

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina



*AMIMIA EN LA ENFERMEDAD
DE PARKINSON: CORRELACIÓN
CON SÍNTOMAS MOTORES Y
NO MOTORES*

TESIS DOCTORAL

TERESA MAYCAS CEPEDA

Madrid, 2021



El trabajo titulado “ Amimia en la Enfermedad de Parkinson: Correlación con síntomas motores y no motores” recogido en la presente ha sido realizado por TERESA MAYCAS CEPEDA, bajo la dirección del Dr. Pedro García Ruiz-Espiga, Profesor Asociado del Departamento de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid y Médico Adjunto del Servicio de Neurología del Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz y el Dr. Rafael Arroyo González, Jefe de Servicio del Departamento de Neurología del Hospital Universitario Quironsalud Madrid.

Opta al grado de Doctora

TERESA MAYCAS CEPEDA

VºBº El director

Fdo. Dr. García Ruiz-Espiga

VºBº El director

Fdo. Dr. Arroyo González

PEDRO GARCÍA RUIZ-ESPIGA, MÉDICO ADJUNTO DEL SERVICIO DE NEUROLOGÍA DEL HOSPITAL FUNDACIÓN JIMÉNEZ DÍAZ, **RAFAEL ARROYO GONZÁLEZ**, MÉDICO DEL SERVICIO DE NEUROLOGÍA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO QUIRONSAUD MADRID, directores de la Tesis presentada por **TERESA MAYCAS CEPEDA**

INFORMAN:

Que Doña TERESA MAYCAS CEPEDA ha realizado bajo su dirección y tutela el presenta trabajo para optar al grado de Doctora en Medicina titulado AMIMIA EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON: CORRELACIÓN CON SÍNTOMAS MOTORES Y NO MOTORES, cumpliendo todos los requisitos necesarios para su presentación como Tesis Doctoral.

Este trabajo ha generado varias comunicaciones a congresos nacionales e internacionales. El trabajo alcanza los objetivos planteados, aporta datos originales y nuevas perspectivas sobre el papel de la amimia en la Enfermedad de Parkinson. Por todo ello, se considera que el trabajo presentado es merecedor de ser aceptado como trabajo de Tesis Doctoral en el Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid.

En Madrid, a 30 de noviembre de 2021

Fdo. Fdo. Dr. García Ruiz-Espiga

Fdo. Dr. Arroyo González

A mis padres por todo, y en especial por su generosidad incondicional.

A Pablo, “perfecto compañero de viaje” en todas las aventuras que nos proponemos.

A Adriana y a Lara, por ponerme tan difícil acabar este trabajo llenándolo todo y haciéndome desear pasar con ellas cada segundo del tiempo .

AGRADECIMIENTOS

Todo aquel que haya intentado emprender y, sobretodo, lograr finalizar algún proyecto con niños pequeños, sabe el enorme esfuerzo que supone encontrar tiempo, concentración, y hasta “una habitación propia”, para su realización. Más aún, si cuando ya crees que lo tienes todo organizado y bien encaminado, aparece una pandemia que nos encierra a todos en casa. Por eso, mi máxima gratitud es para Pablo y, especialmente para mi padre y mi madre por haberme proporcionado todas esas horas necesarias y difíciles de encontrar en la vorágine del día a día. También para Amparo por cuidar de las niñas y no quejarse nunca de mis ausencias en Toledo.

A mis padres agradezco además el haberme transmitido siempre la importancia de la cultura, el conocimiento y el estudio, así como el esfuerzo hecho para lidiar con los distractores externos.

A mi hermana por su enorme ejemplo de trabajo y constancia, por las horas de estudio en pijama y con pinzas y, en definitiva, por ser mi hermana.

A mi abuela por ser una mujer llena de sabiduría, no solo del pasado sino también del presente.

Agradezco a esos profesores que a veces tienes la suerte de encontrarte y que son capaces de transmitirte su pasión por aprender.

A todos los que me enseñaron neurología a lo largo de estos años. En especial a Antxon no solo por sus conocimientos, sino también por su ejemplo de responsabilidad hacia el paciente y de integridad , y a Antonio Vaquero por su pasión por la Neurología

A Elvira y a Lucía por todas las charlas neurológicas, y no tanto, y por “salirse del camino”, porque no todos tenemos que hacer las cosas de la misma manera.

A Raquel por recordarme durante todos estos años que algún día iba a acabar este trabajo (todavía no sé si creérmelo). A Pedro por no reírse en exceso de mi incultura informática y ayudarme a resolver todos esos pequeños problemas. A Anne, a Lidia y a Rocío por darme ánimos, escuchar mis quejas y ser mis amigas.

A mis amigas por estar siempre ahí. En especial a Lucía que empezó acompañándome en la Medicina, y ha acabado haciéndolo en todo, lo médico y lo no médico.

Y para terminar, a mis directores de tesis por su enorme paciencia para aguantar estos “tiempos” tan largos.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad de Parkinson (EP) es la segunda enfermedad neurodegenerativa de inicio en la edad adulta, afectando a 6,2 millones de personas en el mundo. La alteración de la expresión facial o amimia es uno de los rasgos más característicos de la EP, descrita desde los tratados iniciales, puede estar presente desde fases precoces de la enfermedad y tiene características diferenciales con la bradicinesia de los miembros. Sin embargo, a pesar de ser un rasgo clínico bien caracterizado, su significado y su correlación con otros síntomas motores y no motores de la enfermedad ha sido muy poco estudiada hasta el momento.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo es evaluar la asociación entre la amimia y otros síntomas motores y no motores, entre los que incluimos la cognición, la depresión y la calidad de vida.

Proponemos como hipótesis de trabajo:

- La amimia parkinsoniana es un signo infradiagnosticado que se puede correlacionar con los síntomas motores y no motores de la EP y es marcador general de la evolución de la enfermedad.
- La amimia se correlaciona de manera específica con los síntomas axiales motores y con el deterioro cognitivo
- La frecuencia de parpadeo podría ser un indicador adicional en la valoración de la mímica facial en las personas con EP.

Proponemos como objetivos específicos de este trabajo:

- Evaluar la presencia de amimia en una serie de pacientes con EP, referida tanto a la porción superior de la cara como a la inferior.
- Evaluar la relación entre amimia y síntomas motores (axiales y no axiales) y no motores (depresión, cognición y calidad de vida) en pacientes con EP.
- Determinar la utilidad de la frecuencia de parpadeo en la evaluación de la mímica facial en la EP.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudiamos prospectivamente la amimia en una serie de pacientes con EP. La evaluación clínica se realizó utilizando la Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) y los test cronometrados. La cognición, la depresión y la calidad de vida, se evaluaron mediante la Parkinson's Disease Cognitive Rating Scale (PD-CRS), the 16-Item Quick Inventory of Depressive Symptomatology (QIDS-SR16), y la escala PDQ-39, respectivamente. La evaluación clínica de la amimia se realizó mediante el ítem 19 de la UPDRS III. Finalmente, estudiamos la amimia de la mitad superior de la cara midiendo la frecuencia de parpadeo en reposo y durante la conversación espontánea.

RESULTADOS

Incluimos 75 pacientes. La amimia (evaluada mediante el ítem 19 UPDRSIII) se correlacionó con la UPDRS total y con la motora (r : 0,551 y 0,529 de Spearman), así como con los subcores rigidez, bradicinesia distal y motor axial (r : 0,472; r : 0,252 y r : 0,508, respectivamente). Se correlacionó también con la gravedad de la enfermedad

mediada mediante la escala de Hoehn and Yahr ($r: 0,442$), los test cronometrados, los bloqueos de la marcha, la situación cognitiva ($r: 0,290$) y la calidad de vida ($r: 0,268$).

La frecuencia de parpadeo se correlacionó solo con la amimia (ítem 19 UPDRS III), con la UPDRS motora y con la total. Los pacientes con bloqueos de la marcha presentaron mayor grado de amimia ($p < 0,05$). Y lo mismo ocurrió con los pacientes con deterioro cognitivo ($p < 0,05$)

CONCLUSIONES

- La amimia se correlacionó con los síntomas motores, y especialmente con los síntomas axiales, en la Enfermedad de Parkinson.
- La amimia se correlacionó con la cognición y con la calidad de vida en pacientes con Enfermedad de Parkinson.
- La amimia parece un buen indicador global de Enfermedad de Parkinson
- La frecuencia de parpadeo no parece un buen indicador de la amimia y no obtuvo buenas correlaciones con el resto de las variables

ABREVIATURAS

DCL: deterioro cognitivo leve

ECP: estimulación cerebral profunda

EP: Enfermedad de Parkinson

IMAO-B inhibidores de la monoaminooxidasa tipo B

L-DOPA levodopa

LMPCv: corteza premotora ventrolateral

LMPCd : córtex premotor dorsal

MCI: Mild cognitive impairment”

