

EL PARKINSON PREMOTOR Y SUS IMPLICACIONES EN LA FISIOPATOLOGÍA Y EN EL DIAGNÓSTICO PRECOZ

TRABAJO DE FIN DE GRADO

Universidad de La Laguna

Facultad de Ciencias de la Salud

Grado en Medicina

Curso 2021-2022

Autoras:

Sara González González

Ninoska Moreira Lorenzo

Tutora:

Dra María Mercedes Pilar Pueyo Morlans

Departamento de Cirugía, Medicina Interna, Dermatología y Psiquiatría

Servicio de Neurología

Hospital Universitario de Canarias (HUC)

Cotutor:

Dr Pablo Manuel Montenegro Escudero

Departamento de Medicina Física y Farmacología, Sección de Medicina Facultad de

Ciencias de la Salud Universidad de La Laguna

Hospital Universitario de Canarias (HUC)

ÍNDICE

RESUMEN	4
ABSTRACT	5
INTRODUCCIÓN	6
1. Concepto. Etiología y epidemiología	6
2. Neuroanatomía	6
3. Síntomas motores	8
3.1. Temblor de reposo	8
3.2. Rigidez	8
3.3. Acinesia/bradicinesia	8
3.4. Pérdida de reflejos posturales/inestabilidad postural	8
4. Síntomas no motores (SNM)	8
5. Pruebas complementarias	9
5.1. TC/RMN craneal	9
5.2. DaT-SCAN presináptico	9
5.3. MIBG- Cardíaco	10
5.4. Ecografía de la sustancia negra mesencefálica	10
5.5. Biomarcadores genéticos	10
5.6. Biomarcadores moleculares	10
5.7. Biomarcadores de tejidos	11
6. Tratamiento. Algoritmo terapéutico	11
7. Parkinsonismos	14
7.1. Parkinsonismo farmacológico	14
7.2. Parkinsonismo metabólico	15
7.3. Parkinsonismo por tóxicos	15
7.4. Temblor esencial benigno	16
7.5. Traumatismos craneoencefálicos	16
7.6. Parkinsonismo vascular	16
8. Diagnóstico diferencial con parkinsonismos atípicos.	16
9. Niveles de serotonina en plaquetas y su relación con la EP	17
9.1. Plaquetas y gránulos plaquetarios	17
9.2. Relación entre plaquetas y diagnóstico precoz de EP	18
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	20
MATERIAL Y MÉTODOS	21
1. Selección y obtención de la muestra	21
2. Ficha clínica y consentimiento informado	21
3. Cuestionario de síntomas no motores	22
4. Datos informativos de los cuestionarios	22
5. Test de serotonina en plaquetas	22
RESULTADOS	23
1. Población de estudio	23
2. Resultados de los cuestionarios	25
3. Resultados del test de serotonina en plaquetas de nuestra muestra	29

DISCUSIÓN	32
1. Porcentaje de síntomas no motores en casos y controles	32
2. Relación entre DaT-SCAN patológico y la presencia de síntomas no motores	32
3. Relación entre la alteración de serotonina en plaquetas y síntomas no motores	32
CONCLUSIONES	34
¿QUÉ HEMOS APRENDIDO REALIZANDO NUESTRO TFG?	35
BIBLIOGRAFÍA	36
ANEXOS	38

RESUMEN

La enfermedad de Parkinson idiopática (EP) es el síndrome parkinsoniano más común en la población, sin embargo, a pesar de su frecuencia, actualmente su diagnóstico sigue siendo clínico y por tanto, bastante tardío, pues cuando aparece la clínica motora ya existe una gran destrucción neuronal.

En la patogenia de la EP están implicados la dopamina (DA) y sus principales metabolitos, DOPAC y DOPAL. Estas sustancias son citotóxicas, por lo que es necesario que sean almacenadas dentro de vesículas secretoras (VS) en las neuronas dopaminérgicas. Se ha evidenciado que uno de los posibles inicios de esta enfermedad puede ser un aumento de DA en el citosol neuronal debido a una incorrecta acumulación en dichas VS.

La correcta captación y acumulación de aminas biógenas en VS se consigue gracias a la acción de transportadores vesiculares, que son comunes a otros gránulos de secreción de células periféricas como las plaquetas y su neurotransmisor, la serotonina (5-HT). Con este hecho y, dada la imposibilidad de utilizar neuronas humanas, se propone el estudio del comportamiento de la 5-HT en plaquetas como método diagnóstico de la EP.

Por otra parte, existen numerosos estudios que demuestran el inicio de EP en sujetos que presentaban síntomas no motores (SNM), años antes de la aparición de los síntomas motores (SM).

El objetivo del presente trabajo es correlacionar los resultados del denominado “test de serotonina” en plaquetas con la presencia o no de SNM en sujetos con EP y sanos. De forma que se podría empezar a demostrar la eficacia de esta prueba como método diagnóstico precoz de la EP.

Palabras claves: Enfermedad de Parkinson, síntomas no motores, dopamina, serotonina, plaquetas

ABSTRACT

Idiopathic Parkinson's disease (PD) is the most common parkinsonian syndrome in the population, however, despite its frequency, nowadays its diagnosis is still clinical and therefore late, because when it shows up the motor clinic, there is already a large neuronal destruction.

In PD pathogenesis are involved dopamine (DA) and its principal metabolites, DOPAC and DOPAL. These substances are cytotoxic, so it is necessary to be stored inside secretory vesicles (SV) in dopaminergic neurons. It has been shown that one of the possible onsets of this disease may be an increase of DA in the neuronal cytosol due to incorrect accumulation in said SV.

The correct catchment and accumulation of biogenic amines inside SV is achieved thanks to the action of vesicle transports, which are common in other secretory granules in peripheral cells, like platelets and its neurotransmitter, the serotonin (5-HT). Taking into account this and the impossibility to use human neurons, it is proposed the use of 5-HT concentration in platelets as a diagnosis method of PD.

On the other hand, there are some studies that demonstrate the onset of PD in subjects who presented non-motor symptoms (NMS), years before the onset of the motor symptoms (MS).

The goal of this study is to correlate results of the so-called "platelet serotonin test" with the presence or absence of NMS in subjects with PD and healthy ones. So that it could start to show the effectiveness of this test as an early diagnosis method for PD.

Key words: Parkinson's Disease, non-motor symptoms, dopamine, serotonin, platelets

INTRODUCCIÓN

1. CONCEPTO, ETIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA.

La enfermedad de Parkinson idiopática (EP) es el síndrome parkinsoniano más común, nombre de un grupo de trastornos con características y síntomas similares y con combinación variable de: temblor, rigidez, bradicinesia, y alteraciones de la marcha y postura, así como signos y síntomas no motores (SNM). [1, S.E. de Neurología, 2019]

La etiopatogenia es desconocida, pero probablemente multifactorial. Puede deberse a factores genéticos (glucocerebrosidasa), ambientales (ambiente rural), traumatismos, etc. La prevalencia es de 100/100.000 habitantes y aumenta con la edad. Por otro lado, la incidencia es de 8-18/100.000 habitantes/año y de 115 en mayores de 50 años. Uno de los mecanismos que se propone para explicar el origen de la EP es lo que conocemos como teoría aminogénica; teoría que nos habla sobre la neurotoxicidad causada por la dopamina (DA) que se produce en la EP, cuando no se acumula bien en los gránulos citosólicos. [1, S.E. de Neurología, 2019; 23, Goldstein D. S. et al., 2013; 22, Montenegro, P. et al., 2022]

2. NEUROANATOMÍA.

En la EP la lesión aparece en la pars compacta de la sustancia negra del mesencéfalo, también en locus coeruleus, globo pálido y putamen, con inclusiones neuronales de α -sinucleína (α -SN) llamadas “cuerpos de Lewy”. Esta proteína participa en la regulación de la transmisión sináptica a través del reciclaje y almacenamiento de neurotransmisores. Aunque no son patognomónicos de la enfermedad, la aparición de cuerpos de Lewy se asocia a un déficit de células dopaminérgicas en el sistema nigroestriado, dando lugar a un patrón de progresión de la neurodegeneración. Existe una disminución de la DA y la acetilcolina se encuentra en rangos de normalidad (elevación funcional). Los síntomas no aparecen hasta que se pierde el 60-80% de las neuronas nigroestriadas y de la DA. También se ha observado una disminución de la noradrenalina (NA) y de la serotonina (5-HT). [1, S.E. de Neurología 2019]

La clasificación por **estadios de Braak** [2, Morales-Briceño, H., et al 2011] está basada en hallazgos neuropatológicos, con seis cambios secuenciales y aditivos ante la presencia de estos depósitos de α -SN (Fig 1).

- Estadio 1 de Braak: Se afecta el bulbo olfatorio, núcleo motor del vago y el plexo mientérico. En este estadio se ha demostrado la existencia de depósitos anormales de α -SN, en el plexo mientérico gástrico, en la región del nervio vago, y en el colon de pacientes con etapa temprana de la enfermedad. Desde el punto de vista clínico, el estreñimiento se presenta en el 60-80% de pacientes. Por otro lado, la afectación simpática es reconocida en la EP; afectando al corazón, la cadena simpática y el plexo pélvico. El trastorno parasimpático colinérgico podría explicar los problemas urinarios y de disfunción eréctil

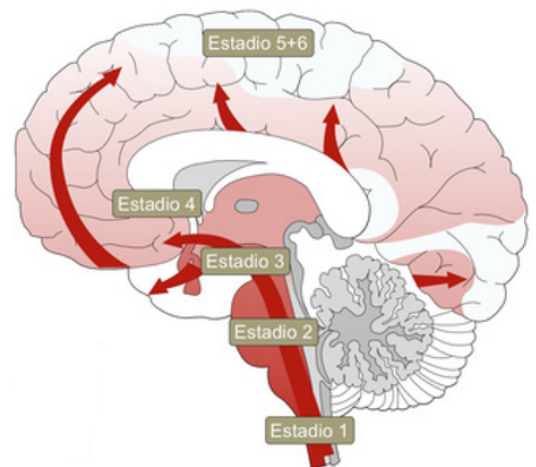


Fig 1. Imagen esquemática de la evolución de los depósitos de α -SN en el sistema nervioso central. [21, Lundbeck Institute, 2018]

reportados en los pacientes. La pérdida del olfato ocurre en el 90% de pacientes y se encuentra alterada tanto la detección como la identificación de olores.

- **Estadio 2 de Braak:** Se afectan el complejo coeruleus/ subceruleus (alimentación, alerta, sueño-vigilia, ánimo), núcleo magnocelular y núcleo posterior del Rafe. La depresión y los trastornos del sueño en el paciente con EP puede ser explicada por la disfunción de CSC (complejo coeruleus/subceruleus) y sus aferencias serotoninérgicas provenientes del núcleo del rafe caudal.
- **Estadio 3 de Braak:** En este estadio se afectan la “pars compacta” de la sustancia nigra, que produce la aparición de los síntomas motores (SM) y signos de la EP, así la bradicinesia y temblor se pueden explicar por este hecho. Por otro lado se afecta la pars compacta del núcleo pedúnculo pontino y subnúcleo central de la amígdala, responsables del inicio y modulación de la marcha. Al mismo tiempo, se empiezan a formar dichos cuerpos en los núcleos magnocelular, septal medial, intersticial de la banda diagonal de Broca, colinérgico basal de Meynert e histaminérgico tuberomamilar, provocando trastornos de la memoria, demencia o alucinaciones por fármacos.
- **Estadio 4 de Braak:** En este estadio se afectan el núcleo intersticial de la estría terminalis, la cual forma un circuito con el núcleo accumbens, que participa en la recompensa, de modo que la afectación de este circuito causaría trastornos compulsivos, conductas de apuesta patológica o hipersexualidad. Por otra parte, se afecta también la amígdala y la corteza temporal anteromedial. hecho que podría contribuir a las alteraciones de la memoria, emociones y olfacción. Además, el daño al núcleo intralaminar se podría relacionar con los síntomas emocionales, cognitivos y autonómicos de la EP.

Los dos estadios finales se caracterizan por presentar un daño extenso y severo de la corteza.

- **Estadio 5 de Braak:** Afección de la corteza prefrontal y áreas de asociación sensorial terciarias. Los cuerpos de Lewy están aumentados en cantidad y se extienden a la corteza insular (el daño en esta zona probablemente explica la alteración del gusto), subgeniculada y cíngulo anterior. Estas áreas regulan funciones viscerosensoriales y visceromotoras (frecuencia cardíaca, presión arterial, respiración y motilidad gastrointestinal). Las neuronas piramidales neocorticales se afectan principalmente en las capas V y VI de las áreas de asociación secundarias y terciarias. Clínicamente estos cambios patológicos se correlacionan por cambios en el equilibrio con frecuentes caídas. Además, lesiones adicionales en las áreas temporales mediales, formación hipocámpica y amígdala empeoran y contribuyen al déficit cognitivo.
- **Estadio 6 de Braak:** En este estadio los cuerpos de Lewy se han extendido hasta las áreas primarias somatosensoriales, premotora y motora primaria. El daño en los sistemas autonómicos, límbicos y somatomotores determina el estado de demencia e inmovilización del paciente.

3. SÍNTOMAS MOTORES (SM).

La EP no afecta por igual a todos los pacientes, y la tasa de progresión y síntomas difieren entre los individuos. Los primeros síntomas suelen ser sutiles y se presentan gradualmente. A medida que progresan pueden comenzar a interferir en la vida diaria. [1, S.E. de Neurología, 2019; 3, Cabreira V, Massano J., 2019]

3.1. Temblor de reposo.

Se trata de un signo muy común de la EP, aunque el 30% de los pacientes no lo presenta. Tiene un comienzo unilateral, en una mano, posteriormente pasa a la pierna del mismo lado y luego a la otra mano. El lado de inicio de los síntomas será el más afectado durante la enfermedad, predominando en los dedos y acentuándose con algunos

factores como caminar, el estrés o emociones fuertes, la concentración o al sentirse observado. Con el sueño desaparece. Es más llamativo en manos y menos en piernas, pudiendo afectar también a la mandíbula, labios, cara, lengua o cabeza. [1, S.E. de Neurología, 2019]

3.2. Rigidez.

Consiste en una resistencia a la movilización pasiva, que afecta a la mayoría de los pacientes con EP, que dificulta el movimiento y produce dolor. Cursa con rigidez en “rueda dentada” acentuándose con el movimiento voluntario de la mano contralateral (signo de Froment). Además, ocasiona la típica postura de flexión del cuello, codos y rodillas y se detecta en carpo, codo y cuello, apareciendo de forma precoz en músculos axiales del tronco y cuello. [1, S.E. de Neurología, 2019]

3.3. Acinesia/bradicinesia.

Lentitud en los movimientos, constante y con dificultad para realizar movimientos finos como abrocharse botones. Conlleva pérdida de movimientos asociados, como el braceo al andar. Se acompaña de fatigabilidad de los movimientos repetidos, amimia, voz monótona, hipotonía, falta de entonación, escritura irregular, movimientos lentos e incompletos. Puede ser muy frustrante para el paciente. [1, S.E. de Neurología, 2019]

3.4. Pérdida de reflejos posturales/ inestabilidad postural.

Alteración de la postura y la marcha, siendo lenta, a pequeños pasos y arrastrando los pies. En la marcha se producen bloqueos bruscos durante la misma o dificultad para iniciar o frenar (efectos noradrenérgicos). Además, hay dificultad para mantener el equilibrio frente a pequeños obstáculos, dificultad para los giros y caídas muy frecuentes. [1, S.E. de Neurología, 2019]

4. SÍNTOMAS NO MOTORES (SNM).

Los SNM de la EP son frecuentes, pueden preceder el desarrollo de los SM y tener más impacto sobre la calidad de vida de los pacientes con EP que los propios motores. Estos comprenden: alteraciones sensoriales, cambios conductuales, trastornos de la conducta del sueño, disfunción autonómica y otros síntomas más difíciles de categorizar como la fatiga (*Tabla 1*).

En un estudio reciente, se registró al menos un SNM en casi el 100% de los pacientes y en otro, los SNM estuvieron presentes en el 100% de los pacientes que además presentaban SM. Es importante destacar que los SNM también se pueden encontrar en sujetos sin enfermedad de Párkinson como parte normal del proceso de envejecimiento. [4, S. Krishnan et al, 2011; 5, Pfeiffer RF. et al, 2015]

Los SNM pueden ser el debut de la enfermedad en hasta un 20% de los casos, pudiendo aparecer años o décadas antes de los SM. En estas circunstancias el diagnóstico tiende a retrasarse, derivando a los pacientes a diferentes especialidades y recibiendo un tratamiento inadecuado. Al igual que los SM, también presentan fluctuaciones, que se suelen correlacionar con las fluctuaciones motoras y aparecer en los periodos en “off” (*período que ocurre cuando el efecto de la medicación dopaminérgica todavía no ha comenzado, o ya ha finalizado, y el paciente presenta rigidez, bradicinesia o temblor en su máxima intensidad*) de la enfermedad. Aunque el reconocimiento de estos SNM ha mejorado en los últimos años, su diagnóstico sigue siendo tardío. [4, S. Krishnan et al, 2011; 5, Pfeiffer RF. et al, 2015]

ALTERACIONES SENSORIALES	CAMBIOS CONDUCTUALES	DISFUNCIÓN AUTONÓMICA	ALTERACIONES DEL SUEÑO	FATIGA
Pérdida del sentido del olfato >90% de pacientes (70% no son conscientes). [9, R.L. Doty et al, (1988)]	Podemos dividirlos en cambios psicoconductuales y cognitivos.	Pérdida de conciencia , cuya causa puede ser por ejemplo una hipotensión ortostática , presente en el 60% de los pacientes. Puede presentarse de múltiples formas: mareo, visión borrosa, lumbalgia o letargia. [7, S.S. O 'Sullivan et al, (2008)]; [8F. Baig et al, (2015)]	Muy frecuentes. Prevalencia del 90%.	Sensación de cansancio : síntoma más incapacitante y que impacta en su calidad de vida.
Síntomas visuales por adelgazamiento de los nervios de la retina o depósito de α -SN en células ganglionares y amacrinas. Destaca la diplopía.	Depresión : precede al diagnóstico en 2-10 años. Riesgo aumentado de discapacidad.	Disfunción gastrointestinal : disfagia, gastroparesia, sobrecrecimiento bacteriano en intestino delgado y disfunción del intestino grueso. [7, S.S. O 'Sullivan et al, (2008)]; [8F. Baig et al, (2015)]	Insomnio : fragmentación del sueño, relacionada con rigidez nocturna, bradicinesia, nicturia o efectos de la medicación.	
Dolor en el 53% de los pacientes: Musculoesquelético (el más frecuente), radicular o neuropático. [7, S.S. O 'Sullivan et al, (2008)]	Ansiedad en el 66% de los pacientes, en forma de TAG, ataque de pánico o fobia. [6, T. Witjas et al, (2002)]	Síntomas del tracto urinario inferior : presentes en el 25-50% de los pacientes. Lo más frecuente es encontrar hiperactividad del detrusor (polaquiuria, nicturia). [7, S.S. O 'Sullivan et al, (2008)]; [8F. Baig et al, (2015)]	Alteraciones del sueño REM con la presencia de movimientos continuos, somniloquia y sueños vívidos o pesadillas. Se ha visto en el 38% de los pacientes.	
	Demencia en el 80% de los pacientes que viven más de 20 años desde el diagnóstico.	Disfunción sexual (6%): más marcada en el hombre por disfunción eréctil o eyaculación precoz. [7, S.S. O 'Sullivan et al, (2008)]; [8F. Baig et al, (2015)]		
	Psicosis y alucinaciones (con predominio de alucinaciones visuales y delirios de perjuicio y persecución).	Hipersudoración (64%) . [7, S.S. O 'Sullivan et al, (2008)]; [8F. Baig et al, (2015)]		

Tabla 1. Tabla resumen de los SNM de la EP [1, S.E. de Neurología, 2019]

5. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.

