestas afirmativas, y expresada porcentualmente respecto al total de ítems.

Para comparar nuestros datos con los de otros estudios publicados hasta la fecha, se realizó una revisión sistemática de la bibliografía publicada hasta el momento de todos los estudios que hubieran utilizado el NMSQuest, encontrando un total de 3 incluyendo el estudio piloto. Estos estudios han publicado los porcentajes de respuesta para cada uno de los ítems, por lo que hemos tenido que calcular la prevalencia global de síntomas no motores promediando las medias de prevalencia de cada uno de los 30 ítems. La desviación estándar de ésta variable se calculó a partir de las medias de prevalencia de cada uno de los 30 ítems en cada uno de los estudios.

A la hora de considerar si existían diferencias significativas respecto a los estudios previos y al control, se ha asumido que los tres estudios proceden de la misma población, y se ha realizado un promedio de las medias de las tres muestras, y un promedio de las tres desviaciones típicas ponderado respecto al tamaño muestral de cada estudio. Para comparar el resultado con la media de nuestro estudio se ha realizado un test de t de las dos muestras para dos muestras de tamaño distinto, tras comprobar la normalidad de la variable., y utilizando como valores significativos, una $p<0'05$.

Para valorar la correlación entre las distintas variables, se ha realizado un test de correlación de Pearson, y se han considerado correlaciones débiles aquellas inferiores a 0'30, moderadas de 0'30 a 0'59, y fuertes las superiores a 0'60.

Resultados.

Variables demográficas.

Nuestra muestra presenta algunas diferencias respecto a las muestras publicadas en los estudios del NMS Quest con anterioridad.

Como se puede observar en la tabla 1, nuestra muestra está más envejecida, aproximadamente 4 años de media, que el resto de muestras de los demás estudios, probablemente debido a que carece de pacientes de menos de 51 años.

	n	Edad media	Edad desv. típica	Edad rango	% Hombres
Estudio actual.	27	71,9	8,7	51-87	74
Martinez-Martin 2007	525	67,66	10,46	34-91	58
Chaudhuri 2010	232	68	10	34-91	63,2
Chaudhuri 2006	123	68,1	10,3	41-87	59,3
Control Chaudhuri 2006	96	65,3	10,5	44-84	48

Tabla 1. Variables demográficas de los estudios realizados utilizando el NMSQuest.

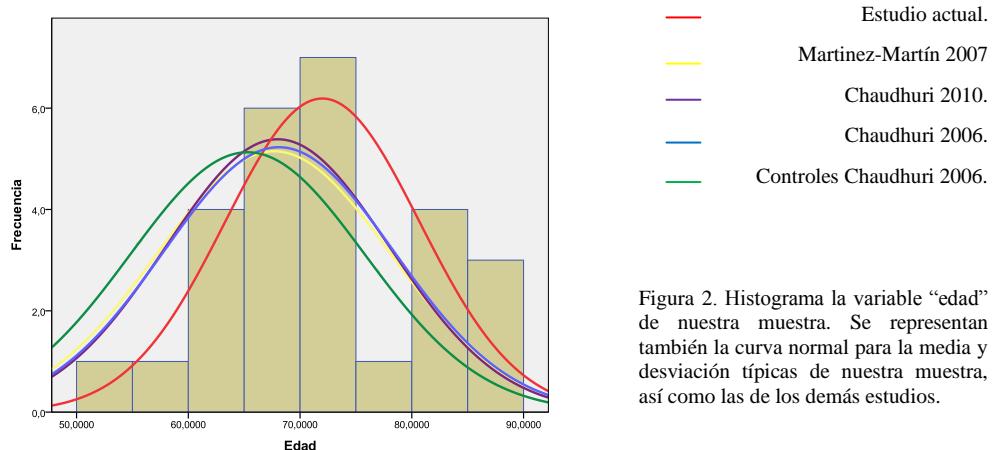


Figura 2. Histograma la variable “edad” de nuestra muestra. Se representan también la curva normal para la media y desviación típica de nuestra muestra, así como las de los demás estudios.

Dado que las medias y desviaciones típicas de los estudios publicados con anterioridad son prácticamente superponibles, asumimos que proceden de la misma población. Realizamos un promedio de las tres medias, y promediamos las tres desviaciones estándares tras ponderarlas respecto al tamaño muestral, obteniendo una media de 67,9 y una desviación típica de 10,33. Utilizando éstos resultados, realizamos un test t de las dos muestras, comprobamos que estas diferencias no son estadísticamente significativas, por lo que se puede aceptar la hipótesis nula de que todas las muestras proceden de la misma población ($t=0'35067$, < 1.96 para una $p=0'05$ y 905 grados de libertad).

Utilizamos el mismo razonamiento para comprobar si existen diferencias significativas entre nuestra muestra y la muestra control del estudio de Chaudhuri 2006, no encontrando diferencias estadísticamente significativas respecto a ésta variable ($t= 0.29427 < 1.98$ para una $p=0'05$ y 122 grados de libertad).

No obstante, en la representación gráfica se aprecia como nuestra muestra se encuentra desplazada hacia la derecha como resultado de la citada infrarrepresentación de pacientes jóvenes, lo cual deberá ser tenido en cuenta más adelante, puesto que está en probable relación con la variable edad de inicio, y con la escasez de pacientes con debut precoz de nuestra muestra.

Respecto a la variable sexo, el porcentaje de varones es sensiblemente superior a las muestras publicadas con anterioridad (74%), y es probablemente debido a nuestro pequeño tamaño muestral.

También hemos recogido información sobre el grado de formación de los pacientes durante la entrevista sistemática, preguntando sobre dos variables: el nivel de estudios alcanzado, clasificándolo en 5 estratos (no escolarizado ni alfabetizado, no escolarizado pero sí alfabetizado, estudios primarios, estudios secundarios, y estudios universitarios), y los años de escolarización (media 7'63, desviación típica 5'17, rango 0 a 20). La mayor parte de los pacientes de nuestra muestra poseen estudios primarios o en su defecto están alfabetizados, mientras que sólo una pequeña parte realizó estudios universitarios, y aún menos, estudios secundarios o formación profesional.

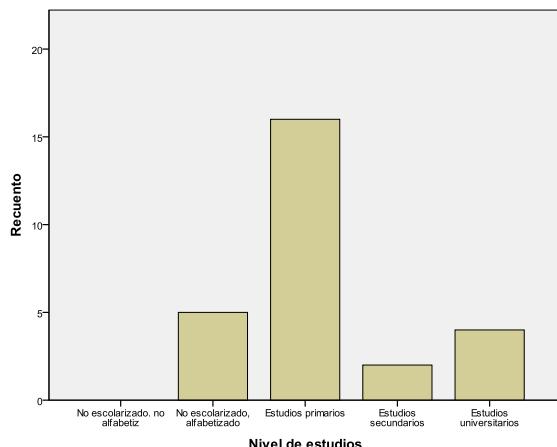


Figura 3: Histograma de la variable nivel de estudios.