M1: área motora primaria

M2: corteza motora suplementaria

M3: córtex motor cingular rostral

M4: córtex motor dorsal cingular

PD- CRS: Parkinson Disease Cognitive Rating Scale

PDQ39: Auto cuestionario de calidad de vida

SNpc sustancia negra *pars compacta*

TCSREM: Trastorno de conducta del sueño REM

UPDRS: Unified Parkinson’s Disease Scale

UPDRS-III: subescala motora de la UPDRS

QIDS-SR16: Cuestionario para evaluación de sintomatología depresiva

REM-8: Receptor-mediated endocytosis 8

ÍNDICE

ÍNDICE GENERAL

INTRODUCCIÓN	xviii
1. Definiciones:	3
2. Enfermedad de Parkinson.....	4
2.1. Generalidades:	4
2.2. Epidemiología y factores de riesgo:	5
2.3. Etiopatogenia:	8
2.4. Manifestaciones clínicas:.....	11
2.5. Diagnóstico:.....	14
2.6. Tratamiento:.....	15
3 Bases anatómicas y fisiológicas de la expresión facial:	20
3.2. Núcleo facial:.....	22
3.3. Áreas corticales.....	22
3.4. Ganglios basales	25
3.5. Movimientos faciales voluntarios y emocionales.....	25
4 La mímica facial en la Enfermedad de Parkinson	27
5 La frecuencia de parpadeo en la amimia de la EP	32
6 Papel de la amígdala en la EP y su posible relación con la amimia.....	33
HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS	38
1. Hipótesis de trabajo	39
2. Objetivos.....	39
MATERIAL Y MÉTODOS	40
1. Diseño y población de estudio	41
2. Obtención de datos	43
2.1. Evaluación clínica de la Enfermedad de Parkinson.....	43
2.2. Evaluación de la expresión facial:	44
3. Procedimiento.....	45
3.1. Valoración clínica:.....	45
4. Variables.....	46
4.1. Datos demográficos:	46
4.2. Datos referentes a las características de la EP:.....	46
4.3. Escalas empleadas:	47
5. Valoración de la frecuencia de parpadeo.....	53
6. Análisis estadístico	54

7.	<i>Cronograma</i>	56
	RESULTADOS	58
1.	<i>Análisis descriptivo: características de la muestra</i>	59
2.	<i>Distribución de la muestra</i>	61
3.	<i>Análisis de correlación</i>	62
3.1	Correlación entre grado de amimia y escalas motoras	62
3.2	Correlación entre grado de amimia y escalas cognitivas.....	63
3.3	Correlación entre grado de amimia y calidad de vida	64
3.4	Correlación entre grado de amimia y estado anímico	65
3.5	Correlación entre grado de amimia y tiempo de evolución de la enfermedad 65	
3.6	Correlación entre la frecuencia de parpadeo y el resto de los parámetros .	67
4.	<i>Parpadeo disminuido</i>	71
5.	<i>Distribución de la amimia en función del sexo</i>	73
6.	<i>Pacientes con y sin bloqueos de la marcha</i>	74
7.	<i>Pacientes con y sin demencia</i>	76
8.	<i>Pacientes con y sin discinesias</i>	78
8.	<i>Análisis de regresión</i>	79
9.	<i>Pacientes con y sin amimia</i>	82
	DISCUSIÓN	84
1.	<i>Características de la muestra</i>	88
2.	<i>Relación entre amimia y síntomas motores</i>	89
3.	<i>Relación entre amimia y trastorno de la marcha</i>	91
4.	<i>Relación entre amimia y cognición</i>	94
5.	<i>Relación entre amimia y depresión</i>	99
6.	<i>Relación entre amimia y calidad de vida</i>	102
7.	<i>Frecuencia de parpadeo como herramienta para la evaluación de la amimia en la EP</i>	103
8.	<i>Limitaciones y fortalezas</i>	106

CONCLUSIONES	110
BIBLIOGRAFÍA	112
ANEXOS.....	120

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1: Formas monogénicas de EP, adaptada de <i>Kalia LV and Lang AE</i>	8
TABLA 2: Estadios de Braak en la EP	11
TABLA 3: Tratamiento farmacológico de los síntomas motores y las fluctuaciones motoras. Adaptada de <i>Kalia LV and Lang AE</i>	18
TABLA 4: Tratamiento farmacológico de síntomas no motores, adaptada de <i>Kalia LV and Lang AE</i>	19
TABLA 5: Fuerza de relación en función de los valores de r	54
TABLA 6: Características de los pacientes	60
TABLA 7: Resumen de los principales resultados de correlación entre la amimia (ítem 19 de la UPDRS III) y el resto de las variables	66
TABLA 9: Estudio de correlación entre la frecuencia de parpadeo y el resto de variables en el subgrupo de pacientes con parpadeo disminuido (n 44)	72
TABLA 10: Distribución de la amimia por sexos	73
TABLA 11: Distribución de la amimia entre pacientes con y sin bloqueos de la marcha	74
TABLA 12: Características de la EP entre pacientes con y sin bloqueos de la marcha	75
TABLA 13: Comparación del grado de amimia entre pacientes con y sin demencia ...	76
TABLA 14: Distribución de las diferentes variables en pacientes con y sin demencia.	77
TABLA 13: Comparación del grado de amimia entre pacientes con y sin discinesias .	78
TABLA 15: Análisis de regresión lineal simple	79
TABLA 16: Diferentes modelos de análisis de regresión lineal múltiple	80
TABLA 17: Comparación de pacientes con amimia y sin amimia	82

I. INTRODUCCIÓN

La Enfermedad de Parkinson (EP) es la segunda enfermedad neurodegenerativa de inicio en la edad adulta en frecuencia, tras la Enfermedad de Alzheimer. Afecta, al menos, a 6,2 millones de personas en el mundo y, dado que en la actualidad no existe tratamiento curativo, genera gran discapacidad con un importante impacto socio-sanitario. Hasta el momento no existen biomarcadores biológicos ni clínicos que permitan un diagnóstico precoz ni que tengan un valor pronóstico establecido.

Por otro lado, los movimientos faciales son fundamentales para la comunicación no verbal humana. Sus características faciales difieren de las de otras partes del cuerpo, carecen de articulaciones, de feedback visual y propioceptivo y no se registran ondas trifásicas en el electromiograma. Es interesante, además, la existencia de sistemas neuronales diferentes para los movimientos voluntarios y los emocionales.

Uno de los rasgos distintivos de la EP es la alteración en la expresividad facial o amimia, hipomimia o hipocinesia facial (amimia para resumir) que se acompaña de una alteración en el procesamiento de las expresiones emocionales. Es una característica de la enfermedad, descrita desde los tratados iniciales sobre la EP pero mal conocida y peor analizada. La amimia puede estar presente en fases muy precoces y, a diferencia de la bradicinesia de los miembros, habitualmente no es asimétrica. A pesar de ser un rasgo clínico bien caracterizado, su relación con otros aspectos motores y no motores de la EP ha sido poco estudiada hasta el momento.

1. Definiciones:

- **Bradicinesia:** lentitud en la ejecución de movimientos voluntarios simples y complejos (1).
- **Hipocinesia o acinesia:** disminución en la amplitud o pérdida del movimiento voluntario y espontáneo (reducción en el braceo, en la longitud del paso o en el tiempo de reacción) (1). Aunque la bradicinesia es característica de la EP, lo es especialmente aquella que muestra disminución progresiva en la amplitud al realizar movimientos secuenciales (respuesta decremental) (2).
- **Hipomimia o amimia:** reducción o pérdida de los movimientos faciales espontáneos y de las expresiones faciales emocionales (1).

2. Enfermedad de Parkinson

2.1. Generalidades:

La EP fue descrita por primera vez por James Parkinson en 1817, en su ensayo médico “An Essay on the Shacking Palsy”. En esta breve obra, definió las características principales de la enfermedad basándose en la observación de seis casos clínicos, varios de ellos analizados sólo de forma visual o muy superficial. Posteriormente, Jean-Martin Charcot estableció el nombre de la enfermedad en honor a su descubridor y concretó los síntomas motores de la EP (3). Inicialmente, la EP se identificó como un trastorno puramente motor bien caracterizado, definido por la presencia de bradicinesia, rigidez, temblor de reposo e inestabilidad postural, hacia cuya corrección se destina la terapia dopaminérgica. Sin embargo, un mayor conocimiento de la etiopatogenia de la enfermedad y la clínica ha favorecido la inclusión de síntomas no motores (4,5).

La EP es la segunda enfermedad neurodegenerativa de inicio en la edad adulta en frecuencia, después de la Enfermedad de Alzheimer (6–8). Desde el punto de vista anatomopatológico, se caracteriza por la pérdida precoz de neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra *pars compacta* (SNpc). Existe, además, afectación de otras áreas del sistema nervioso más allá de los ganglios basales y de otros neurotransmisores además de la dopamina (9). Hasta el momento se desconoce la causa que desencadena la neurodegeneración, aunque se piensa que pueda tratarse de una relación compleja entre tóxicos ambientales, predisposición genética y envejecimiento.

En la actualidad, el tratamiento principal de la EP sigue siendo sintomático, con fármacos destinados al aumento de la concentración de dopamina o a la estimulación de los receptores postsinápticos.

2.2. Epidemiología y factores de riesgo:

Los estudios de prevalencia e incidencia de la EP varían ampliamente en función de los criterios diagnósticos, la metodología empleada y el área geográfica estudiada.

Según datos del *Global Burden of Disease Study* de 2015, se estima una **prevalencia** mundial de, en torno a, 6,2 millones de personas. Sin embargo, se piensa que esta podría ser superior debido al gran número de casos no diagnosticados (10).