Aunque el diagnóstico es básicamente clínico, este se apoya en una serie de pruebas complementarias.

5.1. TC/RMN craneal.

Es imprescindible y los resultados suelen estar dentro de la normalidad.

5.2. DaT-SCAN presináptico.

Es una técnica de neuroimagen funcional en la que se inyecta un radiofármaco, 123-ioflupano, que se une a las células que transportan DA en el cerebro, permitiendo así detectar la pérdida de neuronas dopaminérgicas en la zona del cuerpo estriado. La imagen que se observa suele evidenciar hipocaptación del radiotrazador en los ganglios basales en los sujetos afectados de EP, aunque también puede verse en pacientes con demencia (ayuda al diagnóstico diferencial entre demencia de cuerpos de Lewy y enfermedad de Alzheimer), mientras que la captación

sería normal en la mayoría de pacientes con otros parkinsonismos (Fig 2). Dicha imagen está estrechamente relacionada con la cantidad de células del SN post mortem, así como con la gravedad y duración de la enfermedad. Por lo que esta prueba no solo se considera como un marcador del progreso de la enfermedad, sino también como un marcador del riesgo de EP. [10, European Medicines Agency, 2010]; [1, S.E. de Neurología, 2019]

Podemos clasificar los hallazgos del DaT-SCAN, en este estudio se han dividido en 5 grados.

- Grado 0: captación normal y simétrica.
- Grado I: hipocaptación unilateral.
- Grado II: hipocaptación bilateral.
- Grado III: hipocaptación bilateral y asimétrica.
- Grado IV: ausencia de captación.

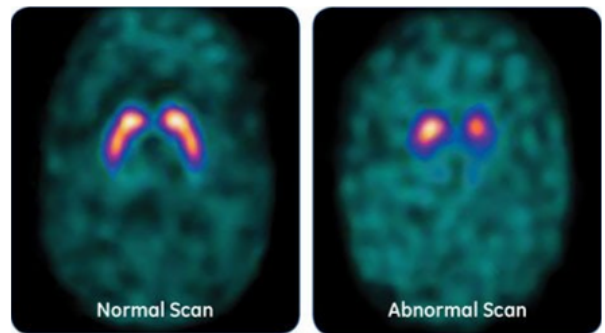


Fig 2. A la izquierda podemos observar un DaT-SCAN con captación normal (persona sana). Mientras que a la derecha tenemos un DaT-SCAN con hipocaptación grado 3 (paciente con EP). [24, Gilbert, R. 2019, Enero]

5.3 MIBG-Cardiaco.

La gammagrafía con ^{123}I -metayodobencilguanidina (MIBG) se emplea fundamentalmente para obtener información de tejidos ricos en inervación simpática. Especialmente y dentro de las aplicaciones neurológicas, los trastornos del movimiento incluyendo la EP y las patologías neurodegenerativas relacionadas, constituyen un grupo de enfermedades de difícil diagnóstico, y esta técnica proporciona información clínica importante sobre ellas. La gammagrafía miocárdica de inervación con ^{123}I -MIBG refleja la captación noradrenérgica neuronal específica, clasificada en normal o patológica y es un marcador funcional de la integridad y distribución de las terminaciones presinápticas postganglionares. [11, Jiménez-Hoyuela García JM., 2011]

5.4. Ecografía de la sustancia negra mesencefálica.

Se aprecia hiperecogenicidad en el 75-96% de los pacientes con EP. [1, S.E. de Neurología 2019]

5.5. Biomarcadores genéticos.

El diagnóstico de la EP se ha vuelto más complejo tras el descubrimiento de los genes mendelianos que causan formas monogénicas de la enfermedad como mutaciones autosómicas dominantes en SNCA, LRRK2 o genes VPS35 y parkinson autosómico recesivo o mutaciones PINK1. Estos suponen un 3-10% de casos de EP vistos en la práctica clínica. Además, varios genes han sido identificados como un riesgo mayor de la forma esporádica de la enfermedad. Se ha encontrado que la mutación heterocigota en el gen glucocerebrosidasa se asocia a riesgo de EP con un RR de 5,4. [12, Mahlknecht P, et al, 2015]

5.6. Biomarcadores moleculares.

Se han investigado los parámetros relacionados con la α -SN del LCR de los pacientes con EP. [12, Mahlknecht P, et al, 2015]

5.7. Biomarcadores de tejidos.

Estudios recientes han proporcionado evidencia de la relación entre la sinucleína en el SN utilizando biopsias en sacabocados de la piel de las glándulas salivales y colónicas; hallando depósitos de α -SN en mucosa y submucosa colónica en la EP. [12, Mahlkecht P, et al, 2015]

6. TRATAMIENTO. ALGORITMO TERAPÉUTICO.

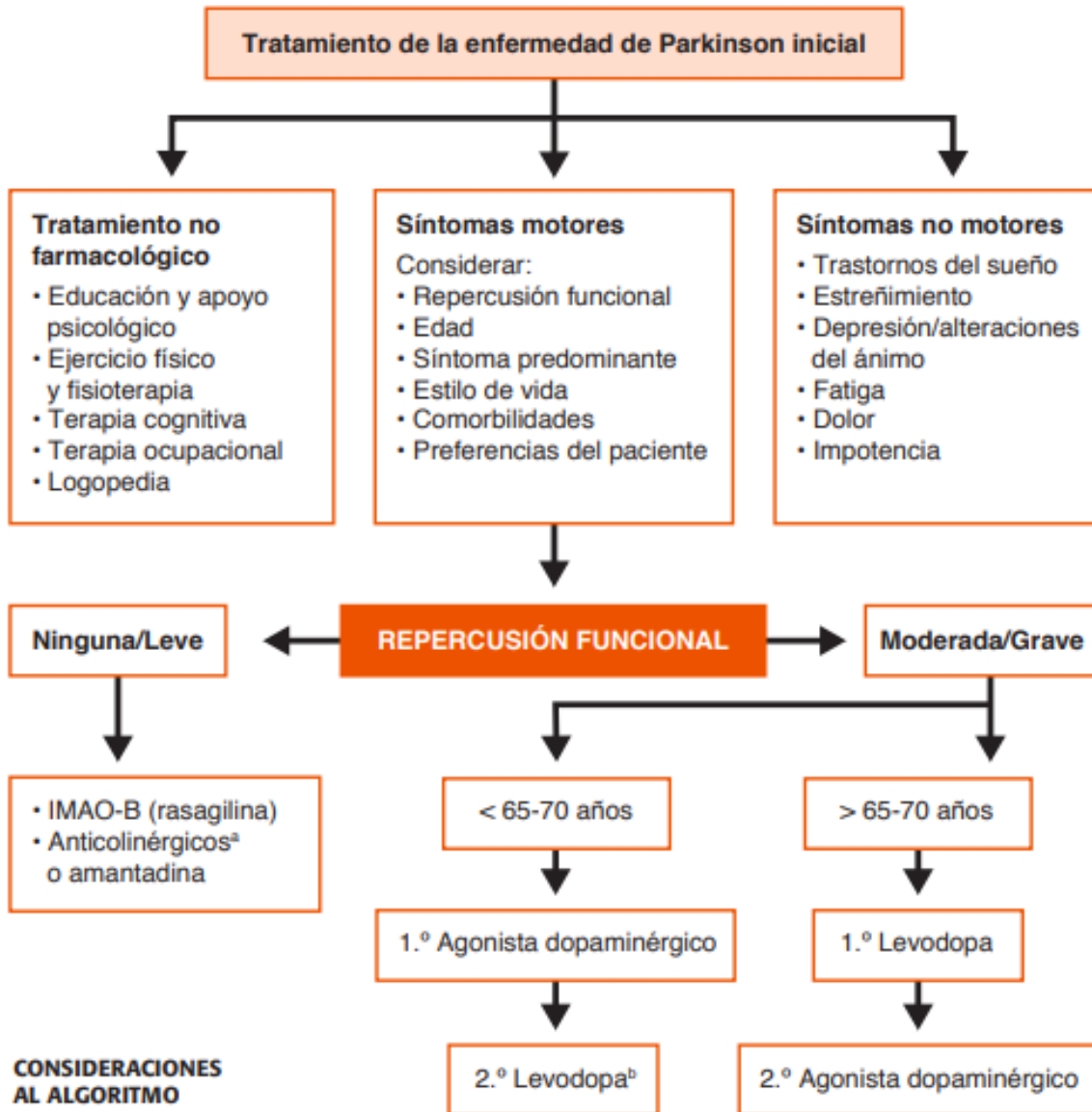
La EP no tiene cura, pero existen algunos tratamientos (farmacológicos, no farmacológicos y quirúrgicos) que pueden ayudar a controlar los síntomas.

El primer paso en el manejo inicial de la EP consiste en un **tratamiento no farmacológico** (fig. 3). Se recomienda, desde el principio del cuadro, ciertos cambios en el estilo de vida del paciente como hacer ejercicio o dieta (pobre en proteínas, rica en fibras...). [1, S.E. de Neurología, 2019]

Cuando la enfermedad le supone al paciente una repercusión funcional leve o ninguna, se inicia tratamiento farmacológico de forma individualizada, según los síntomas y signos que presente el paciente (fig. 3), con: **Inhibidores de la monoamino oxidasa tipo B** (IMAO B) (*selegilina, rasagilina y safinamida*), útiles en fases precoces gracias al efecto de enlentecimiento de la neurodegeneración. Ayudan a evitar la disolución de la DA en la glía, ya que inhiben la enzima monoamino oxidasa tipo B (MAO-B); **Anticolinérgicos** (*benzatropina, trihexifenidilo*), eficaces para el temblor, aunque actualmente están en desuso. Solo se utilizan para el Parkinson iatrogénico; o **Amantadina** (*antagonista de receptores de NMDA*), que puede pautarse en monoterapia para alivio sintomático a corto plazo de la EP leve y en etapas tempranas. Por otro lado, puede administrarse junto con la carbidopa-levodopa durante las etapas finales de la enfermedad con el fin de controlar la discinesia inducida por el tratamiento con carbidopa-levodopa. [13, Reich SG, Savitt JM. 2019; 1, S.E. de Neurología, 2019]

Cuando la repercusión funcional se eleva a un grado moderado o severo, en menores de 65-70 años se recomiendan **agonistas dopaminérgicos** (*pramipexol, ropinirol, rotigotina, apomorfina*), los cuales imitan los efectos de la DA a nivel del receptor dopaminérgico en el cerebro. Presentan menor eficacia y aumentan el riesgo de complicaciones neuropsiquiátricas, sin embargo, disminuyen el riesgo de complicaciones motoras tardías. Su uso precoz retrasa la necesidad de levodopa (L-DOPA), posponiendo así la aparición de discinesias inducidas por su uso prolongado. Además, también pueden darse en combinación con la L-DOPA, pues producen un efecto ahorrador de la misma, reduciendo la necesidad de dosis más altas o frecuentes y por consiguiente disminuyendo los efectos secundarios inducidos por esta. Por otro lado, en este rango de edad, también se recomienda la **levodopa (L-DOPA)**, considerándose el medicamento más eficaz para esta enfermedad, ya que se trata de un precursor de la DA que alivia los síntomas, mejora la incapacidad y reduce el riesgo de muerte. Como la L-DOPA se metaboliza a DA ampliamente a nivel periférico, sólo una pequeña parte de la dosis administrada alcanza el sistema nervioso central. Debido a esto es habitual su administración conjunta con inhibidores de las enzimas metabolizadoras como la DOPA-descarboxilasa (DDC). De esta forma, puede utilizarse una dosis menor de L-DOPA, disminuyendo así la incidencia de las reacciones adversas. Sin embargo, este tratamiento tiene como inconveniente que a medida que pasa el tiempo va perdiendo eficacia y pueden aparecer complicaciones motoras (discinesias), debido a la estimulación pulsátil de los receptores de DA. [13, Reich SG, Savitt JM. 2019; 1, S.E. de Neurología, 2019](fig. 3)

Cuando la repercusión funcional se produce en mayores de 65-70 años, se recomienda empezar por L-DOPA, y continuar con agonistas dopaminérgicos; al contrario que en el anterior grupo. [1, S.E. de Neurología, 2019](fig. 3)



^aTremor predominante y joven.

^bEn pacientes jóvenes se debe intentar no superar la dosis de 400-600 mg/día por el mayor riesgo de discinesias (Estudio STRIDE-PD, ELLDOPA).

IMAO-B: inhibidores de la monoaminoxidasa B.

Fig 3. Esquema del algoritmo terapéutico en EP en función de la repercusión funcional y la edad de los pacientes. [1, S.E. de Neurología, 2019]

En la EP avanzada, con buena respuesta a L-DOPA y que no es controlable con tratamiento farmacológico, se usan terapias de segunda línea, en menores de 70 años, sin deterioro cognitivo, se recomienda el uso de **duodopa** (*combinación de carbidopa y levodopa*), en **infusión enteral continua**, la cual se administra en casos avanzados, para aliviar las complicaciones o periodos *on-off*, a través de una sonda de alimentación en forma de gel directamente al intestino delgado; **bomba de infusión de apomorfina subcutánea o la estimulación cerebral profunda del núcleo subtalámico**, donde se utiliza un dispositivo médico implantado mediante cirugía, similar a un marcapasos cardíaco, para suministrar estimulación eléctrica a algunas áreas del cerebro específicamente definidas (tálamo, pálido y núcleo subtalámico de Luys). La estimulación de estas áreas obstruye las señales que causan los SM incapacitantes de la EP, teniendo como resultado que los pacientes logren un mayor control sobre los movimientos de su cuerpo, pero no en los SNM y el número de caídas. Dicha estimulación eléctrica se puede ajustar de forma no invasiva para maximizar los beneficios de la terapia. Esta terapia está indicada en pacientes con discinesias importantes en periodos “on” o que responden mal a la medicación (*fig.4*). [15, Medtronic. Tratamiento para la enfermedad de Parkinson con terapia DBS; 13, Reich SG, Savitt JM. 2019; 1, S.E. de Neurología, 2019]

También existen otros tratamientos farmacológicos menos usados como: **betabloqueantes** (*propranolol*), los cuales pueden ser útiles para tratar el temblor de acción; **inhibidores de catecol-o-metiltransferasa** (*entacapona y opicapona*), que prolongan moderadamente el efecto del tratamiento con levodopa, dado que bloquean la enzima catecol-o-metiltransferasa, encargada de la degradación de la DA central; y **nabilona** (*análogo sintético del tetrahidrocannabinol*), la cual se encuentra en estudio como posible tratamiento para los SNM. [13, Reich SG, Savitt JM. 2019; 14, Peball M, et al, 2020]

En menores de 70 años, sin deterioro cognitivo, discinesias como síntoma predominante o temblor refractario, se utiliza la **estimulación cerebral profunda** del núcleo subtalámico. Por último, a cualquier edad, con deterioro cognitivo leve o moderado se recomienda duodopa en infusión enteral continua o la bomba de infusión de apomorfina subcutánea. [1, S.E. de Neurología, 2019](*fig.4*)

En fluctuaciones motoras incontrolables médicamente, fases tempranas del Parkinson juvenil y falta de eficacia del tratamiento, está indicado el tratamiento quirúrgico de la EP, Este incluye **tratamientos ablativos**: la talamotomía, la palidotomía, la subtalamotomía y la sonografía de alta intensidad. [1, S.E. de Neurología (2019)]; **estimulación cerebral profunda del núcleo subtalámico** o la técnica **HIFU**, que consiste en aplicar un haz de ultrasonido de alta frecuencia en la piel de la zona afectada para remodelar el tejido. Se realiza mediante ablación térmica. Los ultrasonidos de alta intensidad HIFU para el tratamiento de pacientes con temblor esencial, rigidez y torpeza que aparecen en la EP, de forma inmediata mejoran con una sola sesión. Se trata de un procedimiento no invasivo, que no necesita ingreso previo y donde el paciente recibe el alta 24 horas después. Pueden aparecer efectos secundarios leves, que se resuelven en pocas semanas. [26, Bruno F. et al, 2020]