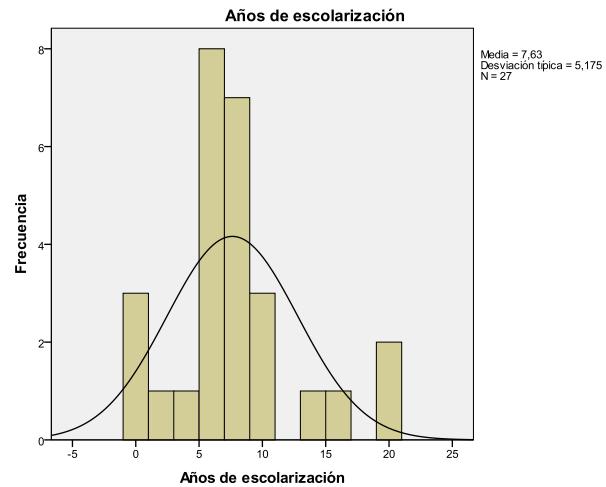


Figura 4: Histograma de la variable años de escolarización, con curva normal para su media y desviación típicas.

Respecto a las pruebas de normalidad, tan solo la variable edad sigue una distribución normal y supera con éxito los tests de normalidad ($p>0,05$ en el test de Shapiro-Wilk). Las variables referentes a la escolarización muy probablemente tienen una distribución bimodal que no se demuestra claramente en nuestra muestra por su escaso tamaño muestral, presentando un pico de frecuencia en los estudios primarios (el de mayor tamaño), y otro en los universitarios (menor que el anterior), y representa el actual perfil educativo de la sociedad española.

	Pruebas de normalidad					
	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Edad	,096	27	,200 ^b	,980	27	,866
Nivel de estudios	,367	27	,000	,764	27	,000
Años de escolarización	,212	27	,003	,902	27	,015

^a. Corrección de la significación de Lilliefors
^b. Este es un límite inferior de la significación verdadera.

Tabla 2: Test de Kolmogorov-Smirnov y Shapiro Wilk para las variables demográficas de la muestra.

Variables relacionadas con la enfermedad.

No encontramos grandes diferencias entre nuestra población y los estudios previamente publicados por lo que respecta a las variables relacionadas con la evolución de la enfermedad, descritas con detalle en la tabla 3. La única diferencia se refiere a los años de evolución, a penas 0'22 años mayor que el estudio de Chaudhuri de 2010.

Si calculamos la media de años de evolución de los 3 estudios previos publicados, asumiendo que proceden de la misma población, obtenemos una media y desviación típica de 7,12 y 5,13 respectivamente. Realizando un test de t para las dos muestras obtenemos que las diferencias no son estadísticamente significativas., con una t de $0.03 < 1.96$ para una $p = 0.05$ y 905 grado de libertad.

	Media H&Y	Rango H&Y	Años de evolución	Desv. Típica
Estudio actual	2,22	1 a 5	8,22	4,2
Martinez-Martin 2007	2,35	1 a 5	6,96	5,3
Chaudhuri 2010	2,47	1 a 5	8	5,8
Chaudhuri 2006	2,5	1 a 5	6,4	4,3

Tabla 3: Variables relacionadas con la evolución de la enfermedad.

Nuestra población presenta asimismo una edad media de inicio de los síntomas atribuibles a la EP de 63'6 años de media, con una desviación estándar de 8'2 y un rango de edades al inicio de 45 a 83. No hemos podido comparar nuestra muestra con las publicadas en otros estudios, puesto que los datos sobre esta variable no están disponibles, lo cual habría sido de gran interés para nosotros, puesto que sospechamos que las diferencias respecto a las variables edad y años de evolución se deben a la falta de representación en nuestra muestra de la subpoblación de pacientes con inicio

precoz. De hecho, si fragmentamos la muestra en dos grupos, uno con inicio antes de los 50 años y otro después, observamos que el primer grupo sólo cuenta con 2 pacientes. Por tanto, no podremos realizar análisis referentes a ésta variable por falta de muestra.

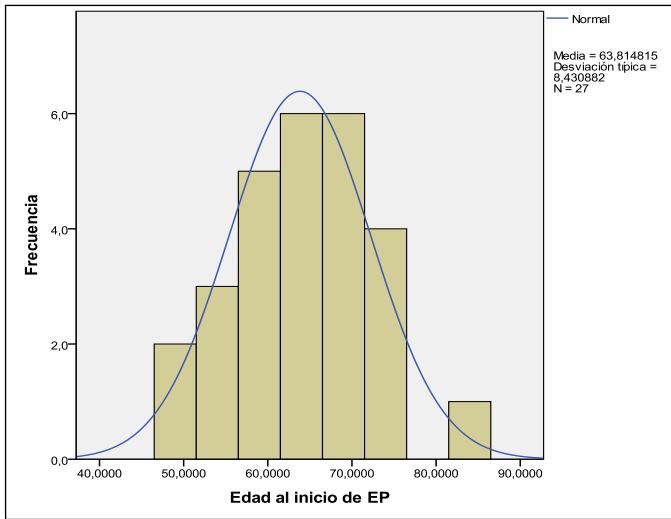


Figura 5: Histograma y curva normal para la variable edad de inicio de la enfermedad.

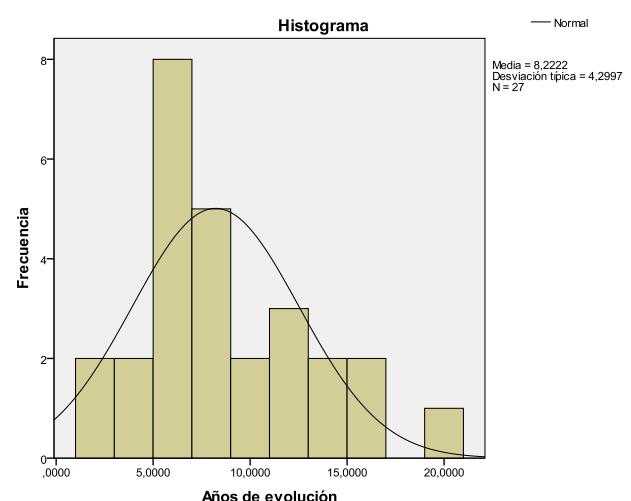


Figura 6: Histograma y curva normal para la variable años de evolución.

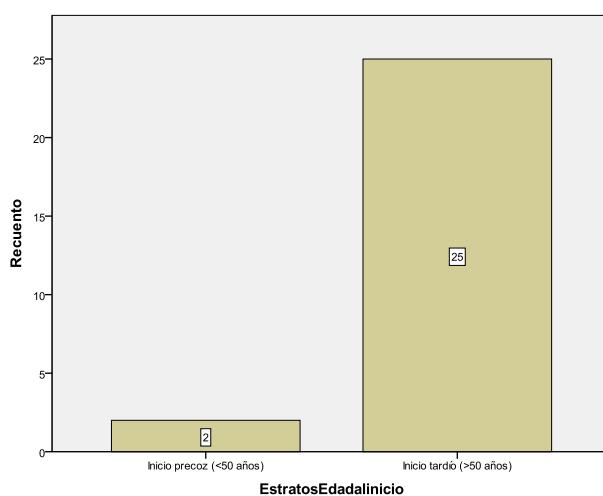


Figura 7: Histograma para la variable edad al inicio por estratos.

Hemos realizado asimismo un cálculo de las unidades diarias equivalentes de levodopa (LEDD) que cada paciente se encontraba tomando en el momento del estudio, con el objetivo de poder comparar la estimulación dopaminérgica total recibida por cada paciente. Observamos que nuestra muestra toma un promedio de 737,33 unidades equivalentes de levodopa al dia, con una desviación estándar de 299,24, existiendo un mínimo de 100,0 y un máximo de 1328,0.