Las tasas de prevalencia de la EP oscilan ampliamente entre el 18 y 418 por 100.000 habitantes en el mundo, debido a las distintas metodologías empleadas por los diferentes estudios. Es más frecuente en Europa, Norte América y Sudamérica (66-1.500, 111-329 y 31-470 por 100.000 habitantes respectivamente) comparada con los países de África, Asia y los países árabes (10-43, 15-119 y 27-43 por cada 100.000 habitantes, respectivamente) (9). De manera general, en los países occidentales se supone una tasa de prevalencia de entre 102 y 190 por cada 100.000 habitantes. Otros estudios hablan de una prevalencia en torno al 0,3% en la población general de países industrializados (11). Mediante el estudio Europarkinson se observaron tasas de prevalencia similares en distintos países de Europa (12). Respecto a la tasa de prevalencia por razas, los datos son contradictorios, pero algunos estudios han sugerido una menor tasa de prevalencia entre la población negra (13). En

Estados Unidos se ha descrito una mayor incidencia en hispanos, seguida de blancos no hispanos, asiáticos y en último lugar afroamericanos (9).

La **incidencia** descrita varía entre 10 a 18 por 100.000 habitantes y año (9).

La **edad media** de aparición de la enfermedad se sitúa en torno a los 60 años (11), siendo una enfermedad poco común antes de los 50 años. Afecta a entre el 1-2% de los mayores de 65 años, con un pico alrededor de los 80 años. Por ello, con la tendencia al envejecimiento de la población, la incidencia y la prevalencia de la enfermedad irán en aumento en los próximos años, y se estima que entre 2005 y 2030 las cifras mundiales se habrán duplicado, pudiendo haber en 2040, 13 millones de personas afectadas (9,10).

Respecto a la **distribución por sexos**, existe una clara predominancia de la EP en el sexo masculino (incidencia y prevalencia de 1,5-2 veces mayor en hombres que en mujeres) (11). También se han descrito algunas diferencias en las características clínicas de la enfermedad por sexos: edad de inicio en torno a 2,1 años mayor en mujeres que en hombres (53,4 frente a 51,6), menor gravedad de los síntomas al diagnóstico (un 67% presentan fenotipo tremórico frente al 48% de los hombres) y una progresión más lenta hacia la incapacidad motora en mujeres. Sin embargo, las mujeres tienen mayor prevalencia de síntomas no motores, incluyendo ansiedad, depresión y el estreñimiento; mientras que en los hombres domina la somnolencia diurna, la sialorrea y las alteraciones de la esfera sexual (11).

La **supervivencia media** desde el diagnóstico es de 15 años, aunque hay pacientes que viven décadas tras el debut de la enfermedad (11). La causa principal de fallecimiento son las infecciones respiratorias (5).

Respecto a los **factores de riesgo ambientales**, se han identificado 11 factores de riesgo implicados en el desarrollo de la EP entre los que destacan la exposición a pesticidas, los antecedentes de traumatismos cráneo-encefálicos, la vida en áreas rurales, el consumo de betabloqueantes, el trabajo en agricultura y el consumo de agua de pozo. Factores ambientales asociados a un menor riesgo de desarrollo de la enfermedad incluyen el consumo de tabaco, café y alcohol y el uso de analgésicos no esteroideos y antagonistas de los canales de calcio (9).

En cuanto a la implicación de **factores genéticos**, en los últimos años se han descubierto múltiples genes implicados en el desarrollo de la enfermedad. Por el momento, se calcula que sólo el 5-10 % del total de pacientes parkinsonianos tienen una herencia monogénica establecida; la gran mayoría de las alteraciones genéticas se consideran polimorfismos de susceptibilidad. Aunque la primera mutación conocida fue la del SNCA que codifica la proteína de la alfa-sinucleína, las causas más frecuentes de EP genéticas son la mutación del LRKK2 y de la parkina, con herencia autosómica dominante y recesiva respectivamente. Sin embargo, el mayor factor de riesgo genético para el desarrollo de EP es la mutación del GBA que codifica la beta glucocerebrosidasa, enzima deficiente en la Enfermedad de Gaucher. En las últimas décadas los diferentes avances en el área de la genética han permitido conocer múltiples genes de susceptibilidad para el desarrollo de la EP (9,11) (TABLA 1).

TABLA 1: Formas monogénicas de EP, adaptada de *Kalia LV and Lang AE*

	Proteína	PARK
Autosómica dominante		
SNCA	α - sinucleína	PARK1
LRRK2	<i>Leucine rich repeat kinase 2</i>	PARK8
VPS35	Vacuolar protein sorting 35	PARK17
EIF4G1	Eukaryotic translation initiation factor 4- γ 1	
DNAJC13	Receptor-mediated endocytosis 8 (REM-8)	
CHCHD2	Coiled-coil-helix-coiled-coil- helix domain containing 2	
Autosómico recesivo		
Parkina	Parkina	PARK2
PINK1	<i>PTEN-induced putative kinase 1</i>	PARK6
DJ1	DJ1 superfamilia	PARK7

2.3. Etiopatogenia:

La causa última de la EP es desconocida. El principal marcador de la enfermedad es la degeneración dopaminérgica con pérdida de neuronas de la SNpc, que produce una cascada de cambios funcionales en el circuito de los ganglios de la base, responsable de los síntomas cardinales de la enfermedad (14).

Sin embargo, hoy en día, la EP se considera una enfermedad progresiva en la que la afectación por cuerpos de Lewy y neuronas distróficas de Lewy se produce en múltiples órganos y sistemas y es responsable de los síntomas motores y no motores que caracterizan clínicamente la enfermedad.

Uno de los modelos más ampliamente aceptados en la actualidad es el propuesto por *Braak* y colaboradores, que sugiere la expansión en el tiempo del depósito de cuerpos de Lewy con afectación de distintas partes del sistema nervioso. Este modelo no limita la alteración del sistema nervioso a las neuronas dopaminérgicas de los núcleos del tronco del encéfalo, sino que trata de definir una secuencia predecible de lesión del sistema nervioso, estableciendo diferentes estadios en función de las áreas afectadas. Es un modelo desarrollado mediante estudios semicuantitativos de cuerpos de Lewy en series de autopsias (4,15,16) y cada vez cuenta con más aceptación en la comunidad científica al haber demostrado una aceptable correlación entre los hallazgos anatomopatológicos y los datos clínicos. A pesar de ello, no ha estado exento de polémica, dado que existen trabajos en los que no se ha podido comprobar dicha correlación (4).

De acuerdo con *Braak*, el depósito de cuerpos de Lewy comenzaría en el cerebro inferior. En una fase inicial se afectarían el núcleo dorso medial del vago, la zona intermediaria reticular y el núcleo olfatorio anterior. En el estadio 2 la afectación se extendería al núcleo caudal del rafe, al núcleo reticular y al complejo cerúleo-subcerúleo. En estos dos primeros estadios el paciente permanecería asintomático desde el punto de vista motor, pero las zonas afectadas podrían explicar la sintomatología inicial no motora autonómica y olfatoria (síntomas pre motores) (4,17–19). En el estadio 3 la afectación se extendería al núcleo cerúleo, al núcleo central de la amígdala, a los núcleos basales del prosencéfalo, y a la SNpc (posteromedial y posterolateral). En el estadio 4 se afectaría el área anteromedial temporo-límbica, el neocórtex y la amígdala.

Mientras que los estadios 1 y 2 son preclínicos. Los estadios 3 y 4 se consideran fases clínicas sintomáticas. Finalmente, los estadios 5 y 6 corresponderían con las fases terminales de la enfermedad y en ellos existiría afectación del neocortex, de la corteza asociativa sensitiva y de áreas prefrontales. En fases más avanzadas habría también afectación de la corteza sensitiva primaria y de áreas motoras, que evolucionaría hasta afectar a la totalidad del neocortex (4,20,21) **(TABLA 2)**.

TABLA 2: Estadios de Braak en la EP

Estadio 1	Sistema nervioso autónomo (plexo digestivo) Sistema olfatorio (bulbo olfatorio, núcleo olfatorio) Bulbo raquídeo: núcleo motor dorsal del vago y área reticular intermedia
Estadio 2	Protuberancia: Locus ceruleus, núcleo posterior del raphe, porción magnocelular de la formación reticular Sustancia gris medula espinal
Estadio 3	Protuberancia: Núcleo pedunculopontino Mesencéfalo: sustancia negra pars compacta Núcleo magnocelular, núcleo basal de Meynert Sistema límbico: subnúcleo central de la amígdala
Estadio 4	Sistema límbico: Núcleo accesorio cortical y basolateral de la amígdala, núcleo intersticial de la estría terminal, claustrum ventral Tálamo: núcleo intralaminar Córtex temporal: mesocórtex temporal anteromedial, hipocampo región CA2
Estadio 5	Múltiples regiones corticales: córtex prefrontal y áreas corticales de asociación
Estadio 6	Córtex insular, área motora primaria, área somatosensorial

2.4 Manifestaciones clínicas:

Síntomas pre motores:

Existe un conjunto de síntomas que se manifiestan antes del diagnóstico de la EP, si bien no son exclusivos esta enfermedad. Entre ellos destaca la hiposmia, el trastorno de conducta del sueño REM (TCSREM) y otros síntomas neuropsiquiátricos que incluyen la depresión, la disfunción cognitiva leve o el estreñimiento. Su utilidad en la actualidad a nivel clínico reside en la evaluación de los mismos de manera retrospectiva, de forma que ayudan a realizar el diagnóstico diferencial entre EP y otros parkinsonismos. Diversos estudios evalúan su utilidad en el diagnóstico precoz.