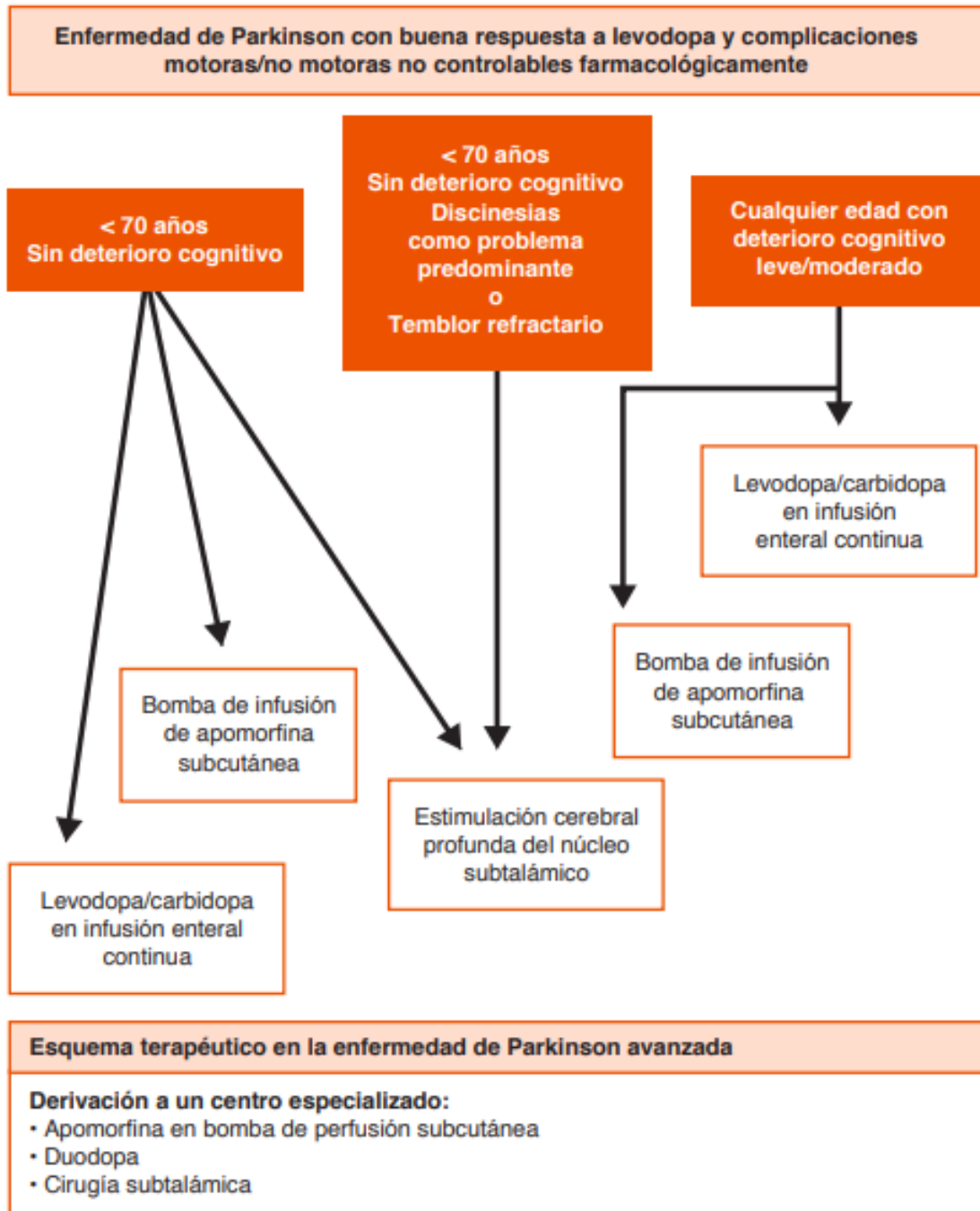


Fig 4. Esquema del algoritmo terapéutico en EP avanzada, terapias de segunda línea. [1, S.E. de Neurología, 2019]

7. PARKINSONISMOS.

Los parkinsonismos son cuadros clínicos con síntomas similares a los de la EP, a los que con frecuencia se asocian otros síntomas o signos. Se caracterizan porque en la mayoría de casos tienen mala respuesta a L-DOPA.

7.1. Parkinsonismo farmacológico.

Aparece como consecuencia del uso de ciertos medicamentos tales como los neurolépticos (fenotiazinas, butirofenonas, fenilbutilpiperidinas, etc), los bloqueantes de los canales de calcio (flunarizina, cinarizina, diltiazem), antiépilépticos (fenitoína, valproato sódico), antiarrítmicos (amiodarona), hipotensores (captopril),

tranquilizantes (lorazepam, diazepam, buspirona) y otros (cimetidina, sales de litio, buformina). [1, S.E. de Neurología, 2019]

Es la causa más frecuente de parkinsonismo, especialmente en pacientes ancianos. A diferencia de la EP suele ser reversible cuando se suspende el fármaco responsable. En caso de no resolución de la clínica después de 6 meses de la retirada del fármaco, nos deberíamos plantear que el paciente presentara una EP latente que se ha precipitado por la administración del mismo. [1, S.E. de Neurología, 2019]

Su diagnóstico resulta fácil o sencillo cuando existe una relación temporal directa entre el inicio y el cese de la medicación y los síntomas. Sin embargo, muchas veces es difícil establecer dicha relación temporal por lo que se pueden usar las características de los síntomas para diferenciar entre EP y parkinsonismo farmacológico, así como el DaT-SCAN, que sería normal en un parkinsonismo farmacológico. [1, S.E. de Neurología, 2019]

7.2. Metabólicos.

7.2.1. Hipotiroidismo.

La tiroperoxidasa, una enzima de la glándula tiroides, aparece elevada en la sangre de los enfermos de Parkinson, lo que la convierte en un marcador. [1, S.E. de Neurología, 2019]

7.2.2. Hidrocefalia.

La hidrocefalia normotensiva idiopática, es a menudo, incorrectamente diagnosticada como EP u otro trastorno neurológico relacionado con el envejecimiento, siendo más frecuente en individuos mayores de 60 años. [16, Smith CE., 2018]

7.2.3. Síndrome hepatocerebral.

La degeneración hepatolenticular no wilsoniana (parkinsonismo asociado con cirrosis hepática) es una encefalopatía crónica que manifiesta un espectro clínico motor extrapiramidal debido a la disfunción de los ganglios de la base en el contexto de enfermedad hepática severa. Existe evidencia de que los depósitos de manganeso en los ganglios basales sinérgicamente con el amonio interfieren en la modulación GABAérgica sobre los sistemas dopaminérgicos y glutamatergicos, lo que conlleva a un estado de neurodegeneración aparentemente irreversible, fisiopatológica y clínicamente distinta a la EP. [17, Rebolledo-García D, Espay A, Espinoza GA, et al., 2015]

7.3. Parkinsonismo por tóxicos.

Se cree que varias exposiciones ocupacionales a diferentes sustancias pueden aumentar el riesgo de desarrollar la EP. Destaca la exposición a pesticidas como uno de los factores de riesgo más conocidos para su desarrollo. [18, Iknurov Mollov, A. et al, 2021]

Sin embargo, el papel de la exposición a pesticidas y herbicidas como factor de riesgo en el desarrollo de EP es controvertido, pues algunos estudios señalan el aumento de riesgo de padecimiento con la exposición ocupacional, mientras que otros estudios no encuentran asociación entre ellos. [18, Iknurov Mollov, A. et al, 2021]

Además, se cree que la exposición no es suficiente para causar EP, sino que puede ser necesaria la presencia de otros factores como la susceptibilidad genética (los polimorfismos genéticos implicados en la captación, distribución y metabolismo de los xenobióticos, pueden actuar como otro factor de susceptibilidad). [18, Iknurov Mollov, A. et al, 2021]

7.4. Temblor esencial benigno.

Es el temblor más frecuente. Se trata de una entidad benigna, sin embargo, hasta el 9-25% de los pacientes presentan incapacidad para realizar actividades de tipo manual. Tiene herencia autosómica dominante, por lo que el 50-60% de los casos tienen historia familiar de temblor esencial. Suele iniciarse entre los 40-55 años y predomina en el sexo masculino. [1, S.E. de Neurología, 2019]

En cuanto a la clínica, suele ser un temblor de acción, postural, al agarrar algo y de reposo (solo en un 10%). Por tanto, interfiere en actividades como: comer, asearse, vestirse... Se localiza preferentemente en las manos (suele ser asincrónico), pudiendo afectar también a la cabeza, lengua, mandíbula y laringe. Sin embargo, no aumenta durante la marcha. Tampoco, se observa acinesia o rigidez. [1, S.E. de Neurología, 2019]

Por último, se prefiere no tratarlo hasta que no sea incapacitante. Como tratamientos están: los betabloqueantes, la primidona y las benzodiazepinas. En caso de que no exista respuesta al tratamiento médica se puede optar por la cirugía, realizando una talamotomía estereotáxica. [1, S.E. de Neurología, 2019]

7.5. Traumatismos craneoencefálicos.

En algunos estudios se ha observado que los traumatismos craneoencefálicos con pérdida de consciencia se asocian con la acumulación de cuerpos de Lewy, la progresión de características parkinsonianas y el mayor riesgo de desarrollar EP. Por tanto, los traumatismos craneoencefálicos con pérdida de consciencia durante los primeros años de vida no son inocuos y parecen estar asociados al posterior desarrollo de enfermedades neurodegenerativas. [25, Crane, P. K., et al, 2016]

7.6. Parkinsonismo vascular.

Las alteraciones vasculares en pacientes con hipertensión, ateromatosis, dislipemia, diabetes mellitus, consumo de tabaco, obesidad y/o antecedentes personales de accidentes cerebrovasculares, pueden provocar parkinsonismo debido al compromiso del flujo sanguíneo hacia el cerebro (concretamente en las zonas de los ganglios basales). [1, S.E. de Neurología, 2019]

8. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL CON PARKINSONISMOS ATÍPICOS.

Existe una variedad de síndromes que a menudo se superponen tanto clínica como neuropatológicamente a la EP (Tabla 2). Todos ellos son enfermedades neurodegenerativas. Según la proteína que se acumule en el sistema nervioso central distinguimos entre alfasinucleinopatías (EP, atrofia multisistémica y demencia de cuerpos de Lewy) y taupatías (enfermedad de Alzheimer, parálisis supranuclear progresiva y degeneración córtico-basal). [1, S.E. de Neurología, 2019]

	ATROFIA MULTISISTÉMICA	DEMENCIA CON CUERPOS DE LEWY	PARÁLISIS SUPRANUCLEAR PROGRESIVA	DEGENERACIÓN CORTICOBASAL
CLÍNICA	<p>Aparición precoz de incontinencia urinaria o disfunción eréctil.</p> <p>Hipotensión ortostática en el primer año de inicio.</p> <p>Ataxia cerebelosa.</p> <p>Amiotrofia con signos piramidales.</p> <p>Escasa respuesta a L-DOPA.</p>	<p>Parkinsonismo cinético rígido, con poco temblor.</p> <p>Alteración de la atención, funciones ejecutivas y habilidades visuo-constructivas.</p> <p>Síntomas psicóticos.</p> <p>Intolerancia a neurolépticos.</p> <p>Fluctuación clínica importante.</p>	<p>Síndrome acinético generalizado simétrico.</p> <p>Trastornos de la marcha con aumento de la base de sustentación.</p> <p>Caídas frecuentes hacia atrás.</p> <p>Oftalmoplejía supranuclear.</p> <p>Rigidez en miembros y distonía axial o blefarospasmo.</p> <p>Temblor ausente.</p>	<p>Mano torpe "alienígena" (apraxia, distonía, acinesia e hipoestesia).</p> <p>Parkinsonismo unilateral o muy asimétrico.</p> <p>Predominio rigidez.</p> <p>Depresión, apatía.</p> <p>Disartria o disfagia.</p>
TRATAMIENTO	<p>Agentes dopaminérgicos en primeras etapas.</p> <p>Tratamiento sintomático de la hipotensión.</p>	<p>Inhibidores de la acetilcolinesterasa.</p>	<p>Dopaminérgico, con escasos resultados.</p>	

Tabla 2. Tabla resumen de la clínica y tratamiento de los parkinsonismos atípicos. [1, S.E. de Neurología, 2019]

9. NIVELES DE 5-HT EN LAS PLAQUETAS Y SU RELACIÓN CON LA EP.

9.1. Plaquetas y gránulos plaquetarios.

Las plaquetas son fragmentos celulares de pequeño tamaño (2-3 μm) y anucleadas derivadas de los megacariocitos de la médula ósea, cuya vida media es de entre unos 8-12 días. Tienen un papel fundamental en la hemostasia, iniciando la formación de trombos, además de constituir una fuente natural de factores de crecimiento como el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF, platelet derived growth factor) o el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β , transforming growth factor). [19, Figueroa A., 2018; 20, Medina C., 2019; Montenegro P. et al., 2022; 27, Rabey JM, et al, 1993; 28, Aminoff MJ, 1978]

Poseen fundamentalmente tres tipos de gránulos que primero se forman en los megacariocitos y luego maduran en las plaquetas circulantes: gránulos α , gránulos densos y lisosomas. Los más abundantes son los gránulos α , que poseen una gran variedad de proteínas de membrana y cargas solubles, que se liberan en respuesta a diferentes estímulos mediante proteínas de la familia SNARE (*Soluble N-ethylmaleimide sensitive factor-Attachment protein*

receptor). Los menos abundantes son los gránulos densos (aproximadamente 3-8 por plaqueta), que contienen altas concentraciones de cationes, polifosfatos, nucleótidos de adenina y aminas bioactivas como 5-HT e histamina, y que desempeñan un papel crítico en la hemostasia y la trombosis. Estos gránulos permanecerán almacenados en las plaquetas circulantes hasta que se produzca la activación plaquetaria, lo que desencadenará la exocitosis de sus contenidos al intersticio. [27, Rabey JM, et al, 1993; 28, Aminoff MJ, 1978]

Los mecanismos de captación, acumulación y liberación de compuestos solubles en los gránulos de secreción de plaquetas son similares a los observados en cultivos neuroendocrinos, por ejemplo, en las células cromafines o en las neuronas dopaminérgicas. En este sentido, es el transportador vesicular de monoaminas (VMAT) el que se encarga de transportar las aminas biógenas desde el citosol hacia el interior de los gránulos de secreción. Este sistema de captación se ayuda de un gradiente protónico que se genera gracias a la acción de la ATPasa vesicular de protones, la V-ATPasa. Tanto el VMAT como la V-ATPasa no solo se encuentran en las células enterocromafines o en las neuronas (VMAT1 y VMAT2), sino que también se ha encontrado en plaquetas (VMAT2), siendo este el responsable de la acumulación de 5-HT en las mismas. [19, Figueroa A., 2018; 20, Medina C., 2019; Montenegro P. et al., 2022; 27, Rabey JM, et al, 1993; 28, Aminoff MJ, 1978]

9.2. Relación entre plaquetas y diagnóstico precoz de EP

La biosíntesis de DA en neuronas dopaminérgicas comienza con la hidroxilación de los aminoácidos L-tirosina a L-DOPA mediante la enzima tirosina hidroxilasa (TH) y posterior descarboxilación de la L-DOPA a DA mediante la enzima DDC. Tras ello, la DA se introduciría en los gránulos de secreción gracias a la intervención de tres transportadores vesiculares: el VMAT, ya mencionado; la ATPasa de protones vesicular (V-ATPasa), y el transportador vesicular de nucleótidos (VNUT). Estos tres sistemas son comunes a otras vesículas de secreción de células periféricas tales como mastocitos y plaquetas, que almacenan histamina y 5-HT, respectivamente. Estos mecanismos de captación pueden verse afectados por diversos factores genéticos y ambientales, alterando la acumulación de DA en los gránulos y aumentando su concentración citosólica. [29, Tong Q, et al, 2015]

La neurodegeneración causada por la toxicidad de la DA y sus principales metabolitos, el DOPAC y DOPAL, constituye una de las hipótesis que trata de explicar la génesis de la EP, al encontrarse dichas sustancias libres en el citosol y no en el interior de los gránulos de secreción de las neuronas dopaminérgicas nigroestriatales (*Fig 5*). En este aspecto, se ha observado que tanto los gránulos de estas neuronas como los de las plaquetas comparten similares mecanismos de acumulación de catecolaminas e indoles (DA y 5-HT, respectivamente) (*Fig 6*). Teniendo esto en cuenta y ante la imposibilidad de emplear neuronas humanas, se propone el uso de plaquetas humanas de sangre periférica como modelo neurológico y posible método diagnóstico de la EP. Concretamente se está utilizando como marcador la concentración de 5-HT, y su capacidad de captación y acumulación en los gránulos de las mismas, ya que se sospecha que en la EP, debido a la neurodegeneración, hay una disminución importante de 5-HT, lo que no sucedería en sujetos sanos. Así, esto podría suponer una buena correlación de cara a la posibilidad de diagnosticar muy precozmente la EP, mucho antes de la aparición de las manifestaciones clínicas. [19, Figueroa A., 2018; 20, Medina C., 2019; Montenegro P. et al., 2022; 27, Rabey JM, et al, 1993; 28, Aminoff MJ, 1978; 29, Tong Q, et al, 2015]