También hemos calculado el coste del tratamiento antiparkinsoniano por paciente/mes, obteniendo una media de 284,76€, desviación típica de 137,98, un mínimo de 14'31€ y un máximo de 507'50€. Como veremos más adelante, pese a que esta variable cumple criterios de normalidad tras realizar el test de Shapiro-Wilk, sospechamos que la muestra pueda proceder de una población con una distribución bimodal. Esto podría estar explicado por el hecho de que existan dos subpoblaciones de pacientes, una tratada con agonistas dopaminérgicos o fármacos de nueva generación, y otra que siga tomando las presentaciones clásicas de levodopa-carbidopa, que son mucho más económicas.

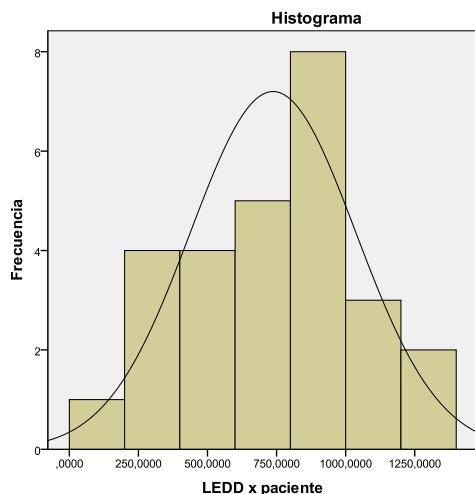


Figura 8: Histograma de la variable LEDD por paciente.

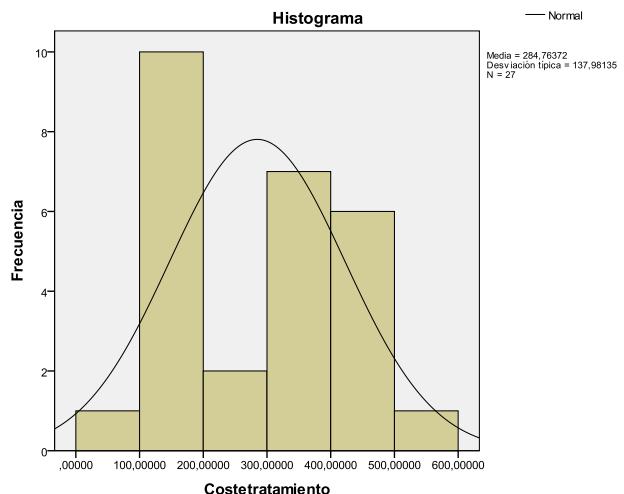


Figura 9: Histograma de la variable coste de tratamiento por paciente/mes.

Todas las variables anteriormente descritas cumplen criterios de normalidad tras realizar el test de Shapiro-Wilk ($p>0'05$). La variable años de evolución se encuentra ligeramente desviada hacia la izquierda, con una asimetría de 0,8 (próxima a 1). La variable coste de tratamiento, pese a cumplir criterios de normalidad por poco en el test de Shapiro-Wilk, presenta una gráfica Q-Q que no se ajusta a la normalidad, además de presentar una curtosis de -1,27, por lo que es probable que proceda de una población con una distribución no normal (¿bimodal?).

	Pruebas de normalidad		
	Kolmogorov-Smirnov ^a		
	Estadístico	gl	Sig.
HoeynYahr	,164	27	,062
EDADalinicio	,116	27	,200 ^b
Añosdeevolucion	,150	27	,121
LEDDxpaciente	,128	27	,200 ^b
Costetratamiento	,141	27	,180

^a. Corrección de la significación de Lilliefors

^b. Este es un límite inferior de la significación verdadera.

Tabla 4: Pruebas de normalidad de Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk para las variables relacionadas con la evolución de la enfermedad.

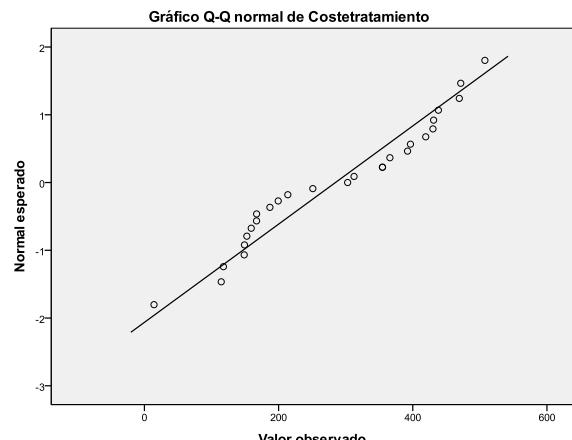


Figura 10: Gráfica Q-Q donde se observa que la variable describe una curva sigmoidal, por lo que se sospecha que probablemente no siga una distribución normal.

Resultados del NMS Quest.

El NMS Quest es un cuestionario diseñado originalmente como herramienta de screening, por lo que no cuantifica cada uno de los ítems, sino que su respuesta es si/no. No obstante, se puede calcular una variable cuantitativa resultado de la suma total de respuestas afirmativas, expresada porcentualmente respecto al total. Ésta variable se correlaciona en los estudios publicados con la severidad de la enfermedad, pero no con el sexo, la edad del paciente, u otras variables demográficas.

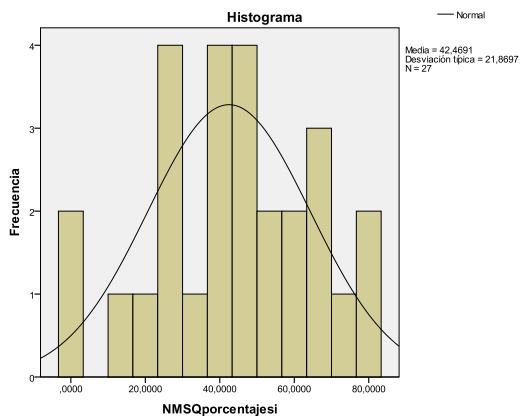


Figura 11: Histograma de la variable porcentaje de respuestas afirmativas por paciente en el NMSQuest.

Estudios	n	Media de ítems contestados como sí	Desviación típica	% de ítems contestados como sí.	Desviación típica.
Estudio actual. Martinez-Martin 2007	27	12.74	6.5	42,47	21,67
Chaudhuri 2010	525	10.3	5.4	34,33	18,00
Chaudhuri 2006	232	10.9	5.6	36,33	18,67
Control Chaudhuri 2006	123	9.48	5.26	31,60	17,53
	96	5.5	5.7	18,33	19,00

Tabla 5: Resultados globales del NMSQuest expresados como media de ítems contestados afirmativamente y su promedio respecto al total de ítems existente.

La media de ítems contestados como sí es de 12'74 (42'46%), con desviación típica de 6'56 (21'86%). Ésta media de reportes positivos es superior a la encontrada en todos los estudios previos.

Estas diferencias tampoco son estadísticamente significativas, tras calcular la media de las medias de los estudios previos (asumiendo que todos proceden de la misma población) y la media de las desviaciones típicas ponderada para el tamaño muestral, y comparar las resultantes con la media y desviaciones típicas de nuestra población mediante un test de la t de las dos muestras ($t=0.07 < 1,96$ para una $p=0'05$ y 905 grados de libertad).