Síntomas motores:

Los síntomas motores han definido la EP desde su descripción y es a los que más importancia se ha otorgado de manera tradicional. Destacan la bradicinesia, la rigidez, el temblor de reposo y la inestabilidad postural. No obstante, se trata de una enfermedad muy heterogénea, lo que ha llevado a clasificarla en diferentes subtipos en función de los síntomas motores predominantes. Aunque no existe consenso sobre estos fenotipos, habitualmente, de manera empírica, se divide en **EP predominantemente tremórica**, donde el síntoma predominante es el temblor de reposo, **EP no tremórica** (que en ocasiones se subdivide en rígido-acinético e inestabilidad postural con trastornos de la marcha) y **mixta o indeterminada**, cuando coexisten diferentes síntomas en similar intensidad. Se ha sugerido que estos fenotipos presenten ciertas diferencias en la evolución, de manera que la EP predominantemente tremórica tenga un mejor pronóstico con una progresión más lenta y menos síntomas motores y no motores asociados. Posiblemente, existan también diferencias en la etiopatogenia subyacente (9).

A medida que la enfermedad progresa, se produce un empeoramiento en los síntomas motores y surgen las fluctuaciones motoras y no motoras y las discinesias, cuyo manejo precisa un esquema terapéutico cada vez más complejo.

En las fases avanzadas, parte de los síntomas responden sólo parcialmente a la terapia dopaminérgica, especialmente los síntomas motores axiales: inestabilidad postural, bloqueos de la marcha, caídas, disfagia y disartria. Se calcula que, tras 17 años de

evolución de la enfermedad, en torno al 80% de los pacientes presentan caídas y bloqueos de la marcha con importante repercusión sobre la calidad de vida (9,11).

Síntomas no motores:

Junto a estos síntomas cardinales de la EP, cada vez cobran mayor importancia las manifestaciones no motoras tanto por su frecuencia como por su implicación sobre la calidad de vida de los pacientes y familiares. Diversos estudios recientes han señalado que el 100% de los pacientes diagnosticados de EP tienen al menos un síntoma no motor. Su etiopatogenia ha tratado de explicarse mediante la teoría de los estadios de Braak, que podrían justificar la presencia de síntomas no motores antes de la aparición de los síntomas motores (20). Los síntomas no motores pueden dividirse en disautonomía, trastorno del sueño, trastorno del ánimo, afectación cognitiva, dolor y trastornos sensitivos. Es importante señalar que, algunas de ellas, como la disautonomía, el TCSREM, la depresión y las alteraciones olfatorias, pueden preceder en varias décadas a la aparición de los síntomas cardinales de la EP y al diagnóstico de la misma.

Cabe destacar que, contrariamente a lo pensado hasta hace pocos años, entre el 15 y el 40% de los pacientes cumplen criterios de deterioro cognitivo leve (DCL) al diagnóstico e incluso en EP prodrómica (22,23). Entre el 18,9 y el 38,2% de los pacientes con EP tienen DCL en los primeros años de la enfermedad, y se calcula que entre aquellos con cognición normal al diagnóstico, en torno al 10% podrían desarrollar DCL anualmente (22,23). Se ha llegado a sugerir que podría tratarse de un síntoma premotor, ya que diversos estudios muestran una prevalencia de entre el 10 y el 23,5 % de disfunción cognitiva en pacientes de nuevo diagnóstico no tratados. Los síntomas iniciales más frecuentes son la disfunción ejecutiva, seguida en segundo lugar de alteraciones de la memoria (24). Se calcula que un

10% de los pacientes desarrolla demencia entre los 3 y los 5 años siguientes al diagnóstico. Tras diez años de evolución de la enfermedad, más del 75% de los enfermos cumplen criterios de demencia (23).

Respecto a los síntomas neuropsiquiátricos, la depresión se encuentra entre los síntomas premotores más frecuentes con una prevalencia del 17% para depresión mayor, 22% para depresión menor y 13% para distimia (25). La ansiedad y la apatía también son síntomas frecuentes en la EP. Concretamente la apatía puede llegar a estar presente hasta en el 40% de los pacientes conllevando una disminución en la calidad de vida, aumento de la dependencia y mala respuesta terapéutica. La ansiedad tiene una prevalencia de entre el 20 y 40%, pudiendo manifestarse como trastornos por ansiedad generalizada, agorafobia, crisis de pánico y fobia social (26).

2.4 Diagnóstico:

El diagnóstico actual de la EP se basa en una serie de criterios clínicos, basados en la presencia de bradicinesia y rigidez, en ausencia de signos de alarma o “banderas rojas” que orienten hacia el diagnóstico de enfermedades alternativas. Uno de los criterios diagnósticos más empleados son los del banco de cerebros de Reino Unido, que alcanzan una sensibilidad del 90% (27,28) (**ANEXO 1**). No obstante, para el diagnóstico de certeza es necesaria la confirmación anatomopatológica de la pérdida neuronal en la SNpc moderada-grave asociada a la presencia de cuerpos de Lewy en las neuronas restantes y la ausencia de marcadores que sugieran causas alternativas de parkinsonismo. Este nivel de

certeza diagnóstica sólo se obtiene de manera excepcional en estudios postmortem (9,19,29–31) .

Las pruebas de imagen, la ecografía transcraneal y diversos estudios de medicina nuclear encaminados a evaluar la función de los receptores dopaminérgicos pre y postsinápticos pueden servir para apoyar el diagnóstico y descartar causas secundarias de parkinsonismo, si bien no forman parte de los criterios diagnósticos.

Hasta el momento, no se ha podido encontrar un buen biomarcador de la enfermedad que permita un diagnóstico objetivo y precoz de la EP y un buen seguimiento de la neurodegeneración. Actualmente existen varios estudios en marcha en este campo y su descubrimiento sería de gran utilidad a la hora de estudiar tratamientos modificadores del curso de la enfermedad.

2.5 Tratamiento:

Los tratamientos disponibles en la actualidad están encaminados a reponer el déficit dopaminérgico y mejorar la sintomatología y calidad de vida de los pacientes. No existe ningún fármaco modificador del curso de la enfermedad, si bien la mayor parte de las investigaciones actuales están centradas en la búsqueda de moléculas neuroprotectoras. El momento de iniciar tratamiento debe de individualizarse, en función de la afectación de la calidad de vida que ocasione la enfermedad.

El principal tratamiento de los síntomas motores se realiza con fármacos cuyo objetivo es aumentar la dopamina intracerebral o estimular al receptor dopaminérgico postsinápticos. Entre ellos está la levodopa (L-DOPA), los agonistas dopaminérgicos, los inhibidores de la monoaminoxidasa tipo B (IMAO-B) y la amantadina. Tradicionalmente, la bradicinesia distal y la rigidez son los síntomas que mejor responden a terapia dopaminérgica en fases iniciales, mientras que la respuesta del temblor es mucho mas variable y con frecuencia precisa dosis más elevadas de dichos tratamientos, u otro tipo de fármacos como los anticolinérgicos.

Según avanza la enfermedad comienzan las complicaciones motoras como resultado, en parte, de la estimulación pulsátil de las neuronas dopaminérgicas degeneradas. En este momento se emplean estrategias encaminadas a alargar la vida media de la dopamina (asociar agonistas dopaminérgicos, IMAO-B o formulaciones de L-DOPA de liberación prolongada) o bien a conseguir una estimulación dopaminérgica más continua mediante la administración de dopamina intraduodenal por perfusión continua (Duodopa©), la administración de apomorfina subcutánea y la estimulación cerebral profunda (**TABLA 3**).

Respecto a los síntomas no motores, al participar en su etiopatogenia neurotransmisores más allá de los dopaminérgicos, su tratamiento se realiza con diferentes tipos de fármacos, aunque en muchos casos con un resultado poco satisfactorio al no existir fármacos específicos y/o por los efectos secundarios de los mismo. La **TABLA 4** muestra un resumen estos tratamientos.

Por otro lado, los síntomas axiales que aparecen en los estadios avanzados de la EP como el trastorno de la marcha o el deterioro cognitivo, presentan en general un tratamiento poco satisfactorio, relacionado con la implicación de otros neurotransmisores como la acetilcolina.

TABLA 3: Tratamiento farmacológico de los síntomas motores y las fluctuaciones motoras.

Adaptada de Kalia LV and Lang AE

Levodopa

- Levodopa-carbidopa
- Levodopa-benserazida

Agonistas dopaminérgicos

- No ergóticos
 - Apomorfina
 - Pramipexol
 - Ropinirol
 - Rotigotina
- Ergóticos
 - Bromocriptina
 - Carbegolina

IMAO-B

- Rasagilina
- Selegilina
- Safinamida

ICOMT

- Entacapona
- Tolcapona
- Opicapona

Otros

- Amantadina
 - Anticolinérgicos
-

IMAO-B: Inhibidores de la mono-amino oxidasa tipoB; ICOMT: Inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa

TABLA 4: Tratamiento farmacológico de síntomas no motores, adaptada de *Kalia LV and Lang AE*

Síntoma	Tratamiento
<u>Síntomas cognitivos</u>	
• Demencia	IACE: Rivastigmina
<u>Síntomas psiquiátricos</u>	
• Depresión	ADA: Pramipexol ISRS: Citalopram, escitalopram, fluoxetina, paroxetina, sertralina IRSN: desvenlafaxina Antidepresivos tricíclicos: nortriptilina
• Psicosis	Antipsicóticos: Clozapina, quetiapina IACE: Rivastigmina
<u>Trastornos del sueño</u>	
• TCSREM	Benzodiazepinas: Clonazepam Melatonina
<u>Disfunción autonómica</u>	
• Estreñimiento	Laxantes osmóticos
• Alteraciones de la motilidad gastrointestinal	Agonistas dopaminérgicos de acción periférica: domperidona
• Hipotensión ortostática	Agonistas dopaminérgicos de acción periférica: domperidona Mineralcorticoides: Fludrocortisona Vasopresores: Midodrine Inhibidores de la acetilcolinesterasa: Piridostigmina Droxidopa
• Sialorrea	Anticolinérgicos: Gotas de atropina Neurotoxinas: Toxina botulínica
<u>Fatiga</u>	Estimulantes: metilfenidato, modafinilo

IACE: Inhibidores de la acetilcolinesterasa, ADA: Agonistas dopaminérgicos, ISRS: Inhibidores de la recaptación de serotonina, IRSN: Inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina.