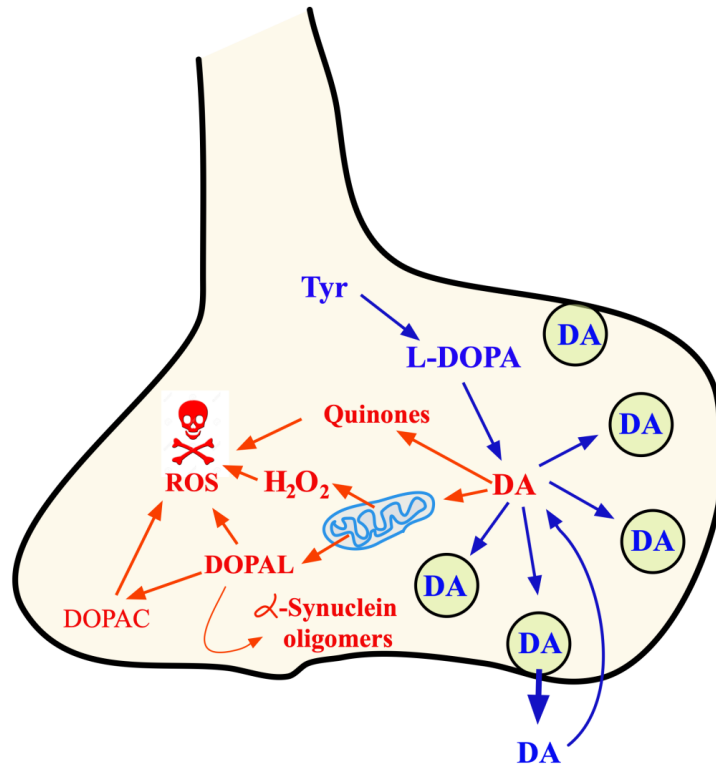


Fig 5. Esquema sobre el comportamiento de la DA en las neuronas dopaminérgicas. En condiciones de reposo, existe una fuga pasiva DA, desde las VS hacia el citosol, la cual es responsable de la mayor parte de la pérdida irreversible de DA de las neuronas. Dicha pérdida se equilibra con la biosíntesis de catecolaminas a partir de la acción de la L-aminoácido aromático descarboxilasa sobre la DOPA, producida a partir de la tirosina por la tirosina hidroxilasa. [23, Goldstein, D. S., et al, 2013]. La salida de DA al citosol es seguida de una desaminación enzimática catabolizada por la monoamino oxidasa (MAO). La acción de la MAO sobre la DA produce un catecolaldehído, el DOPAL. El DOPAL se desintoxica principalmente por la aldehído deshidrogenasa (ALDH), para formar el ácido 3,4-dihidroxiifenilacético (DOPAC). Tanto DA como DOPAL (y, al menos teóricamente, DOPAC) se autooxidan espontáneamente a quinonas, lo que aumenta la generación de especies reactivas de oxígenos, lo que da como resultado la peroxidación lipídica. Además, DOPAL se entrecruza con proteínas, aumentando la oligomerización de α -SN. [Figura elaborada y cedida por el Dr. Ricardo Borges]

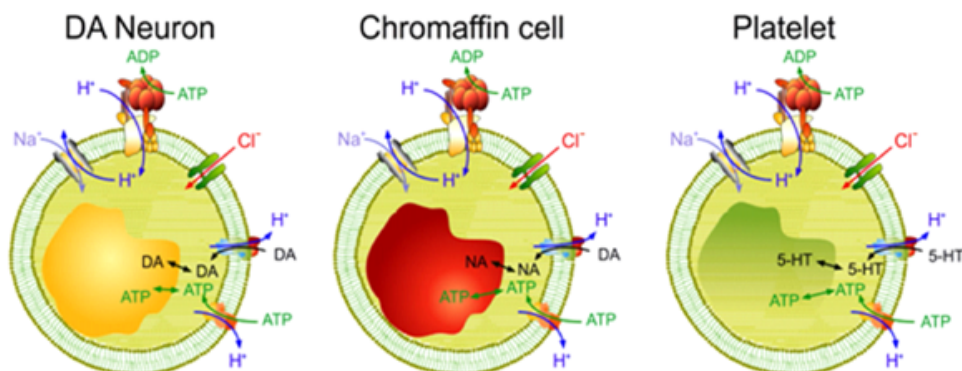


Fig 6. Representación gráfica de los mecanismos de acumulación de aminas biógenas en VS comunes en diferentes tipos de células (neuronas, células cromafines, plaquetas). [Figura elaborada y cedida por el Dr. Ricardo Borges]

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Anteriormente, se ha comentado la existencia de numerosos estudios que demuestran la presencia de síntomas no motores (SNM) en pacientes diagnosticados de enfermedad de Parkinson (EP), incluso años antes de la aparición de los síntomas motores (SM).

De igual forma, y según la teoría aminérgica del origen de dicha enfermedad, la descompartimentalización de la dopamina (DA) a nivel de las vesículas secretoras (VS) en las neuronas dopaminérgicas estaría iniciando una neurodegeneración progresiva previa a la manifestación clínica de la EP. Dicha descompartimentalización podría manifestarse en otros tipos celulares con mecanismos de captación y acumulación de aminas biógenas similares como las plaquetas con la serotonina (5-HT).

El potencial uso de la presencia de SNM y los resultados del “test de 5-HT” en plaquetas, supondrán un avance claro en el diagnóstico precoz de EP.

En base a esta hipótesis, los objetivos de nuestro TFG son los siguientes:

- Correlacionar los resultados del “test de 5-HT” en plaquetas con la presencia o no de SNM en sujetos con EP, otros parkinsonismos y clínicamente sanos.
- Correlacionar los resultados del cuestionario de SNM, el DaT-SCAN y el “test de 5-HT” en plaquetas.
- Considerar el “test de 5-HT” en plaquetas y el cuestionario de SNM como un método de apoyo para el diagnóstico clínico y precoz de la EP.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. SELECCIÓN Y OBTENCIÓN DE LA MUESTRA

La muestra de nuestro estudio se obtuvo de un conjunto de pacientes y sus acompañantes (en algunos casos familiares consanguíneos) voluntarios, que acuden para seguimiento clínico a la consulta monográfica de trastornos del movimiento del Hospital Universitario de Canarias (HUC). Se decidió que en el presente trabajo sólo se incluirían sujetos mayores de 18 años, capaces de decidir y dar el consentimiento para participar en este estudio de forma voluntaria, con o sin antecedentes personales y/o antecedentes familiares de EP u otros parkinsonismos. Por tanto, los sujetos se clasificaron en tres grupos: sujetos clínicamente sanos (controles), pacientes con EP (caso EP) y pacientes con algún tipo de parkinsonismo (casos Parkinsonismo; farmacológico, vascular, parkinson atípico, etc). Y asimismo, que formaran parte o quisieran hacerlo del estudio de Enfermedad de Parkinson y 5-HT en plaquetas que se lleva a cabo conjuntamente con el Servicio de Neurología del HUC y el Departamento de Farmacología de la Universidad de La Laguna, [22, Montenegro, et al, 2022].

Se seleccionaron en la base de dicho estudio los sujetos reclutados desde febrero de 2018 hasta noviembre de 2021, que cumplieran las anteriores características. De ellos, fueron elegidos 73 sujetos, de los cuales se buscaron las fichas clínicas que se les había realizado en el momento en que accedieron a participar en el estudio por primera vez, para así poder ser convocados. Tras contactar con todos los participantes seleccionados, para saber si deseaban participar en esta nueva parte del estudio, se tuvieron que descartar 29 pacientes por diversos motivos. Por lo que finalmente, nuestra población de estudio consta de 44 participantes (n=44; 18 controles, 21 EP y 5 Parkinsonismos).

A estos 44 participantes se les citó por las tardes en las consultas de Neurología del HUC de forma presencial o como cita telefónica, dependiendo de la situación clínica y/o personal del paciente, para realizarles el cuestionario de SNM de EP y la ficha clínica.

2. FICHA CLÍNICA Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

Se decidió que a todo sujeto que realizara el cuestionario de SNM se le revisarían y completarían los datos, en caso de ser necesario, de la ficha clínica previamente cumplimentada en su primera participación en el estudio de nuestro laboratorio [22, Montenegro, et al, 2022]. Además, se solicitaría un consentimiento informado por escrito. (*Anexo 1*)

En la ficha clínica se recogen: datos personales (últimas 3 cifras y la letra del DNI español, para la identificación del cuestionario de SNM y “test de 5-HT” en plaquetas, pero manteniendo el anonimato de los participantes; fecha de nacimiento, edad, sexo, número de teléfono y/o email), antecedentes clínicos (**enfermedades conocidas** (hematológicas, tiroides, digestivas, contacto con tóxicos, articulares, celiaquía, etc.), **medicamentos y fármacos que toma actualmente** (excepto anticonceptivos), **antecedentes familiares** (EP, epilepsia, demencia, celiaquía, tiroides, hipertensión, etc.) y **síntomas premotores** (estreñimiento, problemas de olfato, depresión, sueño, etc.)) y un apartado en el que se debe marcar si el participante desea ser contactado con los resultados obtenidos en el estudio.

3. CUESTIONARIO DE SÍNTOMAS NO MOTORES

En el presente trabajo se le realizó a los pacientes un cuestionario sobre síntomas no motores (SNM) que se han relacionado con EP. Para realizarlo se tomó como base el cuestionario de síntomas del Estudio Coppadis [30, COPPADIS-2015 (Cohort of Patients with Parkinson's Disease in Spain, 2015)], incluyendo las 30 preguntas de este cuestionario y 1 pregunta extra en la que se indagaba sobre las alteraciones durante el sueño REM: pesadillas/sueños muy vívidos, somnolencia y movimientos excesivos durante el sueño. (*Anexo 3*)

Cada ítem está relacionado con un síntoma no motor de EP en concreto y se pregunta sobre la frecuencia y la gravedad de dicho síntoma, en caso de que el paciente afirme que lo presenta o lo ha presentado en el pasado. La frecuencia se cuantificó del 0-4, siendo 0=nunca, 1=raramente (<1 vez/semana), 2=a menudo (1 vez/semana), 3=frecuente (varias veces/semana) y 4=muy frecuente (a diario, persistente). Mientras que la gravedad se valora del 0-3, siendo 0=no tengo este síntoma, 1=leve (dura muy poco y puede hacer actividades básicas, instrumentales y avanzadas), 2=moderado (dura menos de 3h e interfiere en sus actividades avanzadas, es decir, presenta dificultad pero consigue realizarlas), 3=grave (dura bastantes horas en el día (>3h) y le impide hacer actividades instrumentales y avanzadas).

4. DATOS INFORMATIVOS DE LOS CUESTIONARIOS

Una vez que se recogieron todos los datos de los cuestionarios y las fichas clínicas de los voluntarios que accedieron a participar en esta parte del estudio, se elaboró una base de datos en la plataforma Excel para facilitar el posterior análisis y representación de dichos datos.

En este fichero se incluyeron datos como: edad, sexo, caso/control, antecedentes personales y familiares relevantes, tratamiento domiciliario habitual, hábitos tóxicos y contacto con tóxicos, DaT-SCAN, MIBG cardiaco y resultado del “test de 5-HT” en plaquetas. Así como todos los SNM (con la frecuencia y gravedad) por los que se preguntaron.

5. TEST DE SEROTONINA EN PLAQUETAS

A todos los voluntarios ya se les había tomado dos muestras de sangre de 9 mL por punción venosa para la obtención de plaquetas y su posterior análisis mediante el “test de 5-HT”. [22, Montenegro, et al, 2022]

Junto a la ficha clínica y el consentimiento informado ya mencionados (*Anexo 1*), a todos los sujetos se les ofreció una hoja informativa sobre la participación en el proyecto (*Anexo 2*).

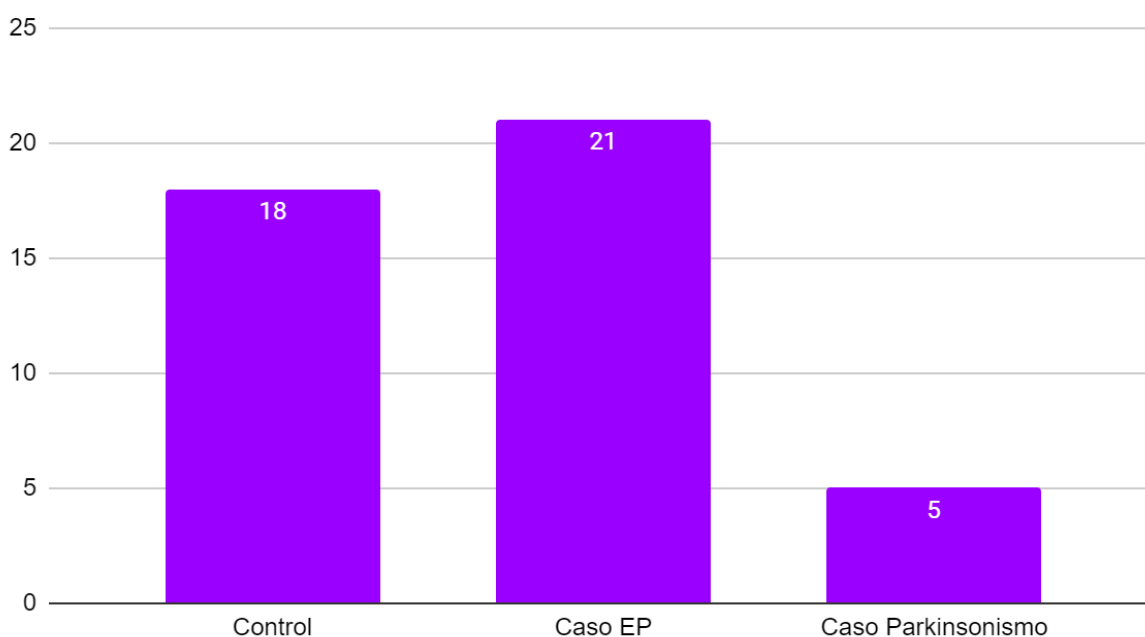
Una vez que se obtenían los resultados del test de serotonina, estos se pasaban a una base de datos de la plataforma Excel, para poder hacer posteriormente las comparaciones entre los resultados del test en plaquetas y los datos del cuestionario de SNM.

Para la correlación con dicho test se incluye la base de datos ampliada de voluntarios donde participan conjuntamente el HUC, en Hospital Universitario de Nuestra Señora de la Candelaria (HUNSC), la Asociación del Parkinson de Tenerife, la Clínica Neurológica Alayón y el Departamento de Farmacología de la Universidad de La Laguna (Ctrl, n=123; EP, n=81; Parkinsonismos, n=25) [22, Montenegro, et al, 2022].

RESULTADOS

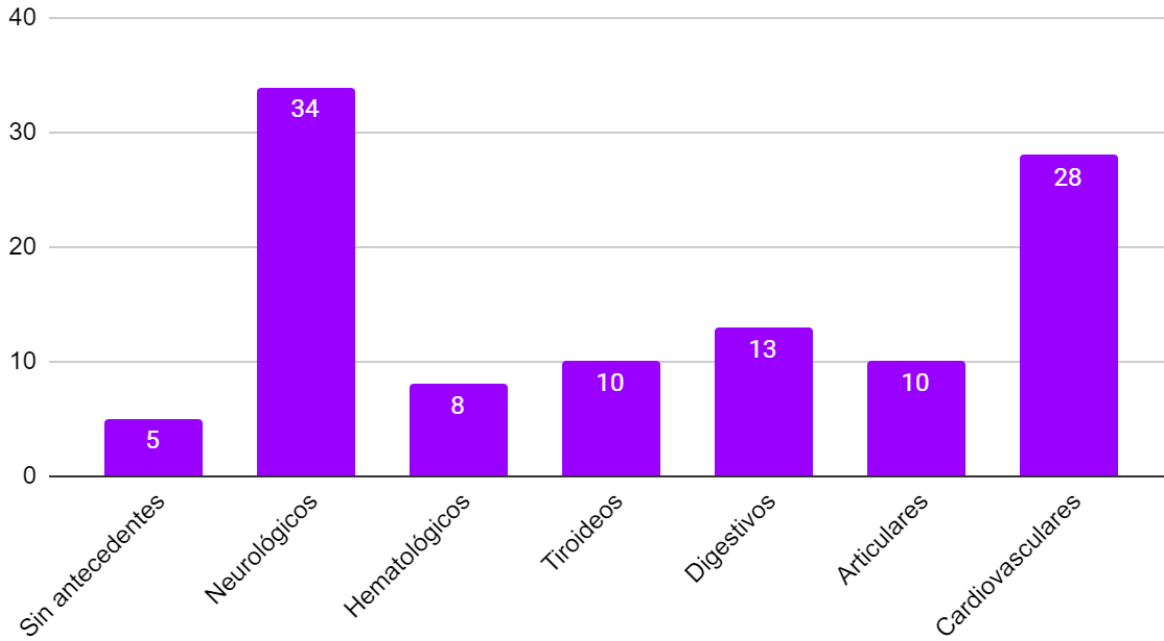
1. POBLACIÓN DE ESTUDIO

Como se ha comentado en Material y Métodos, partimos de una muestra de 44 sujetos, de los que 26 eran mujeres y 18 hombres. La media de edad de los pacientes es de 59 años, con una edad mínima de 31 años y una máxima de 86 años. Estos sujetos se distribuyen entre controles y casos (EP y otros Parkinsonismos), siendo 18 controles y 26 casos (21 EP y 5 Parkinsonismos). (Gráfica 1)



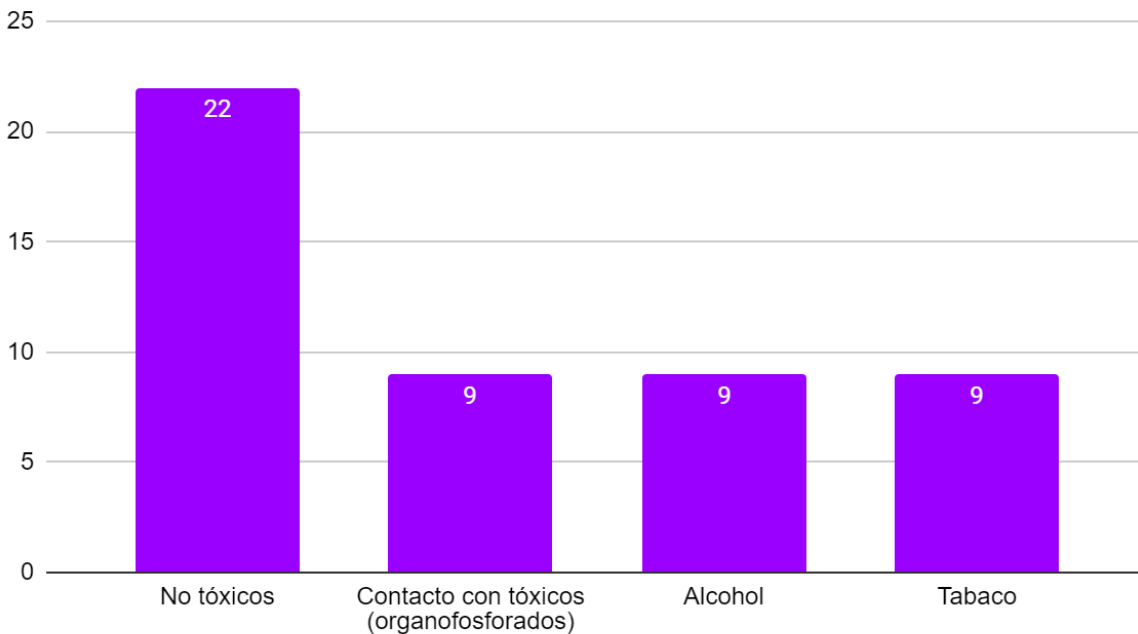
Gráfica 1: Recuento total de casos (EP y Parkinsonismos) y controles

Entre los antecedentes personales destacan 5/44 sujetos sin antecedentes de interés, 34/44 con alguna enfermedad neurológica (21 EP, 5 parkinsonismos, 2 epilepsia, 2 demencia, 2 ictus, 1 cefalea, 1 Síndrome de Miller-Fischer), 8/44 con enfermedades o alteraciones hematológicas (desórdenes plaquetarios, plaquetopenia, anemia, etc.), 10/44 con enfermedad tiroidea (hipotiroidismo, hipertiroidismo, nódulo tiroideo, etc) de los cuales 6 eran casos y 4 controles, 13/44 con patología digestiva (enfermedad inflamatoria intestinal, hernias, gastritis...) de los cuales 6 casos y 7 controles, 10/44 con patología articular (osteoporosis, artritis) de los cuales 9 eran casos y 1 control, y 28/44 con factores de riesgo y/o enfermedades cardiovasculares (HTA, dislipemia, obesidad, IAM, etc). (Gráfica 2).