Si comparamos la media de nuestra muestra con la del Control de Chaudhuri 2006, realizando el test de la t de las dos muestras entre nuestra población y la población control del estudio de Chaudhuri 2006 observamos que las diferencias no son estadísticamente significativas, con una t de $0.53 < 1,98$ para una $p=0'05$ y 122 grados de libertad.

En el análisis ítem por ítem, observamos que pese a que la tendencia general es a igualar o superar en frecuencia a los estudios previos, nuestros pacientes refieren menos frecuentemente presentar babeo (ítem 1), dificultad para concentrarse (ítem 15), ansiedad (ítem 17), e insomnio (ítem 23).

Si realmente provinieran de la misma población deberíamos encontrar algunos ítems con porcentajes por encima y otros por debajo de nuestra muestra, de forma que las diferencias observadas se pudieran explicar por divergencias aleatorias condicionadas por el tamaño muestral, pero con una distribución estadística de resultados similar. Para saber si éstas diferencias son estadísticamente significativas, realizamos un test de U de Mann Whitney para la variable porcentaje de respuesta, comparando cada una de las muestras de los estudios previos con la nuestra, obteniendo un p valor superior a 0'025 en todos los casos excepto en el estudio de Chaudhuri de 2006, que fue el estudio piloto original del test, y con el que ya se habían encontrado diferencias al alza en un estudio posterior publicado por el mismo autor (Chaudhuri 2010).

	Estadístico U de Mann-Whitney	P valor a dos colas
Martinez-Martín 2007	335	0,089
Chaudhuri 2010	392	0,391
Chaudhuri 2006	278	0,011
Control Chaudhuri 2006	93	0,001

Tabla 6: Resultados del test de la U de Mann-Whitney y niveles de significación en la comparación entre el estudio actual y los estudios publicados hasta la fecha.

	Estudio actual	Martinez-Martin 2007	Chaudhuri 2010	Chaudhuri 2006	Control Chaudhuri 2006
1 Babeo	22,22	41,52	41,7	35	7,3
2 Alteración olores o sabores	51,85	28,95	42,9	26	7,3
3 Disfagia	33,33	28,38	27	23,6	10,4
4 Vómitos o náuseas	22,22	14,31	15,8	8,1	15,6
5 Estreñimiento	70,37	52,48	47,5	46,7	26
6 Incontinencia fecal	14,81	8,21	6,3	4,9	9,5
7 Sensación de defecación incompletaq	51,85	29,9	27	27,6	20,8
8 Urgencia miccional	77,78	55,81	59,9	61	45,8
9 Nicturia	66,67	61,9	64,9	66,7	60,4
10 Dolor sin causa aparente	40,74	28,76	45,9	27,6	30,2
11 Cambio de peso	25,93	18,29	22,7	22	6,3
12 Dificultad para recordar	62,96	44,85	51,2	43,9	33,3
13 Pérdida de interés	37,04	34,67	33,9	29,3	12,5
14 Ver u oir cosas que sabe que no estan ahi	33,33	22,52	17	19,5	2,1
15 Dificultad para concentrarse	33,33	45,71	50	37,4	18,8
16 Tristeza	62,96	50,1	48,8	44,7	26
17 Ansiedad, miedo, panico	33,33	45,33	41,7	39,9	15,6
18 Pérdida o aumento del interes por el sexo	33,33	34,17	37,3	29,3	23,9
19 Dificultades en la relación sexual	33,33	32,43	34,3	24,4	16,7
20 Mareo ortostático	55,56	37,14	38,8	39,8	20,8
21 Caídas	29,63	28	29,3	30,9	7,3
22 Somnolencia excesiva	33,33	31,11	34,7	28,4	9,4
23 Insomnio	37,04	45,71	47,3	40,6	31,2
24 Sueños intensos, vívidos o pesadillas	59,26	33,9	34,7	30,9	8,3
25 Hablar o moverse durante el sueño	66,67	35,69	38,7	32,5	10,4
26 Sdme piernas inquietas	51,85	41,71	41,1	37,4	28,1
27 Edema en MMII	40,74	31,3	37,6	30,9	27,1
28 Sudoración	37,04	29,9	30,6	25,2	13,5
29 Diplopía	25,93	20	18,2	21,9	4,2
30 Creer que le pasan cosas que otras personas le dicen que no son verdad	29,63	11,07	9,5	12,3	2,1

Tabla 7: Resultados ítem por ítem del porcentaje de respuestas afirmativas en el NMSQuest en los distintos estudios realizados hasta la fecha.

Grupo	N	Median	Rango promedio	Mínimo	Máximo
Estudio actual	30	37.037	34.333	1.481.481.481	7.777.777.778
Martinez-Martín 2007	30	33.165	26.667	8.21	61.9

Tabla 8: Resultados del test de U de Mann-Whitney para el estudio actual y el de Martinez-Martín 2007.

Grupo	N	Medianas	Rango promedio	Mínimo	Máximo
Estudio actual	30	37.037	32.433	1.481.481.481	7.777.777.778
Chaudhuri 2010	30	37.45	28.567	6.3	64.9

Tabla 9: Resultados del test de la U de Mann-Whitney entre el estudio actual y el de Chaudhuri 2010.

Grupo	N	Medianas	Rango promedio	Mínimo	Máximo
Estudio actual	30	37.037	36.233	1.481.481.481	7.777.777.778
Chaudhuri 2006	30	30.1	24.767	4.9	66.7

Tabla 10: Resultados del test de la U de Mann-Whitney para el estudio actual y el de Chaudhuri 2006.

Respecto al control del estudio de Chaudhuri de 2006, la puntuación en todos los ítems de la muestra control es menor que en nuestra muestra. Tras realizar el mismo proceso, obtenemos un estadístico U de 93.0, con un valor de p a dos colas < de 0'001. Las diferencias son, por tanto, estadísticamente significativas, y podemos decir que la muestra de pacientes con EP presenta un porcentaje mayor de respuestas positivas en el NMSQuest respecto al control histórico del estudio de Chaudhuri de 2006, de pacientes de edad similar y sin EP.

Grupo	n	Medianas	Rango medio	Mínimo	Máximo
Estudio actual	30	37.037	42.4	1.481.481.481	7.777.777.778
Control Chaudhuri 2006	30	15.6	18.6	2.1	60.4

Tabla 11: Resultados del test de U de Mann Whitney comparando los resultados del grupo estudio actual y el grupo Control Chaudhuri 2006.

Resultados de otros tests y escalas realizadas.

Tal y como describimos al comienzo del presente trabajo, a la hora de diseñar el proyecto de investigación decidimos pasar paralelamente a cada paciente una escala PDCRS y una escala HADS, además de la escala convencional UPDRS para la valoración de los pacientes con EP, obteniendo los resultados expuestos en la tabla 12 y figuras 12 a 15.

Todas estas variables cumplen criterios de normalidad, excepto la variable UPDRS total, como podemos observar en la tabla 13, presentando una p=0,016 en la prueba de Shapiro-Wilk.

Ésta variable presenta además una asimetría superior a la unidad (1'33), y se encuentra desviada hacia la izquierda, sugiriendo la posibilidad de que se trate de una distribución logarítmica.