3. Bases anatómicas y fisiológicas de la expresión facial:

Los movimientos faciales son fundamentales para la comunicación social y afectiva de los seres humanos. Sin embargo, sus funciones no se limitan a dicho papel, si no que participan también en procesos viscerales automáticos y somáticos, como la alimentación o la articulación del lenguaje. Existen movimientos faciales automáticos, voluntarios y emocionales, cada uno de ellos con circuitos anatómicos diferentes.

Debido a la complejidad y particularidad de sus funciones, el sistema motor facial presenta características distintivas respecto al sistema motor de los miembros: los músculos faciales carecen de fascias, el sistema motor facial no tiene articulaciones, sistema de *feedback* visual ni propioceptivo muscular (salvo por la aportación de las aferentes cutáneas y auditivas) y carece de inhibición recurrente. Presenta, además, una gran variabilidad anatómica entre personas.

Los músculos de la mímica habitualmente no actúan de manera independiente, si no que se contraen en grupos musculares, formando unidades funcionales, representación que se mantiene a lo largo de todo el sistema nervioso central, desde el tronco del encéfalo hasta la corteza. Existen sinergias estables y estereotipadas entre distintos músculos, de manera que se contraen siempre juntos para formar un determinado movimiento o “postura facial”. Estas sinergia, se producen también con otros tipos de movimientos como son los oculares. A su vez, los músculos homólogos de ambos lados de la cara presentan coherencia a la hora de contraerse para realizar determinados movimientos. Sin embargo, el grado de

reciprocidad en dicha contracción puede variar en función del movimiento realizado. Todo ello sugiere, la existencia de una representación conjunta de ambos lados de la cara.

A continuación resumimos los conocimientos existentes hasta la fecha sobre el sistema motor facial.

3.1 Nervio facial

El nervio facial o VII par craneal nace en la parte ventro-lateral de la unión bulbo-protuberancial. Se distinguen tres partes del nervio a lo largo de su recorrido: intracraneal, intrapetrosa o intratemporal y extracraneal. Las ramas motoras del nervio, durante su recorrido, dan una primera colateral, el nervio auricular posterior y, a continuación, forman cinco ramas terminales (temporal, cigomática, mandibular, maxilar y ramas cervicales). En torno a la parótida estas ramas se anastomosan formando plexos nerviosos, con una gran variabilidad entre diferentes personas. Cabe destacar que, el nervio facial, produce una inervación de los músculos de la cara exclusivamente unilateral y, probablemente, presenta cierto grado de organización musculotrópica, especialmente a nivel del tronco del nervio. Durante su recorrido, realiza numerosas anastomosis con otros nervios motores, sensitivos y autonómicos. En su parte extracraneal dominan las que realiza con el nervio trigémino, formando unidades funcionales sensitivo-motoras, de manera que, a nivel distal, podría considerarse un nervio mixto (32).

3.2 Núcleo facial:

En humanos, el núcleo del nervio facial es el mayor de todos los núcleos del tronco del encéfalo. Se localiza en la porción caudal de la protuberancia ventro-lateral y contiene sólo motoneuronas destinadas a los músculos de la mímica. Tanto en humanos como en primates, presenta también cierto grado de distribución organizada de manera que las motoneuronas destinadas al mismo músculo se agrupan juntas en columnas longitudinales con orientación cráneo-caudal (32). El núcleo facial está formado por 4 subunidades (medial, lateral, dorsolateral y núcleo intermedio). El **subnúcleo dorsal** inerva los músculos de alrededor del ojo y el **subgrupo medial** contiene las motoneuronas encargados de los músculos de alrededor de la oreja. El **lateral**, que es el de mayor tamaño en humanos, inerva la musculatura peribucal, de manera que las neuronas más dorsales estarían destinadas a la parte superior de la boca (implicadas en la sonrisa, por ejemplo) y las más ventrales a la inferior, activándose especialmente en expresiones negativas (32,33). El núcleo facial recibe aferentes de diferentes áreas del sistema nervioso central para coordinar los distintos movimientos faciales en respuesta a estímulos sensitivos, táctiles y visuales, la respuesta víscero-facial o las afectivo-emocionales.

3.3 Áreas corticales

A nivel cortical, el sistema motor facial es una compleja red de áreas dispersas a lo largo de la corteza en la que, a diferencia del sistema motor de los miembros, no parece que la corteza motora primaria juegue un papel dominante (32). El conocimiento de las áreas corticales dedicadas a los movimientos faciales procede fundamentalmente de estudios en primates, en los que se ha descrito la participación de diferentes regiones corticales

dispersas por la corteza cerebral, independientes unas de otras y con una representación parcial o incompleta de los movimientos faciales. Destaca la participación de la porción ventral del área motora primaria (representación facial contralateral), del córtex premotor medial (movimientos de orientación de la hemicara superior), ventral y dorsal (movimientos de la boca y el ojo), del área mesial del lóbulo frontal (BA6, corteza motora cingulada y área de vocalización de la cíngula), del lóbulo parietal inferior y ventral (saccadas, parpadeo y movimientos oculares) y de la ínsula ventro-rostral (respuesta visceromotora y comunicación afectiva) .

En 1950 Penfield y Jasper definieron por primera vez la organización cortical somatotropa en humanos y entre ellas las áreas corticales responsables de la cara, con representación en la zona ventral prerrolándica de los labios, la nariz, los ojos y las cejas. Estas áreas se han delimitado mejor posteriormente mediante estudios *in vivo* y con técnicas de imagen funcional (1). No todas las regiones de la cara están igualmente representadas: los labios y los párpados están más representados, mientras que la ceja y la frente lo están poco.

Mediante estudios de estimulación cortical invasiva, de estimulación transcraneal no invasiva y estudios basados en lesiones se han establecido distintas áreas corticales relacionadas con los movimientos faciales:

- Área motora mesial: movimientos en la articulación del lenguaje y movimientos orofaciales.
- Área motora suplementaria anterior : movimientos de parpadeo y de la boca.
- Córtex cingular anterior: movimientos de los labios, especialmente vocalización y risa.

- Por medio de estimulación transcraneal no invasiva se ha descrito la participación de la corteza motora, con representación bilateral pero con un predominio contralateral (2:1). La corteza motora está dedicada preferentemente a los movimientos peribucales, contando con una menor representación de la hemicara superior.
- Estudios de los distintos tipos de parálisis faciales, han sugerido que los movimientos de la boca están principalmente representados en el área peri-Rolándica mientras que los del ojo y la frente se encuentran más distribuidos por la corteza, con participación destacada de la cíngula. (32).

Desde la corteza, existen múltiples conexiones cortico-nucleares tanto ipsi como contralateral, con una relación 1:3 en favor de las contralaterales. La mayoría de estas conexiones se realizan con los subnucleos lateral e intermedio y proceden del área motora primaria (M1) y la corteza premotora ventrolateral (LMPCv). La hemicara inferior tiene inervación procedente de M1, del córtex motor dorsal cingular (M4), LMPCv y córtex premotor dorsal (LMPCd), destinada principalmente al subnúcleo lateral (1,32,33). Las proyecciones originadas en el área más medial, en la corteza motora suplementaria (M2) y en el córtex motor cingular rostral (M3), inervarían de manera bilateral los músculos de la mitad facial superior, mediante sus conexiones con la parte medial del núcleo facial. Cabe destacar también, que las áreas motoras faciales de la corteza cingular y en concreto M3 reciben importante información del sistema límbico y del área prefrontal. Estudios en animales han puesto de manifiesto la existencia de comunicación entre la amígdala y la zona de la cara de M3 (34). Por otro lado, respecto a la inervación emocional de la cara, se ha definido también la influencia

de las distintas áreas corticales según el tipo de movimiento realizado. El córtex motor primario, el área ventro-lateral del córtex premotor y la corteza motora suplementaria jugarían un papel fundamental en el control de los movimientos faciales voluntarios, mientras que las áreas cingulares serían esenciales en el control de los movimientos faciales emocionales, gracias a sus conexiones con el sistema límbico (33).

3.4 Ganglios basales

Estudios de neuroimagen y estudios funcionales en seres humanos han planteado la posibilidad de la existencia de una distribución somatotropa también en ganglios basales, especialmente en el estriado y el subtálamo. Estudios de neuroimagen funcional sugieren una activación del putamen ventral y medial durante los movimientos de la boca, así como la existencia de una representación de la cara en los dos tercios dorsolaterales del núcleo subtalámico. (1,33).

3.5 Movimientos faciales voluntarios y emocionales

Se ha sugerido la existencia de distintos circuitos neuronales para los movimientos faciales voluntarios y para los emocionales. En seres humanos la mayor parte de los estudios provienen de series de casos clínicos de pacientes con parálisis faciales secundarias a ictus, con los considerables problemas metodológicos que ello supone. Las parálisis faciales emocionales aisladas son mucho menos frecuentes que las voluntarias. Se han descrito de manera concreta en lesiones del tálamo (anterolateral y posterior), de la región estriado-capsular y de la región medial de los lóbulos frontales contralaterales, así como en lesiones ipsilaterales del bulbo y la protuberancia. Por el contrario, las parálisis faciales voluntarias se han descrito de manera secundaria a una gran variedad de lesiones en diferentes

localizaciones a lo largo del recorrido del tracto piramidal, desde el córtex motor al tronco del encéfalo.