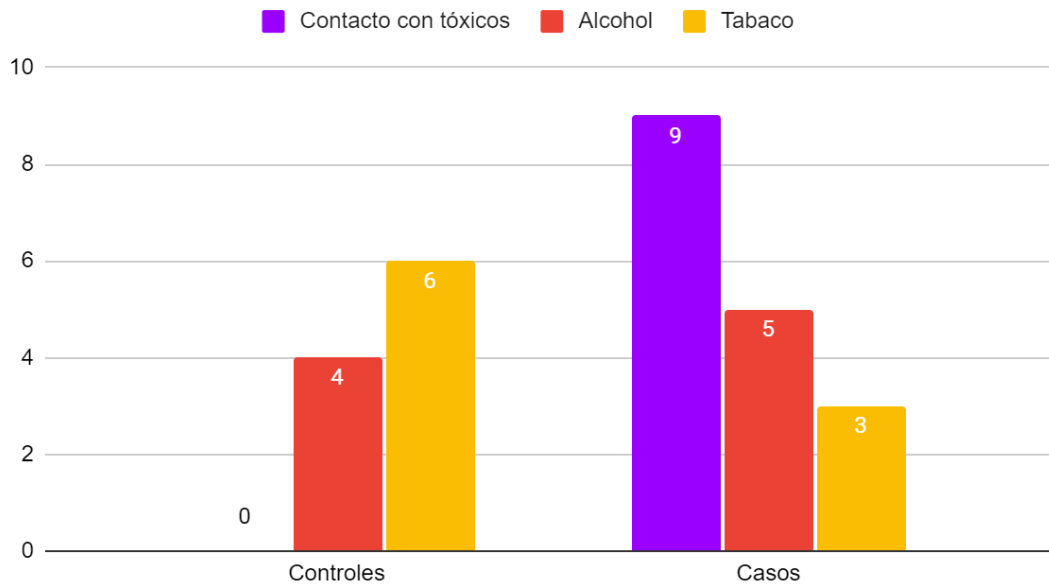


Gráfica 2: Resumen de los antecedentes personales

También se analizó el contacto con tóxicos (organofosforados) y el consumo de tóxicos (tabaco, alcohol), siendo los resultados: 22/44 sujetos que referían no consumir tóxicos ni haber estado en contacto con sustancias tóxicas, de los cuales 12 eran casos y 10 controles. Mientras que los 22/44 restantes sí referían contacto con tóxicos, consumo de alcohol, consumo de tabaco o una combinación entre 2 o más de estos factores (9/44 tuvieron contacto con tóxicos organofosforados (todos casos de EP), 9/44 consumían alcohol (5 casos y 4 controles), 9/44 fumadores de tabaco (3 casos y 6 controles). (Gráficas 3 y 4)



Gráfica 3: total pacientes con contacto con tóxicos (organofosforados) y consumo de tóxicos



Gráfica 4: comparación antecedentes de tóxicos de casos y controles

Entre los antecedentes familiares relevantes destacan: 23/44 EP (dentro de los cuales 13 eran controles (*hay que tener en cuenta que la mayoría de acompañantes que se usaban de controles eran familiares consanguíneos de los casos*) y 10 casos), 15/44 otras enfermedades neurológicas (demencia, parkinsonismo, ictus, epilepsia) y 27/44 enfermedades o factores de riesgo cardiovasculares.

En cuanto al tratamiento habitual (o domiciliario) de los pacientes, nos centramos en el grupo de los casos (EP y parkinsonismos), dentro del cual objetivamos que como tratamiento específico para la EP o parkinsonismos: 23/26 estaban en tratamiento con levodopa-carbidopa, 10/26 con safinamida, 8/26 con rasagilina, 8/26 con rotigotina, 8/26 con entacapona u opicapona, 5/26 pramipexol, 2/26 ropinirol y 2/26 tenía con apomorfina (ambos con bomba de perfusión de apomorfina). Además, 8/26 tomaban algún antiagregante o anticoagulante, 6/26 un betabloqueante, 14/26 tratamiento antihipertensivo (IECA, ARA II, diurético), 14/26 alguna benzodiacepina (zolpidem, alprazolam, lorazepam), 8/26 un ISRS y 4/26 un neuroléptico (por ejemplo la quetiapina).

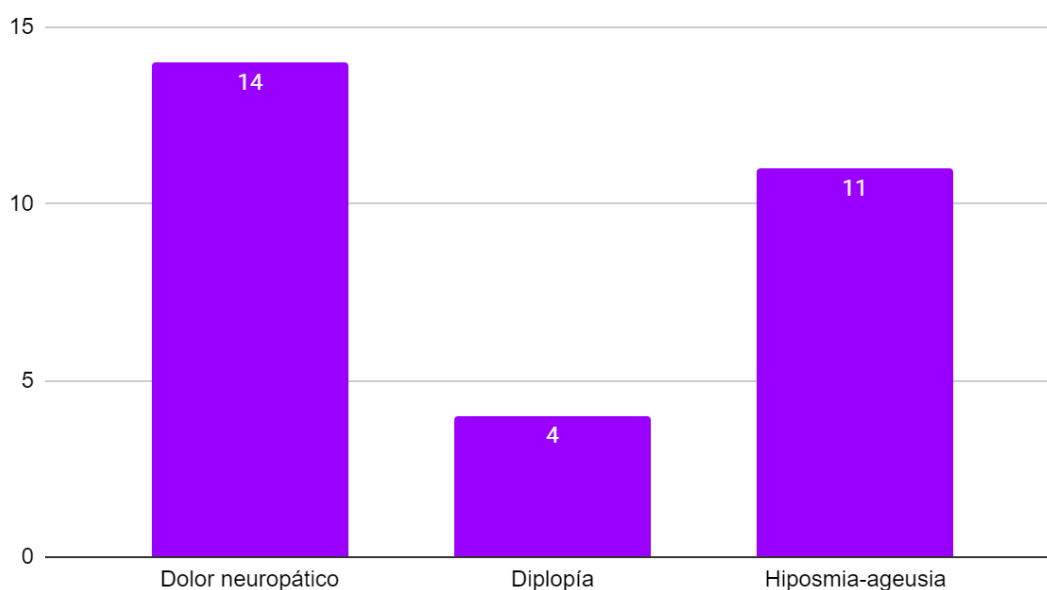
Por último, las pruebas complementarias, DaT-SCAN y MIBG cardíaco, sólo se realizaron dentro del grupo de casos. El MIBG lo tenían realizado 2/26 casos, por lo que no es valorable. Mientras que el DaT-SCAN se les realizó a 25/26 casos. Los resultados del DaT-SCAN se interpretaron y clasificaron siguiendo la graduación explicada en la introducción. Se contabilizaron 2/25 con grado 0 (ambos diagnosticados de parkinsonismo), 2/25 grado 1, 3/25 grado 2 (uno de los 3 era un parkinsonismo), 18/25 grado 3 (uno de los 18 era un parkinsonismo). Como podemos observar la mayor parte de los pacientes diagnosticados con EP y DaT-SCAN, presentaban un grado de hipocaptación avanzado (grado 3).

2. RESULTADOS DE LOS CUESTIONARIOS.

Se realizó el cuestionario de síntomas no motores (SNM) a 44 voluntarios (casos y controles), en él se valoró tanto la frecuencia de los síntomas, como la gravedad. Hemos reagrupado las preguntas de dicho cuestionario según la afectación a la que iban orientadas (alteraciones sensoriales, cambios psicoconductuales y cognitivos, disfunción autonómica, alteraciones del sueño y otros). Por otro lado, hay que tener en cuenta que varios sujetos presentan más de un síntoma dentro de estas agrupaciones, por ejemplo, dentro de las alteraciones sensoriales hay sujetos que presentan solo dolor neuropático, pero otros que tienen tanto dolor neuropático como diplopía y/o hiposmia-ageusia.

2.1. Alteraciones sensoriales.

Concretamente las preguntas 16, 28 y 29 del cuestionario, sobre las **alteraciones sensoriales**, se corresponden con la presencia de diplopía, hiposmia-ageusia y dolor neuropático. De los 44 pacientes a los que se le realizó el cuestionario, 23/44 pacientes no presentaban ninguno de estos síntomas. Mientras, 14/44 presentaron dolor neuropático, 9 casos y 5 controles, siendo el síntoma más frecuente dentro de este grupo de alteraciones. El 36% de sujetos presentaban este síntoma ocasionalmente, menos de una vez por semana. De los 44 participantes, 11 refirieron hiposmia-ageusia, siendo todos casos; el 36% de los sujetos lo presentaban de forma muy frecuente, a diario, y con grado 3 (grave) de gravedad. Por último, solo 4/44 pacientes presentaban diplopía, donde también todos fueron casos de EP; con una frecuencia de una vez a la semana en el 50% de sujetos, y una gravedad leve-moderada. (Gráfica 5)

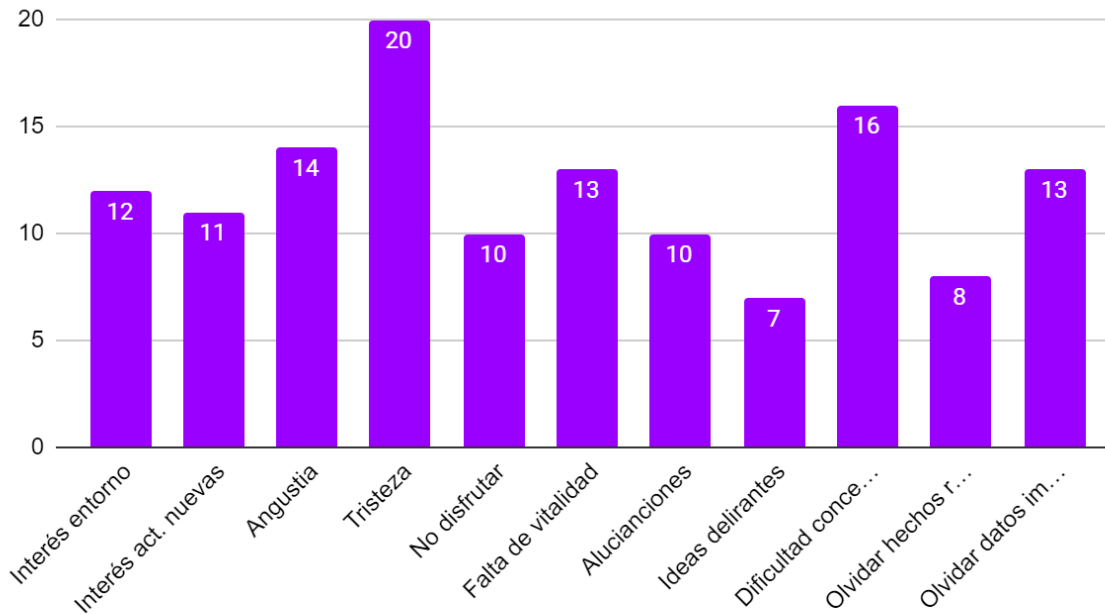


Gráfica 5: Recuento de alteraciones sensoriales

2.2. Cambios psicoconductuales y cognitivos.

En segundo lugar, se analizaron las preguntas del cuestionario relacionadas con **cambios psicoconductuales y cognitivos**. Dentro de ellos se incluyen: la pérdida de interés por el entorno, presente en 12/44 sujetos (10 casos y 2 controles; con una frecuencia diaria en un 33% de los participantes; y una gravedad en grado 3 (grave)); la pérdida de interés por realizar actividades nuevas, referida por 11/44 sujetos (10 casos y 1 control; con un 72% que la presentaban varias veces por semana o a diario, con una gravedad en grado 3); sensación de angustia en 14/44 pacientes (10 casos y 4 controles; con un 58% de los sujetos que la referían varias veces por semana o de forma diaria, y con una gravedad en grado 4), de tristeza en 20/44 (16 casos y 4 controles; presentando este síntoma varias veces por semana el 35% de los sujetos, con una gravedad leve-moderada), no disfrutar de actividades que antes le gustaban en 10/44 (9 casos y 1 control; el 60% de los sujetos con una frecuencia diaria; y una gravedad en grado 3 (grave)), falta de vitalidad en 13/44 pacientes (11 casos y 2 controles; 54% con este síntoma a diario; y una gravedad en grado 3), alucinaciones en 10/44 de los entrevistados (todos casos; el 50% las refería menos de una vez por semana y una gravedad); tener ideas de que le quieren robar o hacer daño en 7/44 (5 casos y 2 controles; 43% menos de una vez por semana y una gravedad leve), dificultad para mantener la concentración en 16/44 pacientes (12 casos y 4 controles; con un 44% de sujetos que la presentaban varias veces por semana o a diario, con una gravedad en grado leve), olvidar hechos recientes en 8/44 (7 casos y 1 control; con un 50% de participantes que presentaron este síntoma a diario, con una gravedad leve) y olvidar datos importantes como citas médicas o tomar

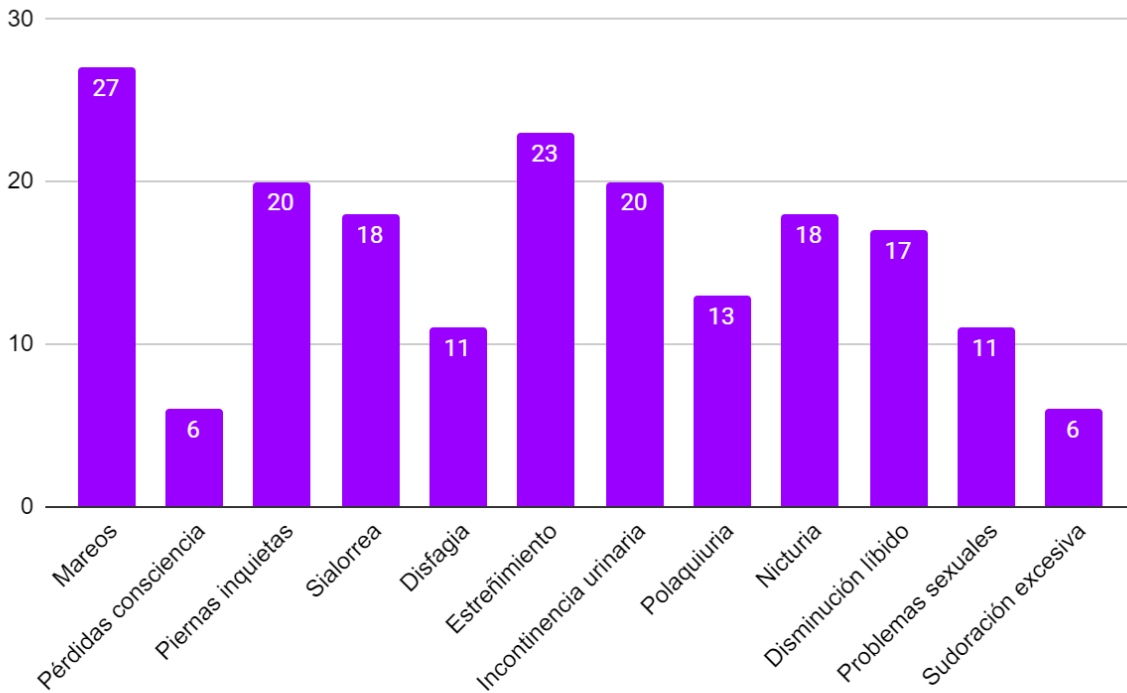
un tratamiento en 13/44 pacientes (6 casos y 3 controles; con un 54% de sujetos que les ocurría menos de una vez a la semana, con una gravedad leve en la mayoría de los casos). Como podemos ver el síntoma más frecuente es la sensación de tristeza. Además, destacar que 10/44 participantes no presentaban ninguno de estos síntomas psicoconductuales y cognitivos. Estas cuestiones se corresponden en el cuestionario a las preguntas 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 17, 18, 19. (Gráfica 6)