		Estadístico	Error típ.
Total HADS	Media	14,89	1,694
	Mediana	15	
	Desv. típ.	8,803	
	Mínimo	1	
	Máximo	37	
	Asimetría	0,681	0,448
Total PD-CRS	Curtosis	0,382	0,872
	Media	73,63	4,108
	Mediana	73	
	Desv. típ.	21,347	
	Mínimo	17	
	Máximo	106	
Total UPDRS	Asimetría	-0,532	0,448
	Curtosis	0,316	0,872
	Media	43,833	4,8823
	Mediana	40,5	
	Desv. típ.	25,3692	
	Mínimo	11,5	
	Máximo	123	
	Asimetría	1,338	0,448
	Curtosis	2,34	0,872

Tabla 12: Estadísticos descriptivos de las variables resultado de los tests alternativos realizados durante el estudio.

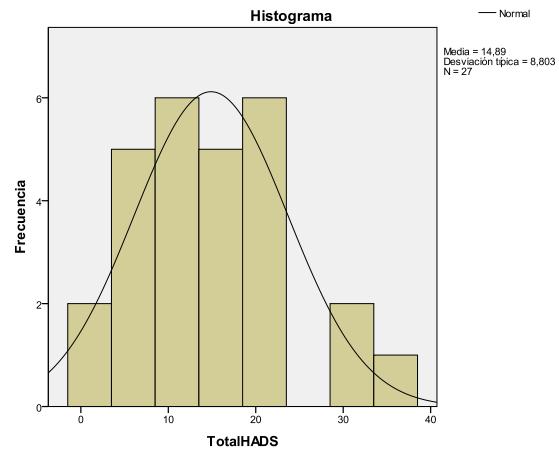


Figura 12: Histograma de la variable puntuación total en el HADS.

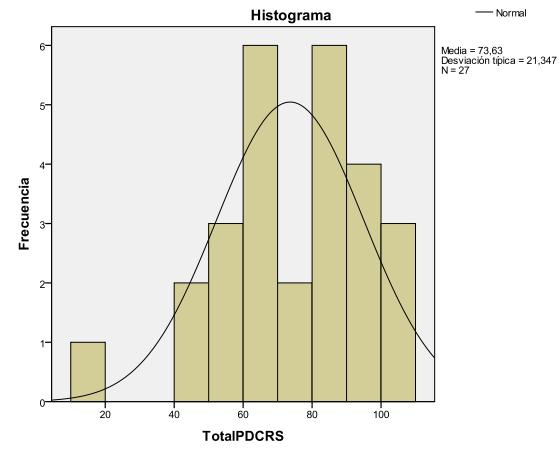


Figura 13: Histograma de la variable puntuación total en el PDCRS.

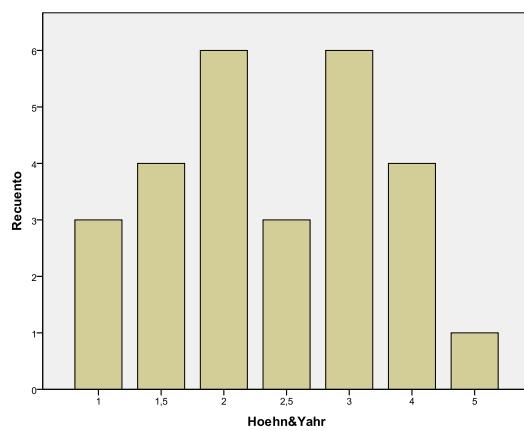


Figura 14: Histograma de la variable Hoeyn & Yahr.

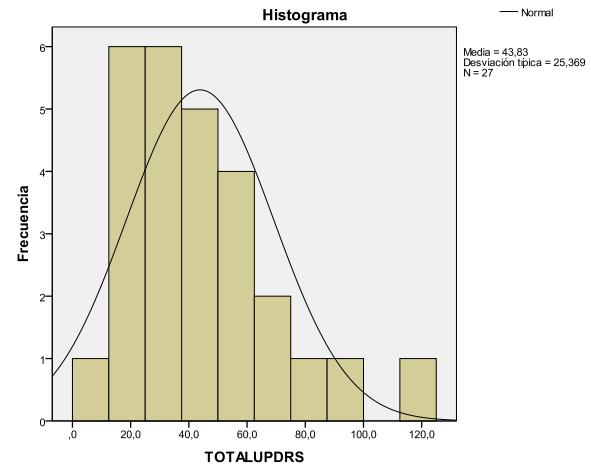


Figura 15: Histograma de la variable puntuación total en el UPDRS.

	Pruebas de normalidad					
	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
TotalHADS	,133	27	,200 ^b	,953	27	,259
TotalPDCRS	,099	27	,200 ^b	,962	27	,417
TOTALUPDRS	,140	27	,184	,903	27	,016

a. Corrección de la significación de Lilliefors

*. Este es un límite inferior de la significación verdadera.

Tabla 13: Pruebas de normalidad para las variables resultado de la aplicación de tests específicos.

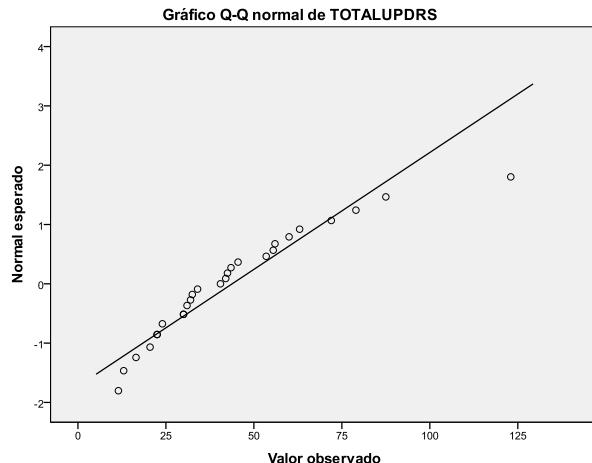


Figura 16: Curva Q-Q para la variable puntuación total en la UPDRS.

Tras realizar una transformación logarítmica en base 10, observamos que la variable ya se distribuye cumpliendo criterios de normalidad, y se obtiene una $p=0,99$ en la prueba de Shapiro-Wilk. El comportamiento de ésta variable nos hace pensar que no ha sido igual de fácil para cada sujeto conseguir los primeros puntos en la escala UPDRS que el resto. Ello podría deberse a la presencia de un sesgo del entrevistador, dado que la escala se constituye de una serie de ítems que se valoran de 1 a 4 a partir de la experiencia subjetiva del entrevistador, favoreciendo de esta forma la aparición de sesgos si éste no está bien entrenado, y presentando una tendencia a adjudicar más frecuentemente puntuaciones de 1 o 2 que de 3 o 4, o bien deberse a que la escala se utiliza para monitorizar la respuesta terapéutica y modificar la dosis de levodopa necesaria para que el paciente se encuentre asintomático, la cual cosa también aglutinaría a los pacientes en las puntuaciones más bajas.