Una característica de las parálisis faciales emocionales es su unilateralidad. Esto, unido a la asimetría facial fisiológica que presentan la mayor parte de las personas, ha originado distintas teorías sobre la especialidad hemisférica en las expresiones faciales emocionales. La hipótesis del hemisferio derecho, que apoya una dominancia de dicho hemisferio para la mayor parte de las emociones, se basa en la observación de que las expresiones faciales se llevan a cabo de manera más rápida y completa en el lado izquierdo de la cara (33). Un modelo alternativo, hipotetiza con una lateralización de las expresiones emocionales faciales en función de su connotación, de manera que las expresiones positivas dependerían del hemisferio izquierdo mientras que las negativas estarían lateralizadas en el derecho. Hay una tercera teoría que apoya que las expresiones emocionales innatas, como la tristeza o el enfado, dependerían del hemisferio derecho, mientras que aquellas emociones sociales que se desarrollan durante la infancia, como por ejemplo la vergüenza, estarían representadas en el izquierdo (32). Finalmente, existe una cuarta teoría (*The upper-lower facial axis hypothesis of emotional expression*) que defiende que el hemisferio izquierdo se ocuparía preferentemente de procesar las expresiones voluntarias y sociales de la hemicara inferior, mientras que las expresiones emocionales de la hemicara superior serían procesadas de manera predominante por el hemisferio derecho.

4. La mímica facial en la Enfermedad de Parkinson

La hipomimia, amimia, bradicinesia facial o disminución de la expresión facial (a partir de ahora, amimia) es uno de los rasgos más característicos de la EP (1,35–40). Reconocida en las definiciones iniciales de la enfermedad, en 1860 Charcot describe la característica “cara de máscara” de la EP (3) y, años más tarde, Wilson detalla la expresión facial de las personas con EP (“*The parkinsonian face is a mask*”, “*the patient has a reptilian stare*” and “*little or no play of expression animates his/her countenance*”) y acuña el término **amimia** por primera vez (41).

La importancia clínica de la amimia, su presencia desde fases iniciales y el hecho de que esté presente en gran parte de los enfermos, hace que su evaluación se incluya en la mayor parte de las escalas utilizadas para la valoración clínica de los pacientes con EP (1,36–40).

La expresión facial de las personas con EP posee unas características distintivas, que les confiere una facies particular, fácilmente reconocible, cuya expresión puede causar la falsa sensación de una falta de interés por las cosas que les rodean. En ocasiones, se ha denominado *cara de póker* o de *máscara* por su similitud con ambas. Al comparar la expresión facial de las personas con EP respecto a controles sanos, se observa que en los primeros existe una mayor apertura palpebral, la mirada permanece fija, el surco naso labial está aplanado y hay una reducción de los surcos del músculo orbicular de los labios. La boca puede permanecer abierta de manera involuntaria y, puede haber una disminución del parpadeo espontáneo y de la expresividad facial emocional (42).

Los movimientos faciales presentan rasgos distintivos respecto a los movimientos de otras partes del cuerpo, como son los de las extremidades. En la región facial no sólo existen movimientos voluntarios y reflejos, sino también emocionales y espontáneos. En los pacientes con EP, los **movimientos voluntarios** orofaciales tienen una menor amplitud y velocidad en comparación con los de los controles sanos y existe un aumento en el tono labial, como han puesto de manifiesto estudios neurofisiológicos (38,43). Del mismo modo, en el parpadeo voluntario de las personas con EP, aunque la velocidad y la amplitud del parpadeo son similares a las de los controles sanos, se produce una prolongación en el cambio de fase entre apertura y cierre ocular, según han demostrado estudios cinemáticos (44). Sin embargo, resulta interesante que estos parámetros no se encuentran alterados en el parpadeo **espontáneo ni en el reflejo**, hallazgo que ha tratado de explicarse por la posible existencia de una alteración en las conexiones entre ganglios basales y estructuras corticales frontales y frontomesiales incluyendo la corteza motora suplementaria (1).

Cabe destacar que, aunque la amimia podría ser el equivalente facial de la bradicinesia de los miembros, ambas características presentan rasgos diferenciales, que pasamos a revisar:

- Mientras que la bradicinesia de los miembros suele predominar en un hemicuerpo, los estudios realizados hasta el momento, han mostrado que la hipomimia es bilateral y simétrica, existiendo asimetría (hemihipomimia) sólo en el 5 % de los pacientes. En estos casos sí que el lado más afecto coincide, generalmente, con el hemicuerpo más sintomático (45–47).

- La bradicinesia de las extremidades suele acompañarse de otros síntomas característicos como la rigidez y el temblor, que son excepcionales en la cara (1).
- La respuesta al tratamiento dopaminérgico y a la estimulación cerebral profunda (ECP) tiene también características diferenciales a nivel facial. La amimia responde adecuadamente al tratamiento dopaminérgico, pero no así a la ECP sobre el núcleo subtalámico, que incluso podría empeorarla, al contrario que la bradicinesia de los miembros. No está claro el motivo del efecto deletéreo de la ECP sobre la mímica facial, pero podría deberse bien a la disminución de la terapia dopaminérgica que suele conllevar o bien a la posibilidad de que la ECP modifique la excitabilidad de las proyecciones corticobulbares (1).

Por el contrario, de manera similar a la bradicinesia de los miembros, la amimia también mejora durante el sueño REM y en el TCSREM (1).

Cuando estudiamos la expresión facial, resulta fundamental conocer sus características no solo en reposo si no también en respuesta a emociones. Hasta el momento se ha postulado que los pacientes con EP pueden presentar reducción en la apertura bucal y en la frecuencia de la sonrisa espontánea, aparentemente no relacionada con una disminución del sentido del humor pero, posiblemente sí, con el estado anímico (39,48). Varios estudios sugieren que las personas con EP presentan dificultad para el reconocimiento de ciertas expresiones faciales, siendo esta dificultad mayor para aquellas emociones negativas como son la tristeza, el miedo o el disgusto (especialmente para las dos últimas) que para otras emociones como la felicidad. No está claro si esta alteración en el reconocimiento de

emociones guarda relación con la existencia de un cierto grado de afectación cognitiva (1,49).

En lo referente a las **expresiones emocionales voluntarias o posadas** los resultados son contradictorios. Mientras algunos estudios hablan de normalidad, otros sostienen que se encuentra alterada. Sí se ha descrito, en las personas con EP, la existencia de dificultad para la realización de expresiones faciales incongruentes (50).

Por el contrario, en los **movimientos faciales voluntarios o no emocionales**, se han descrito alteraciones, especialmente a nivel de la boca y del parpadeo voluntario. Estudios cinemáticos de los movimientos orofaciales muestran una reducción en la velocidad y amplitud de los movimientos de la hemicara inferior, así como un aumento del tono labial durante la repetición de sílabas. La rigidez labial se ha asociado de manera consistente con una disminución del rango de movimientos labiales del músculo orbicular de los labios y del mentoniano, existiendo una posible relación entre la rigidez y la hipocinesia en la cara inferior (1).

A pesar de que la amimia es un signo fácilmente reconocible en los pacientes con EP, hasta la fecha, sus características, su posible relación con otros síntomas motores y no motores y con la gravedad de la enfermedad apenas se ha estudiado. La amimia puede ser un signo precoz, que aparezca incluso varios años antes del diagnóstico clínico de la enfermedad (51). Como es bien sabido, diversas condiciones neuropsiquiátricas incluyendo la demencia y la depresión, pueden alterar también la expresividad facial. Sin embargo, no está claro si en la EP traduce mayor riesgo de trastorno cognitivo o anímico (35–37,52).

Cabe destacar que la mayor parte de los estudios realizados sobre la expresión facial se centran en las alteraciones de la hemicara inferior. De igual forma, su evaluación es la que cobra más importancia en escalas clínicas utilizadas para valorar el grado de amimia.

5. La frecuencia de parpadeo en la amimia de la EP

El parpadeo en la EP ha sido menos estudiado que la mímica de la hemicara inferior. Como hemos descrito en el apartado previo, se ha sugerido que en la EP pueda haber una disminución del parpadeo espontáneo lo que, en ocasiones, lleva a las personas con EP a permanecer con la mirada fija contribuyendo a la apariencia de la “ cara de máscara” (42). En términos cinemáticos, la mayor parte de los estudios no encuentran diferencias en los valores de la hemicara superior al comparar personas con EP con controles, especialmente en lo referente a amplitud y velocidad de parpadeo (40,42,44,53). Sin embargo, Agostino *et al.*, reportaron diferencias en la fase entre el cierre y la apertura palpebral durante el parpadeo voluntario (no en el espontáneo ni en el reflejo). A diferencia de la bradicinesia de los miembros, en el parpadeo, a pesar de haber un aumento del tiempo entre la fase de apertura y la de cierre, cada una de las fases por separado son normales, sin enlentecimiento en movimientos sucesivos como ocurre con la bradiciencia de los miembros (respuesta decremental). Esto podría explicarse, según los autores, por las diferencias fisiológicas (inercia y propiedades musculares) y electromiográficas de ambos movimientos: la inercia del movimiento es mayor en el movimiento de los brazos que en el parpadeo, lo que podría justificar la respuesta decremental y el movimiento rápido de los brazos ocasiona ondas trifásicas, al contrario que el de los párpados (44).