Gráfica 6: Recuento de cambios psicoconductuales y cognitivos

2.3. Disfunción autonómica.

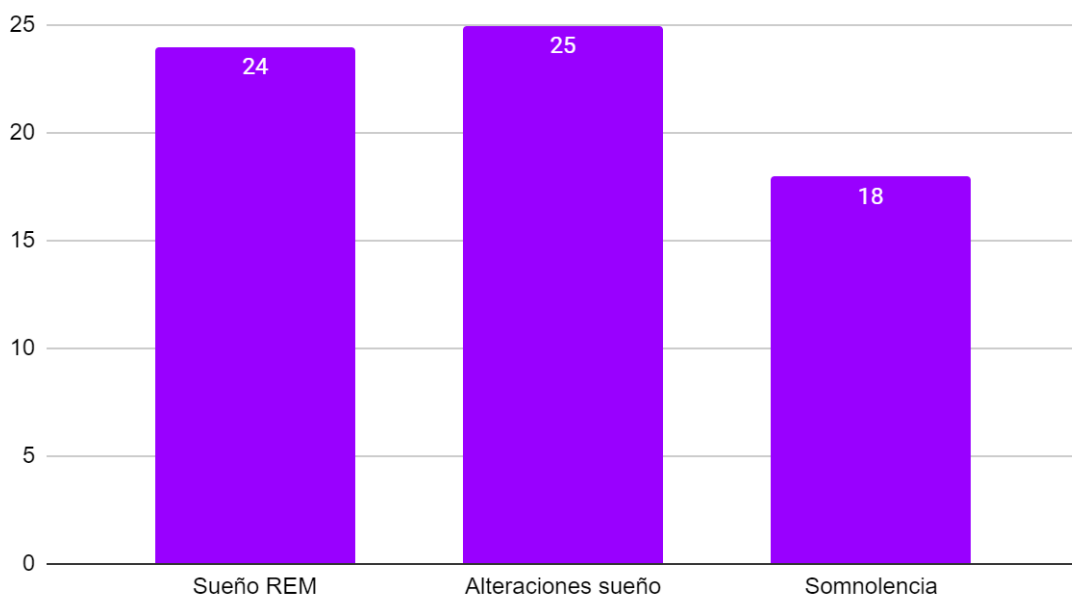
En tercer lugar, se analizaron los síntomas y signos en relación con la **disfunción autonómica**, donde se incluyeron las preguntas 1, 2, 7, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27 y 31 del cuestionario de SNM. De los 44 sujetos a los que se le realizó el cuestionario, solo 2 participantes no presentaban ninguno de estos síntomas. Dentro de ellos se incluyen: mareos en 27/44 sujetos (20 casos y 7 controles, con un 56% de sujetos que los presentaban menos de una vez por semana, con una gravedad leve-moderada), pérdidas de consciencia en 6/44 sujetos (2 casos y 4 controles, con un 67% de los sujetos que referían este síntoma menos de 1 vez a la semana, con una gravedad leve), síndrome de piernas inquietas en 20/44 (17 casos y 3 controles, con un 45% de los participantes que lo refieren a diario y una gravedad en grado 3), sialorrea en 18/44 (14 casos y 4 controles, con un 50% de los sujetos que la presentan a diario, con una gravedad leve), disfagia en 11/44 (10 casos y 1 control, con un 36% de los sujetos que la refieren varias veces a la semana, con una gravedad leve), estreñimiento en 23/44 de los entrevistados (18 casos y 5 controles, con un 44% que lo presenta menos de una vez por semana y una gravedad leve en la mayoría de los casos), incontinencia urinaria en 20/44 sujetos (18 casos y 2 controles, con un 40% que la refiere a diario, con una gravedad leve-moderada), polaquiuria en 13/44 sujetos (10 casos y 3 controles, con un 38% que la presenta a diario, con una gravedad leve-moderada en la mayoría), nicturia en 18/44 sujetos (14 casos y 4 controles, con un 44% de los pacientes que la refiere a diario, con una gravedad leve), disminución de la libido en 17/44 (12 casos y 5 controles, cursando de forma diaria en el 44% de los sujetos, con una gravedad en grado 3 (grave)), problemas en las relaciones sexuales como disfunción eréctil o dificultad para alcanzar el orgasmo en 11/44 (8 casos y 3 controles, con un 55% de los sujetos que los presentan a diario, con una gravedad de este síntoma en grado 3) y sudoración excesiva en 6/44 sujetos (4 casos y 2 controles, con un 50% que la refiere menos de una vez por semana, con una gravedad leve). (Gráfica 7)



Gráfica 7: Recuento de síntomas de disfunción autonómica

2.4. Alteraciones del sueño.

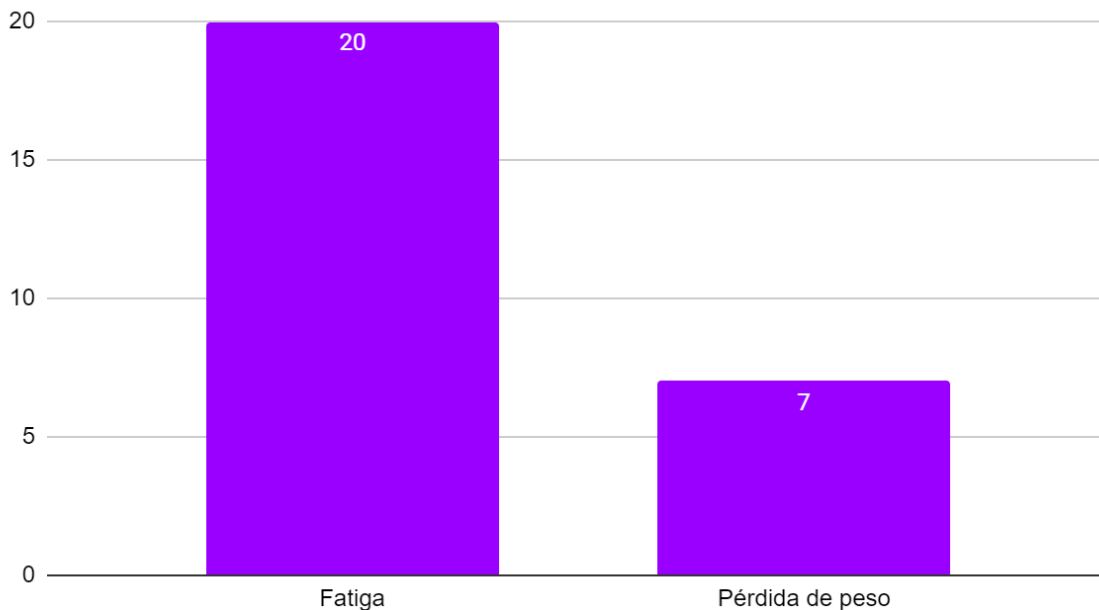
En cuarto lugar, se realizaron 3 cuestiones relacionadas con **alteraciones del sueño** (preguntas 3, 5 y 6), somnolencia, alteraciones del sueño en sí y trastornos de conducta del sueño REM. Concretamente, 10/44 no presentaban ninguno de estos síntomas, mientras que los 34 restantes sí. Dentro de los que sí presentaron este tipo de síntomas: refirieron insomnio de conciliación y/o mantenimiento 25/44 sujetos (19 casos y 6 controles; el 56% lo presentaban a diario y con una gravedad grado 3 (grave)), trastornos de la conducta del sueño REM 24/44 (17 casos y 7 controles; presente a diario en el 42% con una gravedad media leve-moderada) y somnolencia excesiva diurna 18/44 (15 casos y 3 controles; el 50% referían tenerla a diario y con una gravedad moderada-grave). (Gráfica 8)



Gráfica 8: Recuento de síntomas relacionados con alteraciones del sueño

2.5. Otros síntomas menos frecuentes.

Finalmente, se analizaron **otros síntomas menos frecuentes** como la pérdida de peso y la fatiga (se corresponden con las preguntas número 4 y 30 del cuestionario de síntomas premotores). De los 44 sujetos entrevistados, 21 referían no presentar ninguno de estos dos síntomas, mientras que 20/44 refirieron tener fatiga (14 casos y 6 controles; con una frecuencia de menos de una vez a la semana en el 40% y una gravedad leve en la su mayoría) y 7/44 pérdida de peso (5 casos y 2 controles; con una frecuencia de 3 menos de una vez a la semana en el 43% y una gravedad leve-moderada). (Gráfica 9)



Gráfica 9: Recuento de otros síntomas menos frecuentes

3. RESULTADOS DEL TEST DE SEROTONINA EN PLAQUETAS DE NUESTRA MUESTRA

A los 44 sujetos de nuestra muestra (26 casos de EP o parkinsonismo; y 18 controles, que se consideran voluntarios clínicamente sanos), se les realizó el “test de 5-HT” en plaquetas. Los resultados se analizaron e interpretaron siguiendo el esquema del estudio mayor en el que se basa el presente trabajo. En dicho estudio se incluyeron 81 pacientes con EP, 25 pacientes diagnosticados con algún Parkinsonismo y 123 controles. De este conjunto de sujetos se extrajo nuestra muestra de 44 participantes, que en su totalidad pertenecen al HUC.

Durante el análisis de las plaquetas de los sujetos, se realizó una medición de la 5-HT nativa o basal, así como una incubación dosis dependiente con 5-HT exógena para evaluar la cantidad de 5-HT total captada (5-HT, *Total*). Posteriormente, se incluyó en el estudio la evaluación de la captación de 5-HT intrínseca a los propios gránulos densos plaquetarios o específica (5-HT, *Specific*). Dicha captación específica se determina incubando las plaquetas con 5-HT exógena en presencia de reserpina, un inhibidor irreversible del transportador vesicular de monoaminas (VMAT). El nivel de 5-HT medido tras realizar dicha maniobra corresponde a un componente inespecífico de captación, no propia de los gránulos densos plaquetarios. La sustracción de este componente de la captación total, por tanto, permite determinar la cantidad de 5-HT propia del gránulo denso plaquetario y del grado de compartimentalización de esta amina biógena como reflejo de comportamiento en neurona dopaminérgica [22, Montenegro, et al, (2022)]. (Fig 7)

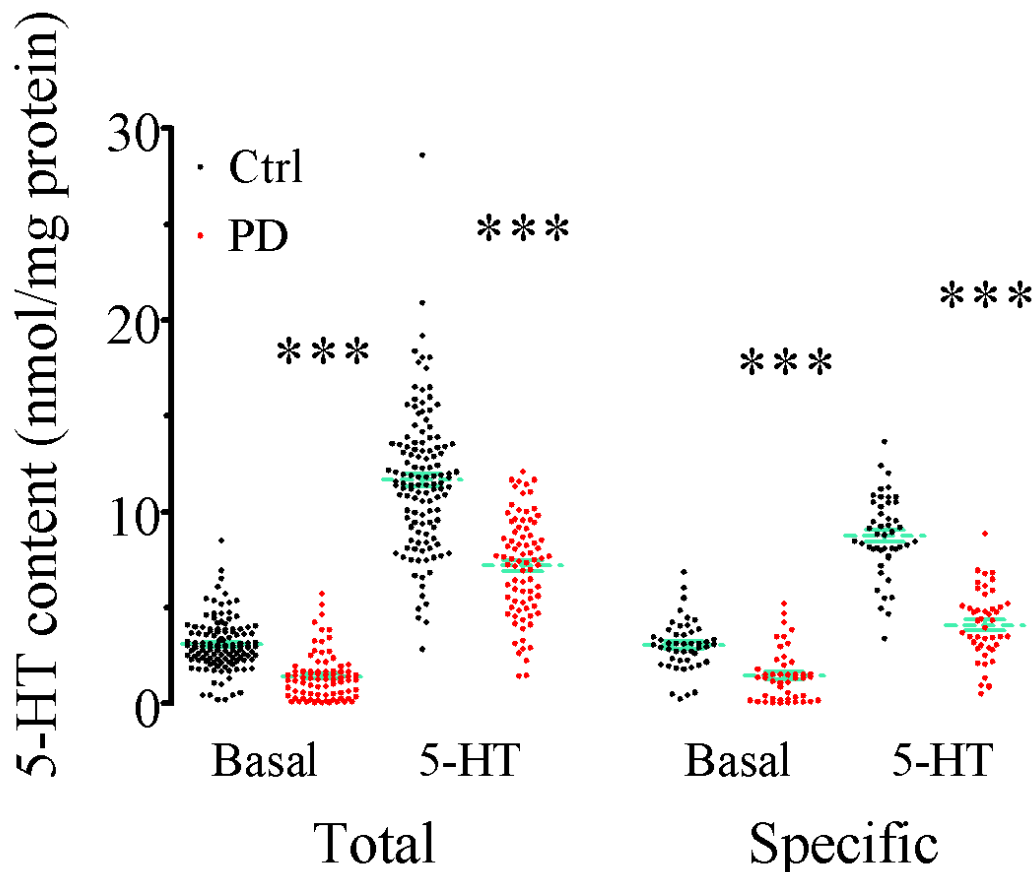


Fig 7: En esta figura se puede observar la gráfica de puntos del contenido en serotonina (5-HT) de todos los sujetos, controles y casos, de la base de datos ampliada, para ambas maniobras de incubación, Total y Specific, respectivamente. Los gránulos densos (DG) plaquetarios de pacientes con EP tienen menor contenido nativo de serotonina (5-HT) y su captación está drásticamente reducida. Las plaquetas fueron aisladas en un protocolo optimizado para medir el contenido total (Total) de serotonina basal y su captación (5-HT) tras 2h de incubación con 5-HT 10 μ M. El contenido de captación específica se obtuvo sustrayendo la componente no-específica tras 30min de incubación con reserpina 1 μ M previa y durante las 2h de incubación con 5-HT 10 μ M (Specific; 5-HT) con su correspondiente serotonina basal. Se representan un conjunto de datos de 81 y 45 pacientes de EP (puntos rojos), y 123 y 47 controles (puntos negros) para el contenido total y específico respectivamente. En verde se muestra la media (línea puntada) con el intervalo correspondiente al error estándar para cada conjunto de datos. *** $p < 0.001$ (Kruskal-Wallis test).

Para determinar cuándo un sujeto presenta un resultado patológico en este test, en el estudio en el que se basa el presente trabajo se definieron unos valores arbitrarios en función de la diferencia entre la media de los resultados de los participantes clínicamente sanos y su desviación estándar correspondiente.

Este umbral se definió para las determinaciones de 5-HT nativa y de captación total, siendo resultados ‘patológicos’ aquellos inferiores a 1.76 nmol/mg de proteína para contenido nativo o basal de 5-HT, 8.00 nmol/mg de proteína para la captación total. En el caso de la captación intrínseca de gránulos o específica y dado la robustez de dicha determinación se determinó un umbral distinto, basado en la suma entre la media de los resultados de los pacientes con EP y su desviación estándar correspondiente. De esta forma se estableció que los resultados ‘patológicos’ serían aquellos iguales o inferiores a 5.94 nmol/mg de proteína. [22, Montenegro, et al, (2022)]

En nuestro estudio, se analizó la 5-HT basal de los 44 voluntarios a los que se les realizó el cuestionario. Concretamente, de los 21 pacientes con EP, 15 presentaron una 5-HT basal menor de 1,76. Por otro lado, 14

presentan una 5-HT *Total* inferior a 8.00. En último lugar, en cuanto a la 5-HT *Specific*, esta medición se ha realizado sólo en 19/21 pacientes con EP, de los cuales, 16 tuvieron un valor inferior a 6.69. Por tanto, podemos observar que el valor de la 5-HT *Specific* cobra bastante relevancia, pues nos confirma que el sujeto realmente tiene una compartimentalización de la 5-HT alterada a pesar de tener en algunos casos unos resultados de 5-HT nativa y/o una 5-HT *Total* no esperables en EP. (*anexo 4*)

En cuanto a los 5 casos de parkinsonismo, 1/5 tenían un valor de 5-HT basal inferior a 1,76; 3/5 una captación de 5-HT *Total* menor de 8.00; y además, de estos 5 parkinsonismos, a 3 de ellos se les realizó el test de captación específica, obteniendo los 3 sujetos un valor patológico. (*anexo 5*)

Para terminar, en relación con los controles de nuestra muestra, los 18 presentaban resultados tanto de la 5-HT basal, como la total y específica (cuando la tenían hecha) dentro de los rangos de la normalidad (resultados no patológicos).

DISCUSIÓN

1. PORCENTAJE DE SÍNTOMAS NO MOTORES EN CASOS Y CONTROLES.

Dentro de la muestra inicial de 44 sujetos, había 26 casos de enfermedad de Parkinson (EP) y parkinsonismos y 18 controles clínicamente sanos. De los 26 casos, un 96% de los pacientes presentaron alguno de los síntomas no motores (SNM); solo 1 de los pacientes (parkinsonismo) no presentó ninguno de los preguntados durante el cuestionario. Además, el 50% de pacientes de EP presentaban más de 14 SNM, llegando a superar los 20 SNM en 5 de los pacientes con EP. De los 18 controles, todos presentaban algún SNM, sin embargo en este caso, el 50% presentaba menos de 5 SNM. Cabe destacar que muchos de los síntomas preguntados en el cuestionario son muy inespecíficos y comunes a otras enfermedades, por lo que pueden estar presentes en una gran parte de la población, sin ser enfermos de EP.

En concreto, en relación a las alteraciones sensoriales el síntoma más frecuente fue el dolor neuropático, referido en el 64% de los casos y 36% de los controles. Con respecto a las alteraciones psicoconductuales destacan la apatía, en el 81% de los casos y 19% de los controles, la tristeza, en el 80% de los casos y 20% de los controles, y síntomas psicóticos (alucinaciones visuales y delirios; síntomas que aparecen más tardíamente en la evolución de la enfermedad y suelen estar asociados a alteraciones cognitivas), en el 83% de los casos y 17% de los controles. Por otro lado, los síntomas más frecuentes relacionados con las disfunción autonómica fueron: estreñimiento, 78% de los casos y 22% de los controles, y alteraciones urinarias, en el 79% de los casos y 21% de los controles. En lo referido a las alteraciones del sueño, los síntomas más frecuentes fueron: el insomnio, en el 76% de los casos y 24% de los controles, y los trastornos de conducta sueño REM, en el 71% de los casos y 29% de los controles. Para terminar, el 70% de los casos y el 30% de los controles refirieron presentar fatiga.

2. RELACIÓN ENTRE DaT-SCAN PATOLÓGICO Y PRESENCIA DE SÍNTOMAS NO MOTORES.

Relacionando los 26 casos entre EP y parkinsonismo, 23 presentaron una prueba de DaT-SCAN patológica en su historia clínica (concretamente el 72% presentaban una hipocaptación grave). De aquellos que presentaron un DaT-SCAN patológico, 22/23 presentaron algún SNM, el único paciente que no presentó SNM, teniendo un DaT-SCAN patológico es un caso de parkinsonismo. De los SNM que presentaron los casos de EP, los más específicos fueron por orden de frecuencia: mareos, incontinencia urinaria, insomnio de conciliación y mantenimiento, trastornos de conducta del sueño REM, somnolencia excesiva, trastornos de conducta del sueño REM, piernas inquietas, tristeza o decaimiento, sialorrea y estreñimiento.

Se puede concluir por tanto, que existe una relación entre la presencia de SNM y una prueba de DaT-SCAN con un grado patológico.