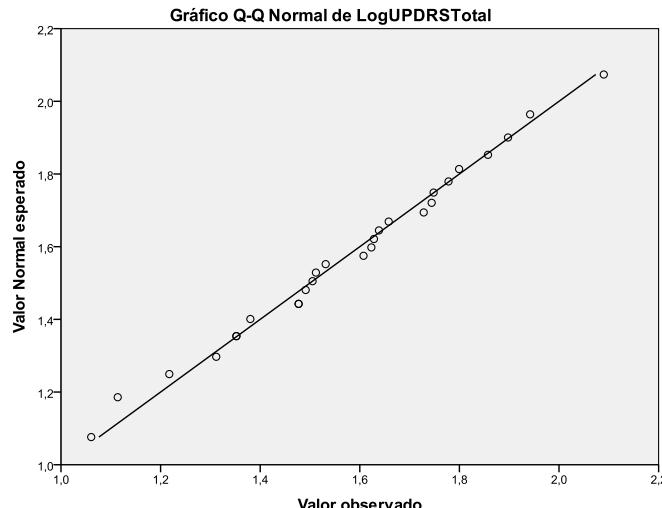


Figura 17: Curva Q-Q para la transformación logarítmica¹⁰ de la variable puntuación total en la UPDRS.

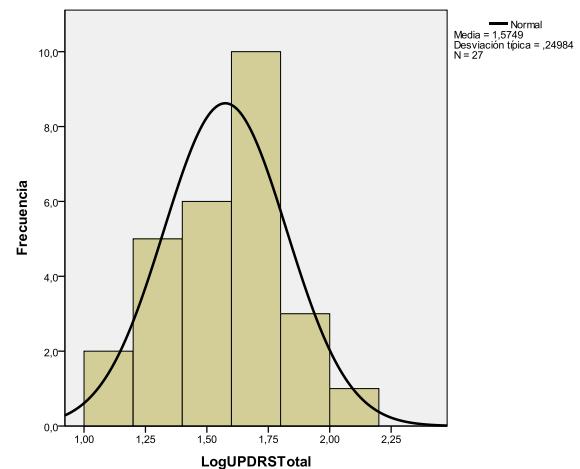


Figura 18: Histograma de la transformación logarítmica¹⁰ de la variable puntuación total en la UPDRS.

	Pruebas de normalidad					
	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
LogUPDRSTotal	,088	27	,200 ^b	,989	27	,990

a. Corrección de la significación de Lilliefors

*. Este es un límite inferior de la significación verdadera.

Tabla 14: Pruebas de normalidad de la transformación logarítmica¹⁰ de la variable puntuación total en la UPDRS.

Relación entre las variables.

Los estudios nombrados anteriormente que utilizaron el NMS Quest, han encontrado que la puntuación total de síntomas no motores se correlaciona proporcionalmente con el estadio de enfermedad según la escala de H&Y o los años desde el inicio de la enfermedad, pero no lo hace con la edad, el sexo, u otras variables no relacionadas con la historia natural de la enfermedad.

Si realizamos un test de t de las dos medias entre los subgrupos hombre y mujer para la variable porcentaje de respuestas afirmativas en el NMSQuest, obtenemos un estadístico t de -0,58, y un p valor de $0,565 > 0,05$ para 25 grados de libertad, por lo que no existen diferencias significativas entre ambos grupos para la variable dada.

Grupo	N	Media	estándar	Mínimo	Máximo	Curtosis	Asimetría	p abnormal
Hombre	20	45.556	25.859	0.0	88.888.889	2.209	-0.166	0.761
Mujer	7	51.852	20.173	22.222.222	81.481.481	2.118	0.201	nan

Tabla 15: Test de t de las dos medias entre los subgrupos Hombre y Mujer.

En nuestra muestra también observamos que existe una relación positiva entre las variables relacionadas con la evolución de la enfermedad y la frecuencia de síntomas reportados por los pacientes, pero no con la edad, y que se trata de una correlación estadísticamente significativa, tal y como se especifica en la tabla 11.

Correlaciones										
		Edad	Añosdeevolucion	HoeynYahr	Log10UPDRS total	LEDDxpaciente	NMSQporcentajesi	TotalHADS	TotalPDCRS	Costetratamiento
Edad	Correlación de Pearson	1	,202	,423*	,323	-,064	,202	,386*	-,452*	-,076
	Sig. (bilateral)		,313	,028	,101	,750	,311	,047	,018	,708
	N	27	27	27	27	27	27	27	27	27
Añosdeevolucion	Correlación de Pearson	,202	1	,398*	,352	,472*	,153	,310	-,173	,334
	Sig. (bilateral)	,313		,040	,072	,013	,445	,116	,387	,089
	N	27	27	27	27	27	27	27	27	27
HoeynYahr	Correlación de Pearson	,423*	,398*	1	,833**	,261	,491**	,583**	-,630**	-,175
	Sig. (bilateral)	,028	,040		,000	,188	,009	,001	,000	,382
	N	27	27	27	27	27	27	27	27	27
Log10UPDRStotal	Correlación de Pearson	,323	,352	,833**	1	,381*	,702**	,668**	-,595**	-,161
	Sig. (bilateral)	,101	,072	,000		,050	,000	,000	,001	,423
	N	27	27	27	27	27	27	27	27	27
LEDDxpaciente	Correlación de Pearson	-,064	,472*	,261	,381*	1	,363	,024	-,175	,195
	Sig. (bilateral)	,750	,013	,188	,050		,063	,907	,382	,330
	N	27	27	27	27	27	27	27	27	27
NMSQporcentajesi	Correlación de Pearson	,202	,153	,491**	,702**	,363	1	,870**	-,429*	-,295
	Sig. (bilateral)		,311	,445	,009	,000	,063		,026	,135
	N	27	27	27	27	27	27	27	27	27
TotalHADS	Correlación de Pearson	,386*	,310	,583**	,668**	,024	,870**	1	-,288	,331
	Sig. (bilateral)	,047	,116	,001	,000	,907	,000		,145	,092
	N	27	27	27	27	27	27	27	27	27
TotalPDCRS	Correlación de Pearson	-,452*	-,173	,630**	,595**	-,175	,429*	-,288	1	-,104
	Sig. (bilateral)	,018	,387	,000	,001	,382	,026	,145		,606
	N	27	27	27	27	27	27	27	27	27
Costetratamiento	Correlación de Pearson	-,076	,334	-,175	-,161	,195	-,295	-,331	-,104	1
	Sig. (bilateral)	,708	,089	,382	,423	,330	,135	,092	,606	
	N	27	27	27	27	27	27	27	27	27

* La correlación es significante al nivel 0,05 (bilateral).

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

Tabla 16: Correlaciones de Pearson entre las variables estudiadas y sus niveles de significación.



Correlación fuerte.



Correlación moderada.



Correlación débil o en el límite de significación.

La correlación linear de mayor fuerza es la observada entre la escala de Hoeyn&Yahr y la UPDRS, seguidas de la observada entre la transformación logarítmica¹⁰ de la puntuación total de la UPDRS y las escalas HADS y NMSQuest, todas ellas correlaciones estadísticamente significativas. Además observamos una correlación fuerte entre la puntuación total en la HADS y la puntuación total en el NMSQuest. La variable PDCRS total correlaciona negativamente con la variable Hoeyn&Yahr.

Entre las variables con correlación moderada, observamos una correlación positiva entre la escala de Hoeyn&Yahr y las variables Edad, años de evolución, puntuación total en el NMSQuest y puntuación total en la HADS. También existe una correlación positiva entre las variables transformación logarítmica¹⁰ de la puntuación total de la UPDRS y LEDD. También correlacionan moderadamente la variable edad y la variable HADS. La variable LEDD presenta además una correlación positiva moderada con la variable años de evolución. Finalmente, la variable PDCRS correlaciona negativamente con una intensidad moderada con las variables edad, la transformación logarítmica¹⁰ de la puntuación total de la UPDRS, y el NMSQuest.