De manera interesante, publicaciones previas sugieren que en controles sanos la frecuencia de parpadeo podría aumentar al realizar determinadas actividades, entre las que se encuentra mantener una conversación (54).

6. Papel de la amígdala en la EP y su posible relación con la amimia

Especial atención merece el papel de la amígdala en el control de las expresiones faciales, cuya relación con la EP ha sido ampliamente demostrada mediante estudios tanto anatomopatológicos como de resonancia magnética funcional.

La amígdala se localiza en el lóbulo temporal medial y es el componente principal del sistema límbico (34). Se considera uno de los principales conectores de la red neuronal cerebral y cuenta con una estructura compleja, compuesta por múltiples núcleos, aferencias y eferencias que la comunican con distintas áreas cerebrales. La clasificación anatómica más aceptada de sus núcleos distingue un área filogenéticamente más arcaica (la región córticomedial o centromedial) y otra más evolucionada (la región o complejo basolateral). La región centromedial está compuesta, a su vez, por dos subnúcleos: el núcleo cortical y el central. De igual manera, el complejo basolateral está también compuesto por tres núcleos: el núcleo lateral, el basal y el basomedial. Cada una de estas regiones tiene cierto grado de especialización funcional. El núcleo corticomedial tiene conexiones con el sistema olfatorio, el central con el sistema nervioso autónomo, el núcleo lateral cuenta con aferentes sensitivas, con el córtex entorrinal y con el hipocampo, el basal con la corteza polimodal asociativa, con la corteza prefrontal y con el estriado ventral y el núcleo basomedial con el hipotálamo, jugando un papel importante en la secreción hormonal y en la regulación de la sensibilidad visceral (49).

Según el modelo de Braak la disfunción amigdalар en la EP se produce de manera relativamente precoz, al mismo tiempo que la de la sustancia negra (a partir del estadio 3) (TABLA 2, página 10) (15). Esta afectación podría explicar la aparición precoz de síntomas no motores asociados con dicha área.

Estudios anatomopatológicos en EP han demostrado la existencia de alteraciones en la amígdala desde fases precoces de la enfermedad, donde se ha observado tanto una pérdida de volumen como la presencia de cuerpos de Lewy en sus neuronas. Harding ha descrito la existencia de una cierta selectividad anatómica en las áreas que resultan más afectadas, con mayor patología en el núcleo cortical y en el núcleo basolateral (34). También se ha demostrado mediante estudios anatomopatológicos postmortem la existencia de células positivas para alfa-sinucleína en los núcleos basolateral y cortical (55).

En relación con la importancia de la amígdala en la movilidad facial, estudios en primates han puesto de manifiesto la existencia de proyecciones desde la región basolateral, hacia el área de representación de la cara del córtex motor cingulado rostral (M3) (56).

Tanto la presencia de cuerpos de Lewy en la amígdala como el descubrimiento de sus conexiones con el área de la cara de M3, apoyan el papel de una posible disfunción amigdalар en la amimia de la EP y en la dificultad para la realización e interpretación de expresiones faciales emocionales en estos pacientes (34,49,57).

Aunque la amimia ha sido menos estudiada, diversos estudios han puesto de manifiesto la existencia de una alteración en el reconocimiento facial emocional en EP.

Estudios funcionales apoyan la implicación de la amígdala en relación con el procesamiento e interpretación de expresiones faciales. Investigaciones con potenciales evocados visuales en respuesta a estímulos, muestran una diferente activación en respuesta a expresiones de miedo en controles y en sujetos con EP. Mientras que en los controles se activan el giro fusiforme, el córtex cingular, el cerebelo y la amígdala, en pacientes con EP se produce un silencio de la amígdala y de la corteza visual asociativa temporal, activándose únicamente el giro angular y supramarginal. Lo que, según los autores, sugiere una disfunción amigdalar en personas con EP (58,59). Existen asimismo, numerosos trabajos realizados mediante técnicas de resonancia magnética funcional en los que se observa atrofia de la amígdala especialmente en pacientes con EP y demencia (60,61), pero también en estadios precoces de la enfermedad (62). Se ha correlacionado la afectación de la amígdala con la dificultad en el reconocimiento de expresiones faciales emocionales, especialmente para las negativas (63–65). Mediante resonancia magnética funcional, se ha relacionado la capacidad de reconocimiento de emociones faciales con el volumen de la sustancia gris de la amígdala, así como del córtex orbito-frontal y giro postcentral (64).

A su vez, en la EP existe una disminución de la empatía y la comprensión de las emociones ajenas, en parte mediada por la dificultad para entender las expresiones faciales emocionales. Varios estudios observaron asociación entre la dificultad para la comprensión de expresiones faciales emocionales y la expresión facial (66–70). Esta alteración podría también contribuir a la amimia que presentan los pacientes (49). Se ha sugerido, que la dificultad para el reconocimiento emocional esté relacionada con la amimia en la EP, lo que vendría apoyado por la Teoría de la Mente y las hipótesis basadas en la Teoría de la

simulación corporeizada (*Embodied simulation Theory*) y las neuronas en espejo (49,70). Estas teorías defienden que una alteración en el procesamiento motor pueda ocasionar una deficiencia en el reconocimiento emocional, de manera que el reconocimiento emocional estaría facilitado por la representación interna somato-sensorial. Al percibir una expresión facial, se produciría una simulación de la misma a través de esta representación somato-sensorial y se activaría el estado emocional del observador. Esta teoría se sustenta en los circuitos somato-sensoriales existentes y, de manera práctica, en la tendencia a imitar las expresiones faciales de otros. De acuerdo con lo expuesto, el déficit para la interpretación facial de emociones en la EP sería no solo central si no también periférico y estaría ligada en parte a la amimia de la EP. Existen estudios electromiográficos en EP que justifican esta alteración. Además, otros estudios neurofisiológicos y de neuroimagen sugieren una reorganización de los circuitos de interpretación somato-sensorial en las personas con EP respecto a los controles sanos (58,71), pudiendo existir un reclutamiento somato-sensorial compensatorio a la alteración dopaminérgica de la amígdala y/o sus vías (70).

También, se ha postulado una asociación entre la dificultad en el procesamiento visual de las emociones de las personas con EP y la alteración de la empatía que presentan. Se conoce como Teoría de la Mente a la capacidad para inferir las creencias, deseos e intenciones de los otros, estando estas capacidades mediadas por la amígdala. Los pacientes con EP puntúan bajo en los test que evalúan la Teoría de la Mente. Diederich ha ligado también la amimia tanto con la Teoría de la Mente como con la dificultad para comprender emociones faciales en otras personas, que podría ocasionar lo que denomina “hipomimia reactiva” (49). De manera que la relación entre amimia y procesamiento visual emocional podría ser bidireccional.

La relación de la amimia con la dificultad en la interpretación de emociones faciales, subraya la importancia de la amimia en la EP. Según esta hipótesis, la relevancia de la amimia en la EP no sólo residiría en su relación con la gravedad de la enfermedad, medida por su asociación con las variables motoras y no motoras, si no que también implicaría la afectación de la capacidad de comunicación emocional de las personas con EP con el impacto que esto pueda tener para un correcto desempeño de las habilidades sociales y de la vida en sociedad, condicionando de manera importante la calidad de vida de los enfermos de Parkinson.

Apartándonos de la amimia, la disfunción amigdalal podría ser responsable de otros síntomas no motores de la EP, entre los que destacan la hiposmia en fases precoces, que podría estar mediada por el acúmulo precoz de cuerpos de Lewy en el núcleo cortical y las alucinaciones visuales en pacientes con y sin deterioro cognitivo, que se han relacionado con patología en el núcleo baso-lateral. El deterioro cognitivo y la depresión también se han asociado con patología de la amígdala (49).

II. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVO

1. Hipótesis de trabajo

Proponemos como hipótesis de trabajo:

1. La amimia parkinsoniana es un signo infradiagnosticado que se puede correlacionar con los síntomas motores y no motores de la EP y es marcador general de la evolución de la enfermedad.
2. La amimia se correlaciona de manera específica con problemas axiales motores y con deterioro cognitivo
3. La frecuencia de parpadeo podría ser un indicador adicional en la valoración de la mímica facial en las personas con EP.

2. Objetivos

1. Evaluar la presencia de amimia en una serie de pacientes con EP, referida tanto a la porción superior de la cara como a la inferior.
2. Evaluar la relación entre amimia y síntomas motores (axiales y no axiales) y no motores (depresión, cognición y calidad de vida) en pacientes con EP.
3. Determinar la utilidad de la frecuencia de parpadeo en la evaluación de la mímica facial en la EP.

III. MATERIAL Y MÉTODOS

1. Diseño y población de estudio

Realizamos un estudio multicéntrico, prospectivo y observacional, en el que incluimos pacientes con diagnóstico de EP de las consultas de trastornos del movimiento de las unidades de Neurología del Hospital Universitario Quironsalud Madrid , del complejo hospitalario Ruber Juan Bravo y de la Fundación Jiménez Díaz (Madrid). Los pacientes fueron reclutados de forma prospectiva entre diciembre de 2016 y junio de 2018.

Criterios de inclusión:

- Diagnóstico de Enfermedad de Parkinson (EP), llevado a cabo por neurólogos expertos de acuerdo con los criterios clínicos establecidos por el Banco de Cerebros de Reino Unido (United Kingdom's Disease Society Brain Bank) (28) (**ANEXO 1**).
- Pacientes que presentaran su consentimiento informado tanto para participar en el estudio como para la filmación de su cara.
- Pacientes mayores de 18 años.
- No hubo límite superior de edad.