3. RELACIÓN ENTRE LA ALTERACIÓN DE 5-HT EN PLAQUETAS Y LA PRESENCIA DE SÍNTOMAS NO MOTORES.

A partir de los resultados obtenidos en el “test de 5-HT” en plaquetas, podemos comprobar que de los 21 pacientes casos de EP el 71% presentaban un contenido nativo de 5-HT en niveles patológicos con un 67% de captación total alterada y un 85% de la captación intrínseca en gránulos plaquetarios “patológica”, siendo este parámetro es más fiable ya que además el 100% pacientes con dicha cifra alterada, todos presentaron un DaT-SCAN patológico, clasificados desde un grado 1 a 4.

No obstante, en el conjunto de muestra de pacientes con EP existió un 15% que no presentaron alteraciones en dicho parámetro de captación específica. Si bien dicho casos se deberán estudiar con más detenimiento, uno de ellos no presentó un MIBG cardiaco patológico, lo que en principio le excluiría de una condición propia de EP idiopática. Este dato refuerza la importancia de dicho parámetro de captación intrínseca.

Curiosamente, no se pudo relacionar los SNM con un MIBG cardiaco, ya que los dos únicos pacientes a los que se les realizó no presentaban alteraciones patológicas.

En cuanto a los 5 casos parkinsonismos, si bien el 80% presentaban un contenido nativo de 5-HT en niveles normales, solo el 40% un contenido de captación normal y el 100% una captación específica patológica, lo cual no concordaría con un posible diagnóstico diferencial. Hay que tener en cuenta que este conjunto de pacientes es muy heterogéneo y pequeño en comparación con los sujetos clínicamente sanos y los pacientes de EP idiopática.

No obstante, atendiendo a la muestra total de parkinsonismos del estudio de nuestro laboratorio (n=26, 27 si se cuenta el anterior paciente de EP con MIBG cardiaco normal) los datos serían del 78% con contenido nativo de 5-HT normal, 63% con una captación total no alterado y 70% con una captación de 5-HT en gránulos normal considerando aquellos voluntarios que se les realizó dicho parámetro del test. Se deben realizar estudios posteriores para esclarecer el origen de cada parkinsonismo y clasificarlos de acuerdo a un diagnóstico diferencial más preciso.

Para apoyar, aún más el diagnóstico de EP, el presente trabajo correlaciona el cuestionario de SNM con el “test de 5-HT”. Se observó que los 20/26 pacientes de EP que tuvieron alterado dicho test, presentaban alguno de los SNM. Teniendo en cuenta la frecuencia de este tipo de síntomas en nuestra población, el cuestionario de SNM junto con el “test de 5-HT” en plaquetas se podrían considerar como pruebas complementarias (más económica y precoces que el DaT-SCAN) para filiar el origen de dichos síntomas, pudiéndose llegar a un resultado patológico y diagnosticar un caso de EP de forma precoz.

La implementación de dichas pruebas conjuntas, puede resultar beneficioso, pues la degeneración de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra no estaría tan avanzada y se podría aportar un tratamiento temprano y más eficaz para la enfermedad, mejorando así la sintomatología y calidad de vida de los pacientes.

A modo de ejemplo, cabe destacar uno de los casos de EP, 844K. Se trata de un paciente varón de 57 años, diagnosticado de EP en 2014, con 25 SNM de los preguntados durante el cuestionario. El sujeto presentó una prueba de DaT-SCAN grado 1 y un test de serotonina en plaquetas patológico (5-HT nativo de 1,60 nmol/mg proteína y captación total de 7,37 nmol/mg proteína, sin considerar la captación intrínseca de 5-HT en gránulos plaquetarios que no tenía realizada). Con ambos parámetros “patológicos”, si a este sujeto se le hubiera realizado el cuestionario de SNM y el “test de 5-HT” se podría haber diagnosticado la enfermedad de forma precoz, previamente a la aparición de los SM. De esta forma, se podría haber comenzado el tratamiento con anterioridad y evitado la gravedad de los SM que presenta actualmente, pues comenzó con dicha sintomatología no motora mucho antes de obtener un DaT-SCAN patológico.

CONCLUSIONES

1. Los síntomas no motores más frecuentes son el insomnio (76% casos y 24% controles), los trastornos de conducta del sueño REM (71% casos y 29% controles), estreñimiento (78% casos y 22% controles), alteraciones urinarias (79% casos y 21% controles), tristeza (80% casos y 20% controles), apatía (81% casos y 19% controles) y síntomas psicóticos (83% casos y 17% controles).
2. Se puede considerar el cuestionario de síntomas no motores como un método de apoyo al diagnóstico precoz de la enfermedad de Parkinson. Puesto que el 100% de los pacientes diagnosticados de enfermedad de Parkinson entrevistados presentan dichos síntomas, con un 50% que refieren tener más de 14 de ellos simultáneamente. Los resultados del cuestionario coinciden con lo publicado hasta ahora en los últimos estudios sobre los síntomas no motores de la enfermedad de Parkinson.
3. Dado que los síntomas no motores pueden ser algo inespecíficos y comunes a varias enfermedades, con el test de serotonina en plaquetas se complementa como diagnóstico diferencial para detectar la enfermedad de Parkinson en estadio premotor.
4. Teniendo en cuenta el alto coste de la realización del DaT-SCAN y la lista de espera para su realización, con el presente estudio se puede plantear el uso del test de serotonina en plaquetas como prueba complementaria para apoyar el diagnóstico clínico de EP. Esta técnica de diagnóstico es una prueba menos invasiva, sencilla, accesible y rápida.

¿QUÉ HEMOS APRENDIDO REALIZANDO EL TFG?

Durante la realización de nuestro TFG hemos asimilado el día a día en una consulta de trastornos motores de Neurología, más concretamente sobre la realización de historias clínicas de pacientes con EP y su exploración física.

Por otro lado, hemos tomado conciencia de lo imprescindible y necesario de la investigación en todas las áreas de la medicina. Quedando patente, que es este el único camino que nos aportará una visión de futuro hacia el diagnóstico precoz de la enfermedad de Parkinson.

Además, el trato de primera mano con los pacientes nos ha aportado confianza a la hora de atenderlos, lo que creemos que es un aspecto muy importante a asimilar durante las prácticas hospitalarias y TFG de la carrera.

Por último, destacar los conocimientos que hemos adquirido sobre la Enfermedad de Parkinson, su fisiopatología, diagnóstico y tratamiento; haciendo un estudio sobre la enfermedad mucho más profundo que el realizado por el proceso educativo que hemos llevado hasta ahora.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] S.E. de Neurología, Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología. Guía oficial de recomendaciones clínicas en la enfermedad de Parkinson. (2019)
- [2] Morales-Briceño, H., Cervantes-Arriaga, A., Rodríguez-Violante, M., & Rodríguez, M. (n.d.). Diagnóstico premotor de la enfermedad de parkinson. Org.Mx. Retrieved May 3, 2022, from https://www.anmm.org.mx/GMM/2011/n1/23_GMM_Vol_147_-_1_2011.pdf
- [3] Cabreira V, Massano J. Parkinson's disease: Clinical review and update. Acta Med Port [Internet]. 2019 [citado el 3 de mayo de 2022];32(10):661–70. Disponible en: <https://actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/11978/5774>
- [4] S. Krishnan, G. Sarma, S. Sarma, A. Kishore, Do nonmotor symptoms in Parkinson's disease differ from normal aging? Mov. Disord. 26 (2011) 2110e2113.
- [5] Pfeiffer RF. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord. 2016 Jan;22 Suppl 1:S119-22. doi: 10.1016/j.parkreldis.2015.09.004. Epub 2015 Sep 3. PMID: 26372623.
- [6] T. Witjas, E. Kaphan, J.P. Azulay, O. Blin, M. Ceccaldi, J. Pouget, et al., Nonmotor fluctuations in Parkinson's disease: frequent and disabling, Neurology 59 (2002) 408e413
- [7] S.S. O'Sullivan, D.R. Williams, D.A. Gallagher, L.A. Massey, L. Silveira-Moriyama, A.J. Lees, Nonmotor symptoms as presenting complaints in Parkinson's disease: a clinicopathological study, Mov. Disord. 23 (2008) 101e106
- [8] F. Baig, M. Lawton, M. Rolinski, C. Ruffmann, K. Nithi, S.G. Evetts, et al., Delineating nonmotor symptoms in early Parkinson's disease and first-degree relatives, Mov. Disord. (2015) (epub ahead of print).
- [9] R.L. Doty, D.A. Deems, S. Stellar, Olfactory dysfunction in parkinsonism: a general deficit unrelated to neurologic signs, disease stage, or disease duration, Neurology 38 (1988) 1237e1244.
- [10] European Medicines Agency. DaT-SCAN [Internet]. 2010 jul. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/DaT-SCAN-epar-summary-public_es.pdf
- [11] Jiménez-Hoyuela García JM. Aplicaciones neurológicas de la gammagrafía de inervación miocárdica con 123-I-MIBG. Rev Esp Med Nucl [Internet]. 2011;30(3):197–204. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0212698211000413>
- [12] Mahlkecht P, Seppi K, Poewe W. The concept of prodromal Parkinson's disease. J Parkinsons Dis [Internet]. 2015;5(4):681–97. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3233/JPD-150685>
- [13] Reich SG, Savitt JM. Parkinson's disease. Med Clin North Am [Internet]. 2019;103(2):337–50. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mcna.2018.10.014>
- [14] Peball M, Krismer F, Knaus HG, Djamshidian A, Werkmann M, Carbone F, Ellmerer P, Heim B, Marini K, Valent D, Goebel G, Ulmer H, Stockner H, Wenning GK, Stolz R, Krejcy K, Poewe W, Seppi K; Collaborators of the Parkinson's Disease Working Group Innsbruck. Non-Motor Symptoms in Parkinson's Disease are Reduced by Nabilone. Ann Neurol. 2020 Oct;88(4):712-722. doi: 10.1002/ana.25864. Epub 2020 Aug 31. PMID: 32757413; PMCID: PMC7540547
- [15] Medtronic. Tratamiento para la enfermedad de Parkinson con terapia DBS [Internet]. Medtronic.com. [citado el 3 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.medtronic.com/es-es/tu-salud/tratamientos-y-terapias/enfermedad-parkinson/tratamiento.html>
- [16] Smith CE. Reconocer la hidrocefalia normotensiva en adultos mayores. Nursing [Internet]. 2018 [citado el 3 de mayo de 2022];35(3):20–4. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-nursing-20-articulo-reconocer-hidrocefalia-normotensiva-adultos-mayores-S0212538218300724>
- [17] Rebolledo-García D, Espay A, Espinoza GA, et al. Papel del manganeso en la degeneración hepatolenticular: complicación subestimada de la encefalopatía hepática. Med Int Mex. 2015;31(4):478-484.
- [18] Iknurov Mollov, A., Martínez Ponce, D., Serrano Puebla, J., Elias Salcedo, S., Iknurov Mollov, A., Martínez Ponce, D., Serrano Puebla, J. and Elias Salcedo, S., 2021. *Exposición a pesticidas en el ámbito laboral, expresión genética y enfermedad de Parkinson*. [online] Scielo.isciii.es. Available at: <https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0465-546X2017000100068> [Accessed 4 October 2021].

- [19] Mora, A. E. F. (2017-2018). El análisis funcional de las plaquetas para el diagnóstico de enfermedades neurológicas. Universidad de La Laguna.
<https://riull.ull.es/xmlui/bitstream/handle/915/15268/Serotonin%20analysis%20in%20human%20platelets%20for%20the%20early%20diagnosis%20of%20Parkinson%20disease.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- [20] Medina Hernández, C., Borges, R., Dr, J., Manuel, P., & Escudero, M. (n.d.). Serotonin analysis in human platelets for the early diagnosis of Parkinson's disease Final Grade Project. ULL.Es.
<https://riull.ull.es/xmlui/bitstream/handle/915/15268/Serotonin%20analysis%20in%20human%20platelets%20for%20the%20early%20diagnosis%20of%20Parkinson%20disease.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- [21] Lundbeck Institute. Curso, historia natural y pronóstico. (2018) Disponible en:
<https://institute.progress.im/es/content/curso-historia-natural-y-pron%C3%B3stico>
- [22] Montenegro, P., Pueyo, M., Lorenzo, J. N., Villar-Martinez, M. D., Alayón, A., Carrillo, F., & Borges, R. (2022). A secretory vesicle failure in Parkinson's disease occurs in human platelets. *Annals of Neurology*, 91(5), 697–703.
<https://doi.org/10.1002/ana.26335>
- [23] Goldstein, D. S., Sullivan, P., Holmes, C., Miller, G. W., Alter, S., Strong, R., Mash, D. C., Kopin, I. J., & Sharabi, Y. (2013). Determinants of buildup of the toxic dopamine metabolite DOPAL in Parkinson's disease. *Journal of Neurochemistry*, 126(5), 591–603.
<https://doi.org/10.1111/jnc.12345>
- [24] Gilbert, R. (2019, January 8). What is a DaT-SCAN and should I get one? APDA.
<https://www.apdaparkinson.org/article/what-is-a-DaT-SCAN-and-should-i-get-one/>
- [25] Crane, P. K., Gibbons, L. E., Dams-O'Connor, K., Trittschuh, E., Leverenz, J. B., Keene, C. D., Sonnen, J., Montine, T. J., Bennett, D. A., Leurgans, S., Schneider, J. A., & Larson, E. B. (2016). Association of traumatic brain injury with late-life neurodegenerative conditions and neuropathologic findings. *JAMA Neurology*, 73(9), 1062–1069.
<https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.1948>
- [26] Bruno F, Catalucci A, Arrigoni F, Sucapane P, Cerone D, Cerrone P, et al. An experience-based review of HIFU in functional interventional neuroradiology: transcranial MRgFUS thalamotomy for treatment of tremor. *Radiol Med* [Internet]. 2020;125(9):877–86. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1007/s11547-020-01186-y>
- [27] Rabey JM, Shabtai H, Graff E, Oberman Z. [3H] dopamine uptake by platelet storage granules in Parkinson's disease. *Life Sci* 1993;53:1753–1759.
[https://doi.org/10.1016/0024-3205\(93\)90162-v](https://doi.org/10.1016/0024-3205(93)90162-v)
- [28] Aminoff MJ, Ehsanullah RS, Turner P. Uptake of dopamine and 5-hydroxytryptamine by platelets of patients with Parkinsonism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1978;41:589–592.
- [29] Tong Q, Zhang L, Yuan Y, et al. Reduced plasma serotonin and 5-hydroxyindoleacetic acid levels in Parkinson's disease are associated with nonmotor symptoms. *Parkinsonism Relat Disord* 2015;21:882–887.
<https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.05.016>
- [30] Santos-García, D., Mir, P., Cubo, E., Vela, L., Rodríguez-Oroz, M. C., Martí, M. J., Arbelo, J. M., Infante, J., Kulisevsky, J., Martínez-Martín, P., & COPPADIS Study Group. (2016). COPPADIS-2015 (COhort of Patients with PARKinson's DIsease in Spain, 2015), a global--clinical evaluations, serum biomarkers, genetic studies and neuroimaging--prospective, multicenter, non-interventional, long-term study on Parkinson's disease progression. *BMC Neurology*, 16(1), 26.
<https://doi.org/10.1186/s12883-016-0548-9>

ANEXOS

→ **ANEXO 1: FICHA CLÍNICA Y CONSENTIMIENTO INFORMADO.**

FICHA CLÍNICA	ANEXO VI. MODELO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO
<p>Nº Ficha:</p> <p style="text-align: center;">FICHA CLÍNICA</p> <p>ANTECEDENTES PERSONALES</p> <p>DNI/NIF (tres últimas cifras): XXXXXX Letra:</p> <p>Fecha de nacimiento (aaaa/mm/dd): / /</p> <p>Edad:</p> <p>Sexo (V/M): ... Familiar de paciente (DNI, tres últimas cifras):</p> <p style="padding-left: 20px;">Acompañante (S/N):</p> <p>ANTECEDENTES CLÍNICOS</p> <p>Enfermedades conocidas (Hematológicas, tiroides, digestivas, contacto con tóxicos, articulares, celiacía, etc.):</p> <p>.....</p> <p>Medicamentos y fármacos que toma actualmente (excepto anticonceptivos):</p> <p>.....</p> <p>Antecedentes familiares (Parkinson, epilepsia, demencia, celiacía, tiroides, hipertensión, etc.):</p> <p>.....</p> <p>Síntomas premotores (Estreñimiento, problemas de olfato, depresión, sueño, etc.):</p> <p>SI <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p> <p>¿Desea ser contactado?</p> <p>SI <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Número de teléfono:</p> <p style="padding-left: 20px;">email:</p>	<p style="text-align: center;">ANEXO VI. MODELO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO</p> <p><i>Por favor conteste las siguientes preguntas: (Debe señalarse con un círculo sí o no)</i></p> <p>¿Ha leído la hoja de información al paciente? SI NO</p> <p><i>(Por favor, guárdese una copia)</i></p> <p>¿Ha recibido contestaciones satisfactorias a todas sus preguntas? SI NO</p> <p>¿Ha recibido suficiente información sobre el estudio? SI NO</p> <p>¿Quién le ha explicado el ensayo clínico?: Dr./Dra.</p> <p>¿Ha comprendido que se puede retirar del estudio...?:</p> <p>- en cualquier momento SI NO</p> <p>- sin dar razones de su retirada SI NO</p> <p>- sin afectar a su futura atención médica SI NO</p> <p><i>Los datos clínicos relativos a su participación en el ensayo, serán revisados y/o auditados por personal autorizado por el promotor y posiblemente por inspectores de las Autoridades Sanitarias, tanto españolas como europeas.</i></p> <p><i>Todos los datos personales serán tratados en estricta confidencialidad.</i></p> <p>¿Da usted su permiso para que estas personas tengan acceso a su historia clínica? SI NO</p> <p>¿Ha tenido tiempo suficiente para tomar una decisión? SI NO</p> <p>¿Está de acuerdo en tomar parte voluntariamente en el estudio? SI NO</p> <p><i>Usted sólo podrá participar en el ensayo si todas las respuestas son afirmativas.</i></p> <p><i>Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.</i></p> <p style="text-align: right;">Firma del paciente _____ Fecha: _____</p> <p style="text-align: right;">Nombre y Apellidos (mayúsculas, letra clara) _____</p> <p style="text-align: right;">DNI/NIF: _____</p>



→ **ANEXO 2: HOJA INFORMATIVA SOBRE LA EXTRACCIÓN DE PLAQUETAS.**



HOJA INFORMATIVA.