Ninguna de las variables con correlación débil es estadísticamente significativa para una $p=0,05$. No obstante, algunas de ellas se encuentran en el límite de la significación, y quizás en un estudio con mayor potencia estadística resultarían significativas. Entre estas se encuentra la relación positiva entre coste de tratamiento y años de evolución, o negativa entre coste de tratamiento y puntuación total en el HADS, la correlación positiva entre la puntuación total en el NMSQuest y el total de LEDD, o la correlación débilmente positiva entre la variable años de evolución y la transformación logarítmica¹⁰ de la puntuación total de la UPDRS.

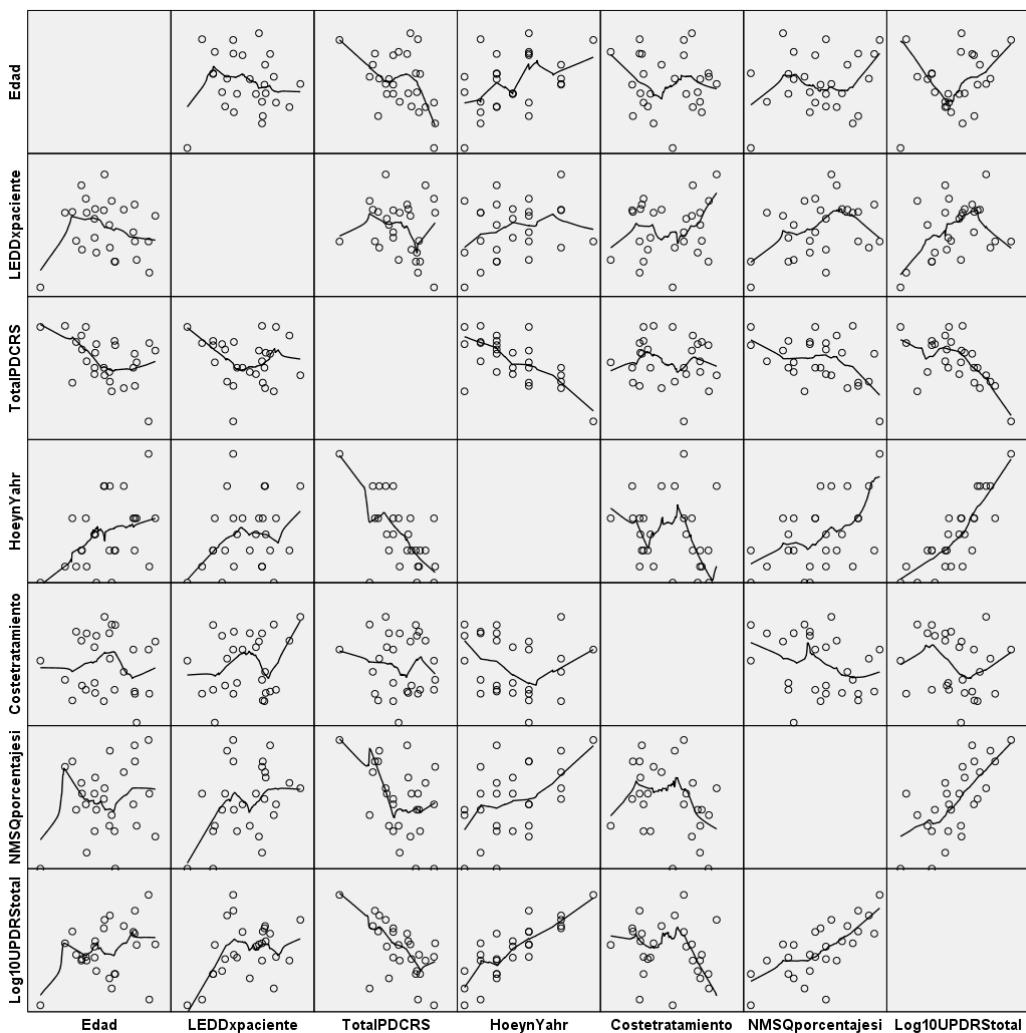


Figura 19: Matriz de diagramas de dispersión que ilustra las relaciones entre las distintas variables.

Tras analizar los gráficos de dispersión, observamos que algunas de las variables no presentan una correlación lineal, sino otro tipo de relación. El ejemplo más significativo son las variables LEDD total y UPDRS total. Si agrupamos los datos en 3 grupos en función de la escala de Hoeyn&Yahr, en leves (H&Y 1 a 2), moderados (H&Y 2'5 a 3'5) y graves (H&Y 4 a 5), podemos observar como existe una relación distinta entre las variables en cada subgrupo (ver figura 19). Por tanto, la intensidad de la estimulación dopaminérgica utilizada con los pacientes sólo sigue una correlación

lineal positiva en aquellos que se encuentran en los estadios precoces de la enfermedad, y a medida que ésta avanza, aparecen casos en los que la dosis diaria equivalente de levodopa no es proporcional a la alta puntuación en la UPDRS, probablemente porque hay una progresiva aparición de efectos secundarios como alucinaciones o discinesias que condicionan una limitación del esfuerzo terapéutico. Este comportamiento condiciona también su relación con otras variables, y probablemente es la causa de la ausencia de correlación con ellas.

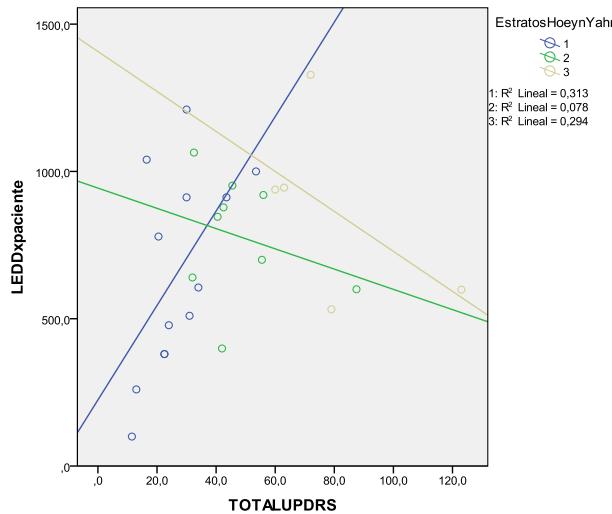


Figura 20: Diagrama de dispersión de las variables LEDD total y UPDRS total estratificadas por grados de enfermedad en función de la escala de Hoeyn&Yahr.

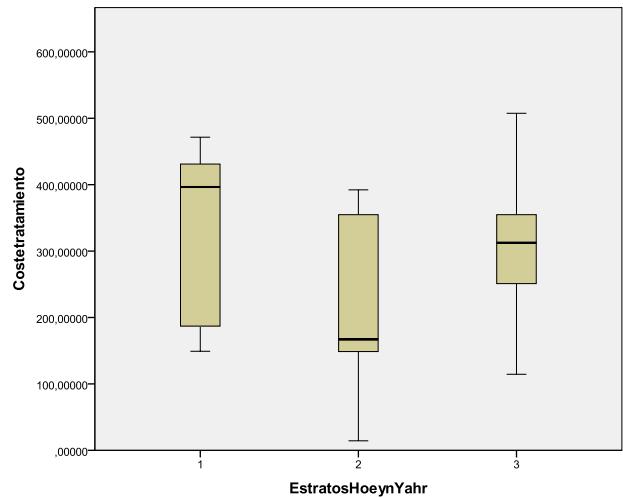


Figura 21: Diagrama de cajas de la variable coste de tratamiento estratificada por grados de enfermedad en función de la escala de Hoeyn&Yahr.