Usted va a participar voluntariamente en un proyecto de investigación que tiene por objeto diagnosticar la Enfermedad de Parkinson, con mucha más antelación de la que hoy es posible.

Para ello donará **20mL** de su sangre mediante una extracción estándar practicada por un profesional sanitario autorizado del Hospital Universitario de Canarias. Estas muestras serán remitidas al Laboratorio de Farmacología de la Facultad de Medicina para su estudio.

Los médicos del Servicio de Neurología mantendrán su anonimato y los investigadores de la Facultad no tendrán acceso a sus datos personales ni a su historial clínico, más que en los aspectos relevantes para esta investigación.

Este proyecto de investigación ha sido informado favorablemente por los Comités de Ética del Hospital Universitario de Canarias y de la Universidad de La Laguna y está financiado por el Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades del Gobierno de España.

En la hoja adjunta tiene el Consentimiento Informado. No se contemplan nuevas extracciones. El estudio no supone ningún riesgo añadido a la práctica clínica básica hospitalaria.

Información de contacto.

Dr. Ricardo Borges 922.319346; rborges@ull.es

→ **ANEXO 3: CUESTIONARIO DE SNM.**

REGISTRO DE SÍNTOMAS PREMOTORES

FRECUENCIA (0-4):

0: Nunca.

1: Raramente (<1 vez/semana).

2: A menudo (1 vez/semana).

3: Frecuente (varias veces/semana).

4: Muy frecuente (a diario, persistente).

SEVERIDAD (0-3):

0: No tengo este síntoma.

1: Leve. *(Dura poco y puede hacer actividades básicas, instrumentales y avanzadas).*

2: Moderado. *(Dura menos de 3h e interfiere en sus actividades avanzadas (dificultad, pero consigue realizarlas)).*

3: Grave. *(Dura bastantes horas en el día (más 3h) y le impide hacer las actividades instrumentales y avanzadas)*

Marcar en las columnas de FRECUENCIA y SEVERIDAD lo que corresponda.

<u>Pregunta original</u> (para leer al paciente)	<u>Pregunta para plantilla</u> (nosotras)	FRECUENCIA (0-4)	SEVERIDAD (0-3)
1. ¿Tiene mareos, sensación de falta de equilibrio, de debilidad, de que se le va la cabeza, cuando pasa de estar sentado o tumbado a ponerse de pie?	Mareos, falta de equilibrio, debilidad.	0-1-2-3-4	0-1-2-3
2. ¿Ha presentado en el último mes mareos con pérdida de conciencia, desmayos, lipotimias?	Pérdidas de conciencia, desmayos, lipotimias.	0-1-2-3-4	0-1-2-3
3. ¿Tiene somnolencia excesiva por el día con episodios de quedarse dormido mientras realiza actividades como ver la TV, leer, mantener una conversación, etc?	Somnolencia excesiva.	0-1-2-3-4	0-1-2-3

4. ¿Nota fatiga, sensación de falta de fuerza, de falta de energía, que le limita para realizar sus actividades?	Fatiga, falta de fuerza y energía.	0-1-2-3-4	0-1-2-3
5. ¿Tiene dificultad para conciliar el sueño?	Alteración del sueño.	0-1-2-3-4	0-1-2-3
6. ¿Tiene pesadillas, terrores nocturnos, sueños vívidos, habla en sueños o se mueve mucho mientras duerme (da patadas o manotazos)?	Trastorno de conducta sueño REM (sueños vívidos, somniloquios, movimientos exagerados mientras duerme)	0-1-2-3-4	0-1-2-3
7. ¿Nota sensación de intranquilidad en las piernas, desasosiego, quemazón, inquietud, necesidad de moverlas en cama que mejora al moverlas, sacarlas de la cama, o levantarse y caminar?	Piernas inquietas, con necesidad de moverlas, que cesa al hacerlo.	0-1-2-3-4	0-1-2-3
8. ¿Ha perdido interés por su entorno, lo que sucede a su alrededor, lo que le pasa a sus personas más allegadas, lo que rodea su vida?	Pérdida de interés por su entorno.	0-1-2-3-4	0-1-2-3
9. ¿Ha perdido interés por realizar nuevas actividades, tareas que antes hacía, cosas pendientes de hacer?	Pérdida de interés en realizar actividades nuevas.	0-1-2-3-4	0-1-2-3
10. ¿Se siente nervioso, preocupado, intranquilo, angustiado, sin ninguna causa aparente?	Angustia, preocupación o intranquilidad sin causa aparente.	0-1-2-3-4	0-1-2-3
11. ¿Se siente triste, decaído, deprimido, con bajo ánimo sin ninguna causa aparente?	Tristeza, decaimiento o con bajo ánimo sin causa aparente.	0-1-2-3-4	0-1-2-3
12. ¿Nota que cuando hace actividades que le gustan ya no disfruta como antes, le cuesta sentir placer y disfrutar con ello?	No disfrutar como antes de actividades que le gustan	0-1-2-3-4	0-1-2-3

13. ¿Nota falta de vitalidad, sensación de vivir sin motivaciones, siempre con un estado de ánimo aplanado?	Falta de vitalidad, sentir que vive sin motivaciones, con un estado de ánimo aplanado	0-1-2-3-4	0-1-2-3
14. ¿Tiene alucinaciones visuales, es decir, ve cosas, personas, animales, sombras, que no hay en realidad?	Presencia de alucinaciones visuales	0-1-2-3-4	0-1-2-3
15. ¿Tiene ideas o pensamientos que no son verdad como que le quieren robar, hacer daño, celos, o algo similar sin fundamento ninguno?	Ideas de que le quieran robar, hacer daño, celos.	0-1-2-3-4	0-1-2-3
16. ¿Ha tenido episodios en el último mes de ver doble?	Presencia de diplopía	0-1-2-3-4	0-1-2-3
17. ¿Tiene dificultades para mantener la concentración cuando hace tareas como leer, ver la TV, coser, seguir una conversación, conducir, etc.?	Dificultad para mantener la concentración	0-1-2-3-4	0-1-2-3
18. ¿Olvida hechos recientes que han sucedido en los últimos días como conversaciones, encontrarse con una persona, haber estado en un sitio determinado, etc.?	Olvidar hechos recientes	0-1-2-3-4	0-1-2-3
19. ¿Olvida cosas como tomar el tratamiento, acudir a citas, ir a comprar algo de debía, etc.?	Olvidar tomar tratamiento, acudir a citas, comprar algo que debía	0-1-2-3-4	0-1-2-3
20. ¿Babea de tal forma que a veces se le cae la saliva por la boca?	Presencia de sialorrea	0-1-2-3-4	0-1-2-3
21. ¿Tiene problemas para tragar los alimentos, bebida, saliva, con atragantamientos?	Presencia de disfagia	0-1-2-3-4	0-1-2-3
22. ¿Tiene estreñimiento (va menos de 3 veces por semana)?	Alteraciones en el hábito intestinal (estreñimiento)	0-1-2-3-4	0-1-2-3

23. ¿Tiene que ir a orinar con urgencia en ocasiones porque si no va rápido se orina encima?	Presencia de incontinencia urinaria	0-1-2-3-4	0-1-2-3
24. ¿Tiene que ir a orinar a lo largo del día muchas veces, incluso antes de 2 horas después de haber orinado la última vez?	Presencia de polaquiuria	0-1-2-3-4	0-1-2-3
25. ¿Tiene que levantarse a lo largo de la noche varias veces porque tiene que ir a orinar?	Presencia de nicturia	0-1-2-3-4	0-1-2-3
26. ¿Ha perdido el interés por mantener relaciones sexuales?	Disminución de la libido (disfunción sexual)	0-1-2-3-4	0-1-2-3
27. ¿Tiene problemas para mantener relaciones sexuales?	Hombre: Disfunción eréctil, eyaculación precoz o dificultad para llegar al orgasmo	0-1-2-3-4	0-1-2-3
	Mujer: dificultad para alcanzar el orgasmo		
28. ¿Refiere dolor sin causa aparente (no relacionado específicamente con problemas de huesos, artrosis, lumbagos, etc)?	Dolor neuropático	0-1-2-3-4	0-1-2-3
29. ¿Ha perdido olfato o piensa que ha perdido capacidad para poder degustar los alimentos?	Presencia de hiposmia y/o ageusia	0-1-2-3-4	0-1-2-3
30. ¿Ha variado su peso de forma significativa en el último mes sin causa aparente (por ejemplo que no sea que está haciendo una dieta)?	Pérdida de peso	0-1-2-3-4	0-1-2-3
31. ¿Tiene episodios de sudoración profusa, no relacionados con que pueda hacer mucho calor?	Presencia de sudoración excesiva	0-1-2-3-4	0-1-2-3

→ **ANEXO 4: TABLA RESUMEN DE LA MUESTRA DE PACIENTES CON EP.**

Anexo 4. Contenido de serotonina plaquetaria de pacientes que padecen enfermedad de Parkinson idiopática.				
ID	Basal	Uptk	Uptk spc	Notas
565G	2.69	9.82	4.67	≥2 síntomas no motores, trastornos plaquetarios, enolismo, ADNE, iMAO, †††
844K	1.60	7.37	-	Trastornos del sueño, colitis ulcerosa, hiperplasia prostática benigna, dislipidemia, LD, iCOMT, ADNE, iMAO, Op, †
339G	0.30	6.36	2.20	≥2 síntomas no motores, trastornos plaquetarios, (extrasístoles), tabaquismo y enolismo, LD, ADNE, iMAO, AG-AC, AE, antecedentes familiares de EPi, †††
714L	1.29	10.03	6.15	≥2 síntomas no motores, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, hipotiroidismo, ≥2 factores de riesgo vascular, tabaquismo, LD, ADNE, iMAO, Bz, †††
718Q	0.09	7.23	-	≥2 síntomas no motores, hipertensión arterial, artritis, LD, iCOMT, ADNE, Amnt, antecedentes familiares de EPi, †††
012G	1.49	5.87	3.97	Trastornos del sueño, polimialgia reumática, síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST, hipotiroidismo, hiperplasia prostática benigna, trastornos plaquetarios, exposición a tóxicos, ≥2 factores de riesgo vascular, LD, iMAO, AG-AC, Bz, antecedentes familiares de EPi, †††
209J	2.52	8.11	4.77	≥2 síntomas no motores, hipotiroidismo, artrosis, gastritis, enfermedad celíaca, dislipidemia, LD, ADNE, iMAO, Bz, antecedentes familiares de EPi, ††
166X	0.37	11.45	5.92	≥2 síntomas no motores, apnea del sueño, cistitis hemorrágica, cáncer de próstata (2002), disfagia, hernia de hiato, trastornos plaquetarios, tabaquismo, LD, ADNE, iMAO, antecedentes familiares de EPi, ††
981T	1.50	6.10	3.51	≥2 síntomas no motores, enfermedad de Alzheimer, varios ictus, ≥2 factores de riesgo vascular, LD, ADNE, iCOMT, AG-AC, Bz, †††
143E	1.98	6.19	3.22	≥2 síntomas no motores, hipotiroidismo, epilepsia (jóven), artrosis, dislipidemia, LD, †††
904G	1.67	7.58	3.07	≥2 síntomas no motores, síndrome ansioso, claustrofobia, artrosis, hipertensión arterial, LD, iCOMT, ADNE, iMAO, ACh, Bz, antecedentes familiares de EPi, †††
175F	3.28	9.58	6.50	≥2 síntomas no motores, osteoporosis, exposición a tóxicos, LD, ADNE, iMAO, Bz, †††
439M	1.55	7.18	4.83	Trastornos del sueño, apnea del sueño, artrosis, exposición a tóxicos, Diabetes Mellitus, LD, ADNE, iMAO, ACh, AG-AC, †††
787R	1.69	6.50	4.34	Estreñimiento, hernia de hiato, exposición a tóxicos, hipertensión arterial, LD, ADNE, iMAO, antecedentes familiares de EPi, ††
648D	2.22	6.94	3.41	Trastornos del sueño, exposición a organofosforados, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, trastornos plaquetarios, Diabetes Mellitus, LD, ADNE, iMAO, ACh, Bz, †††
506N	1.69	8.37	4.87	≥2 síntomas no motores, exposición a organofosforados, hiperplasia prostática benigna, infección del tracto urinario, consanguinidad familiar de 3.ª generación, enolismo, ≥2 factores de riesgo vascular, LD, ADNE, iMAO, Bz, †††
726Y	1.70	5.09	2.52	Sin síntomas no motores, hernias discales, LD, iMAO, AG-AC, antecedentes familiares de EPi, †††
474J	0.20	2.92	0.86	Estreñimiento, fibrilación auricular, vértigo paroxístico, hipertensión arterial, LD, iMAO, AG-AC, Bz, AE, †††
672H	4.66	9.60	6.96	≥2 síntomas no motores, EPi juvenil, tinnitus, hernia inguinal, obstrucción pilórica al nacer, niveles altos de bilirrubina, niveles bajos de triglicéridos, LD, ADNE, iMAO, Bz, †††
462G	0.47	5.62	2.93	≥2 síntomas no motores, fibrilación auricular, osteoporosis, hipertiroidismo, ≥2 factores de riesgo vascular, tabaquismo, LD, AG-AC, Bz, †
077Z	0.28	3.30	0.95	≥2 síntomas no motores, hipotiroidismo, nódulos tiroideos, exposición a tóxicos, LD, ADNE, iMAO, antecedentes familiares de EPi, †††

Las personas anónimas fueron etiquetadas utilizando los últimos 3 dígitos y la letra de su número de identificación español. Los datos de laboratorio, obtenidos por duplicado, están expresados como nmol de serotonina (5-HT)/mg de proteína: **Basal**, contenido nativo de 5-HT; **Uptk**, captación de 5-HT después de 2h de incubación con 5-HT (10µM); **Uptk spc**, captación específica de 5-HT después de 30 minutos de incubación con reserpina (1µM) antes y durante la incubación de 2h con 5-HT. Los valores en rojo se consideran "patológicos". Obsérvese que los síntomas no motores incluyen trastornos del sueño, estreñimiento, hiposmia y depresión, y los factores de riesgo vascular incluyen Diabetes Mellitus, hipertensión arterial y dislipidemias. "EPi", enfermedad de Parkinson idiopática. Fármacos: LD, L-DOPA/Carbidopa; iCOMT, inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa; ADNE, agonistas dopaminérgicos no ergolínicos; iMAO, inhibidores de la monoaminoxidasa; ACh, antagonistas colinérgicos; Amnt, amantadina; AG-AC, fármacos antiagregantes-anticoagulantes; Bz, benzodiazepinas; Op, opioides; AE, fármacos antiepilépticos; NI, fármacos neurolépticos. Símbolos: ° DaT-SCAN normal con captación normal y simétrica; † DaT-SCAN patológico con hipocaptación unilateral; †† DaT-SCAN patológico con hipocaptación bilateral; ††† DaT-SCAN patológico con hipocaptación bilateral y asimétrica; †††† DaT-SCAN patológico con ausencia total de captación.

→ **ANEXO 5: TABLA RESUMEN DE LA MUESTRA DE PACIENTES CON PARKINSONISMOS.**

Anexo 5. Contenido de serotonina plaquetaria de pacientes que padecen Parkinsonismos (Parkinson plus o Parkinson atípico).

ID	Basal	Uptk	Uptk spc	Diagnóstico	Notas
713M	2.24	7.75	-	Temblores esenciales	Quistes aracnoideos, tinnitus, hipertensión arterial, exposición a tóxicos, enolismo, AG-AC, Bz
157N	3.70	8.12	-	Atrofia multisistémica	≥2 síntomas no motores, desnutrición, deterioro cognitivo, trastornos plaquetarios, enolismo, LD, iCOMT, ADNE, Bz, NI, ††
715Q	2.68	7.62	5.27	Síndrome tremórico lateral	≥2 síntomas no motores, parkinsonismo con DaTSCAN patológico no congruente, hipertensión arterial, LD, iMAO, NI, antecedentes familiares de EPI, †††
134A	0.19	6.67	4.23	Síndrome tremórico lateral	≥2 síntomas no motores, mioclonias, blefaroespasmos, pólipos de colon, hipertensión arterial, LD, NI, °
946H	1.76	8.09	4.41	Temblores esenciales	≥2 síntomas no motores, exposición a organofosforados, trastornos plaquetarios, epiteloma de células basales, ardor en boca y ano, vértigo periférico, artrosis, hiperplasia prostática benigna, asma, hipertensión arterial, Bz, AE, °

Las personas anónimas fueron etiquetadas utilizando los últimos 3 dígitos y la letra de su número de identificación español. Los datos de laboratorio, obtenidos por duplicado, están expresados como nmol de serotonina (5-HT)/mg de proteína: **Basal**, contenido nativo de 5-HT; **Uptk**, captación de 5-HT después de 2h de incubación con 5-HT (10µM); **Uptk spc**, captación específica de 5-HT después de 30 minutos de incubación con reserpina (1µM) antes y durante la incubación de 2h con 5-HT. Los valores en rojo se consideran "patológicos". Obsérvese que los síntomas no motores incluyen trastornos del sueño, estreñimiento, hiposmia y depresión, y los factores de riesgo vascular incluyen Diabetes Mellitus, hipertensión arterial y dislipidemias. "EPI", enfermedad de Parkinson idiopática. Fármacos: LD, L-DOPA/Carbidopa; iCOMT, inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa; ADNE, agonistas dopaminérgicos no ergolínicos; iMAO, inhibidores de la monoaminooxidasa; ACh, antagonistas colinérgicos; Amnt, amantadina; AG-AC, fármacos antiagregantes-anticoagulantes; Bz, benzodiazepinas; Op, opiáceos; AE, fármacos antiepilépticos; NI, fármacos neurolépticos. Símbolos: ° DaT-SCAN normal con captación normal y simétrica; † DaT-SCAN patológico con hipocaptación unilateral; †† DaT-SCAN patológico con hipocaptación bilateral; ††† DaT-SCAN patológico con hipocaptación bilateral y asimétrica; †††† DaT-SCAN patológico con ausencia total de captación.