Por otro lado, la variable coste del tratamiento, que también presenta pocas correlaciones lineales con el resto de variables, también puede ser analizada por subgrupos (figura 20). Pese a que la variable presenta mucha dispersión, es muy llamativa la distribución no lineal en cada uno de los subgrupos, siendo mucho mayor en el subgrupo leve y en el grave que en el moderado. Éste comportamiento probablemente obedece a

2 razones: por un lado, el aumento de dosis progresivo que condiciona el empeoramiento sintomático con la evolución de la enfermedad condiciona también un encarecimiento del tratamiento, motivo por el que el grupo de pacientes graves realiza mayor gasto farmacológico. Pero por otro lado, el advenimiento de los nuevos fármacos agonistas dopamínergicos y IMAO, mucho más caros que sus antecesores, ha cambiado las pautas de prescripción, y se utilizan de forma preferente en las fases iniciales de la enfermedad, motivo por el que el subgrupo de que realiza mayor gasto farmacéutico es el de pacientes leves.

Conclusiones.

Los resultados anteriormente expuestos reproducen las conclusiones de los estudios anteriormente publicados de que los síntomas no motores ocurren en todos los estadios de enfermedad, y de que éstos son más comunes cuanto más severa es y cuanto más tiempo ha pasado desde su inicio. No existe relación entre las variables demográficas estudiadas (sexo y edad) y la aparición de síntomas no motores.

Los síntomas no motores se encuentran infradiagnosticados, y en nuestra población muy probablemente son mucho más frecuentes que en los estudios internacionales, tanto globalmente como ítem por ítem. Dado el peso que éstos tienen sobre la calidad de vida de los pacientes, estos resultados deben hacernos tomar una actitud proactiva en la detección de éstos síntomas como primer paso para su tratamiento, y en ese sentido, la utilización de un cuestionario sistematizado autocompletado es una herramienta fundamental.

Resulta especialmente interesante la relación observada entre las puntuaciones en la escala HADS

de depresión y la mayor frecuencia de reporte de síntomas no motores por parte de los pacientes. Hasta el momento, esta cuestión no había sido evaluada por ningún estudio. Caben varias hipótesis que expliquen ésta asociación. Por un lado, es bien conocido que la depresión se asocia con fuerza a la enfermedad de Parkinson, y que su prevalencia aumenta con la gravedad de la enfermedad, aunque en muchos casos puede aparecer en la fase preclínica o premotora. Además, en el cuestionario de síntomas no motores utilizado en el presente estudio, se incluyen ítems relacionados con la depresión, como “pérdida de interés por lo que pasa a su alrededor”, “sentirse triste, bajo de ánimo o decaído”, o “sentimientos de anisiedad, miedo o pánico”. Es decir, que en realidad estaríamos midiendo dos veces la misma cosa. No obstante, éstos constituyen una pequeña parte del total de 30 ítems explorado, por lo que cabe suponer que esta razón no es suficiente para justificar la totalidad de la asociación. Al interpretar la totalidad de los resultados desde una visión de conjunto, nos planteamos la hipótesis de que la correlación de todos ellos, tanto los cuestionarios de depresión como los resultados del cuestionario NMSQuest, así como las demás variables que presentan una asociación significativa, nos están ofreciendo en realidad un dibujo preciso de la progresión o severidad de la enfermedad de base, y es éste el vínculo que comparten y del cual dependen, el que fundamenta su interrelación.

No ha podido realizarse por motivos de tamaño muestral un análisis del comportamiento de los síntomas no motores en los distintos subgrupos de la EP. Sería muy interesante estudiar si existen diferencias entre los subgrupos de inicio precoz y tardío, o entre los fenotipos de predominio rígido-acinético o tremórico, y determinar si existen diferencias entre ellos, en tanto en cuanto podría aportar luz sobre la fisiopatología de la enfermedad.

También queda pendiente para futuros estudios, evaluar el comportamiento de los síntomas no motores en los subgrupos de pacientes con y sin demencia, así como en los subgrupos con y sin depresión, tarea que será llevada a cabo cuando contemos con mayor potencia estadística.

Bibliografía.

1. Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Schapira AHV, Stocchi F, Sethi K, Odin P, et al. International multicenter pilot study of the first comprehensive self-completed nonmotor symptoms questionnaire for Parkinson's disease: the NMSQuest study. *Mov. Disord.* 2006 Jul;21(7):916-923.
2. Martinez-Martin P, Schapira AHV, Stocchi F, Sethi K, Odin P, MacPhee G, et al. Prevalence of nonmotor symptoms in Parkinson's disease in an international setting: Study using nonmotor symptoms questionnaire in 545 patients. *Mov Disord.* 2007 Ago;22(11):1623-1629.
3. Chaudhuri KR, Prieto-Jurcynska C, Naidu Y, Mitra T, Frades-Payo B, Tluk S, et al. The nondeclaration of nonmotor symptoms of Parkinson's disease to health care professionals: an international study using the nonmotor symptoms questionnaire. *Mov. Disord.* 2010 Abr 30;25(6):697-701.
4. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 1992 Mar;55(3):181-184.
5. Kulisevsky J, Pagonabarraga J. Cognitive impairment in Parkinson's disease: Tools for diagnosis and assessment. *Mov Disord.* 2009 Jun;24(8):1103-1110.
6. Pagonabarraga J, Kulisevsky J, Llebaria G, García-Sánchez C, Pascual-Sedano B, Gironell A. Parkinson's disease-cognitive rating scale: A new cognitive scale specific for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2008 May;23(7):998-1005.

7. Martínez-Martín P, Prieto-Jurczynska C, Frades-Payo B. [Psychometric attributes of the Parkinson's Disease-Cognitive Rating Scale. An independent validation study]. Rev Neurol. 2009 Oct 16;49(8):393-398.
8. Marinus J, Leentjens AFG, Visser M, Stiggelbout AM, van Hilten JJ. Evaluation of the hospital anxiety and depression scale in patients with Parkinson's disease. Clin Neuropharmacol. 2002 Dic;25(6):318-324.
9. Schrag A, Barone P, Brown RG, Leentjens AFG, McDonald WM, Starkstein S, et al. Depression rating scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. Mov. Disord. 2007 Jun 15;22(8):1077-1092.
10. Rodriguez-Blazquez C, Frades-Payo B, Forjaz MJ, de Pedro-Cuesta J, Martinez-Martin P. Psychometric attributes of the Hospital Anxiety and Depression Scale in Parkinson's disease. Mov. Disord. 2009 Mar 15;24(4):519-525.
11. Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. Acta Psychiatr Scand. 1983 Jun;67(6):361-370.
12. Quintana JM, Padierna A, Esteban C, Arostegui I, Bilbao A, Ruiz I. Evaluation of the psychometric characteristics of the Spanish version of the Hospital Anxiety and Depression Scale. Acta Psychiatr Scand. 2003 Mar;107(3):216-221.
13. Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, Rick C, Gray R, Clarke CE. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. Mov. Disord. 2010 Nov;25(15):2649-2653.

Anexo.