Criterios de exclusión:

- Pacientes que cumplieran criterios diagnósticos de parkinsonismos atípicos o datos clínicos que hicieran sospechar el mismo:
 - Afectación axial o de miembros inferiores grave al diagnóstico.
 - Alteración precoz de los reflejos posturales.
 - Alteración precoz de los movimientos oculares.
 - Progresión rápida de la enfermedad.

- Otros trastornos del movimiento asociados no ligados a la toma de medicación dopaminérgica (corea, mioclonías o tics).
 - Afectación del tracto piramidal o del cerebelo.
 - Síntomas bulbares o pseudobulbares.
 - Alteraciones sensitivas corticales.
 - Apraxia.
 - Miembro fantasma.
 - Afectación cognitiva grave o psicosis al diagnóstico.
 - Disfunción autonómica grave al diagnóstico.
 - Escasa respuesta a tratamiento dopaminérgico en dosis suficiente al inicio de la enfermedad (72).
- Pacientes que hubieran consumido en el último año fármacos antidopaminérgicos.
 - Pacientes con otra patología concomitante que afectara a la mímica facial como parálisis facial central o periférica .
 - Pacientes que presentaran otra enfermedad neurológica concomitante que afectara a la marcha o a la movilidad (hemiparesia de cualquier etiología).
 - Pacientes con enfermedades no neurológicas graves que afectaran a la marcha, la movilidad o la mímica facial.
 - Pacientes con enfermedad psiquiátrica diagnosticada que afectara a la mímica facial y no estuviera relacionada con la Enfermedad de Parkinson.
 - Pacientes que no dieran su consentimiento informado.

2. Obtención de datos

La evaluación clínica de los pacientes se llevó a cabo en la consulta de trastornos del movimiento, en el estado motor en que el paciente llegaba a la consulta, la mayor parte de ellos en estado de ON (completo o parcial).

2.1 Evaluación clínica de la Enfermedad de Parkinson

La **evaluación clínica de la EP** incluyó la valoración de la gravedad de la enfermedad mediante las siguientes escalas clínicas:

- Escala de Hoehn and Yard.
- UPDRS completa.
- Test cronometrados:
 - Prono-supinación
 - Destreza de los dedos
 - Movimiento entre dos puntos o tapping
 - Test de la marcha
- Escala de dependencia de Schwab and England.
- Valoración del estado cognitivo mediante la Parkinson Disease Cognitive Rating Scale (PD- CRS).
- Cuestionario para la evaluación de la sintomatología depresiva (QIDS-SR16).
- Auto cuestionario de calidad de vida (PDQ39).

a. Evaluación de la expresión facial:

La expresión facial se evaluó mediante dos métodos diferentes. La medida básica se centró en la valoración clínica de la amimia mediante el ítem 19 de la subescala motora de la UPDRS (UPDRS-III) (**ANEXO II**). Por otro, se evaluó la región facial superior, mediante la frecuencia de parpadeo de los pacientes. Ésta se valoró tanto cuando el paciente estaba en reposo como, de manera dinámica, durante la conversación espontánea.

Visitas: Se realizó una única visita, de entre 45 minutos y una hora en la que se llevaron a cabo todas las valoraciones establecidas.

Grabación: Se realizaron dos grabaciones en video de 1 minuto cada una para evaluar la frecuencia de parpadeo.

3. Procedimiento

3.1 Valoración clínica:

Todos los pacientes participantes en el estudio firmaron un consentimiento informado para la participación en el mismo y un segundo consentimiento informado para la grabación de la cara con fines médico-científicos (**ANEXO III**). El protocolo del estudio fue aprobado por los comités de ética de cada uno de los hospitales (**ANEXO IV**).

Todos los pacientes fueron evaluados por la misma neuróloga experta en trastornos del movimiento.

La evaluación tuvo lugar en la consulta de trastornos del movimiento, en el estado natural en que el paciente acudía a la misma. Los pacientes tomaron su medicación según el esquema de tratamiento habitual de cada uno de ellos y sin intervención sobre la misma por parte del médico, asumiéndose que la mayor parte de los pacientes se encontraban en estado de ON.

4. Variables

Todos los datos fueron recogidos de forma prospectiva durante una única visita. Se obtuvo el consentimiento informado, se recopilaron los datos demográficos, se evaluaron escalas clínicas, los pacientes rellenaron los autoformularios de sintomatología depresiva y calidad de vida y se realizó la grabación facial.

4.1 Datos demográficos:

Se recogieron datos relativos a:

- Fecha de nacimiento
- Sexo (hombre/mujer)
- Lateralidad (diestro/zurdo/zurdo corregido)
- Antecedentes personales
- Antecedentes familiares de EP
- Consumo de tabaco

4.2 Datos referentes a las características de la EP:

- Fecha de inicio de los síntomas
- Fenotipo predominante de la EP (rígido-acinético/tremórico/mixto)
- Lado de inicio de la EP (derecho/izquierdo/axial)
- Tratamiento en el momento de la recogida de datos (familias de fármacos)
- Dosis equivalente de levodopa tomada por el paciente en el momento de la evaluación

4.3 Escalas empleadas:

A. Escala de Hoehn and Yard (73) (**ANEXO V**)

Valora la gravedad de la EP clasificándola en cinco estadios, desde el 0 (paciente sin signos de enfermedad) al 5 (paciente permanece en una silla o encamado si no tiene ayuda).

B. Escala de actividades de la vida diaria de Schwab and England (74) (**ANEXO VI**).

La escala valora el grado de dependencia del paciente para las actividades de la vida diaria. El paciente debe de puntuar su situación entre 0% y 100%. La puntuación de 100% correspondería a pacientes completamente independientes, capaces de realizar todas las tareas sin lentitud, dificultad u otras alteraciones. Mientras que el 0% sería el estado en el que el paciente no mantiene adecuadamente funciones vegetativas como la deglución, función vesical o intestinal y/o se encuentra encamado. Se considera que las personas con puntuaciones $\geq 80\%$ pueden ser totalmente independientes.

C. Unified Parkinson's Disease Scale (UPDRS) (Fahn, S, Elton, R.L, UPDRS program memebers. Unified Parkinsons Disease Rating Scale in 75) (**ANEXO II**).

Es la escala de valoración de la EP más utilizada en la actualidad y probablemente con mayor rentabilidad. A pesar de la existencia de una nueva versión más reciente, la mayor parte de los grupos de estudio de EP continúan utilizando la versión anterior. El hecho de que se trate de una escala ampliamente utilizada y validada, con mayor capacidad de

comparación con estudios antiguos, es el motivo que nos ha llevado a decantarnos por el modelo antiguo.

Consta de 4 subapartados:

- El primero (UPDRS I) evalúa el estado mental, el comportamiento y el estado de ánimo mediante un cuestionario de cuatro preguntas que se puntúan entre 0 y 4 y que hacen referencia a la situación del paciente en la semana previa a la entrevista.
- El segundo subapartado (UPDRS II) es un cuestionario de 13 preguntas sobre las actividades de la vida diaria (lenguaje, salivación, deglución, escritura, uso de cubiertos, vestido, aseo, varias preguntas sobre la marcha y caídas, temblor y síntomas no motores), que se puntúan entre 0 y 4.
- El subapartado 3 (UPDRS III) explora los aspectos motores, siendo el neurólogo el que realiza la valoración. Se compone de 17 ítems: uno referente al lenguaje, otro a la mímica facial, cinco ítems valoran el temblor de reposo en miembros superiores, inferiores y axial y el temblor postural es valorado en dos ítems. Se evalúa también la rigidez axial y en miembros superiores e inferiores, la bradicinesia a nivel de miembros superiores e inferiores; se exploran la dificultad del paciente para levantarse de la silla, los reflejos posturales, la postura, la marcha y la bradicinesia global. Todos los apartados se puntúan entre 0 y 4.

Evaluamos de forma independiente el **ítem 19** de la subescala motora de la UPDRS que analiza la expresividad facial o el grado de amimia que presenta el paciente y que analizamos de manera separada a la puntuación total de la UPDRS III. Se valora entre 0 y 4, de la manera siguiente:

0 = Normal.

1 = Mínima hipomimia; podría ser una cara inexpresiva (“cara de póker”) normal.

2 = Disminución discreta, pero claramente anormal, de la expresión facial.

3 = Hipomimia moderada; labios separados la mayor parte del tiempo.

4 = “Cara de máscara” o expresión fija con pérdida acusada o completa de la expresión facial; labios separados más de 6 mm.

Asimismo, las puntuaciones de la UPDRS-III se agruparon en cuatro índices: el índice de temblor se obtuvo mediante la suma de los ítems 20 (temblor de reposo) y el 21 (temblor de acción o postural); el de rigidez se calculó mediante la suma total del ítem 22 (rigidez de cuello, extremidades superiores e inferiores); la bradicinesia distal se calculó sumando las puntuaciones obtenidas en los ítems 23 (tapping de dedos), 24 (movimientos de mano), 25 (movimientos alternantes rápidos) y 26 (agilidad de las piernas) y, finalmente, el índice motor axial se obtuvo de la suma de los ítems 18 (lenguaje), 27 (levantarse de la silla), 28 (postura), 29 (marcha) y 30 (estabilidad postural) (76).

- El subapartado 4 (UPDRS IV) hace referencia a las complicaciones debidas al tratamiento que el paciente ha presentado en la última semana (discinesias, fluctuaciones clínicas y otras complicaciones).

D. Test cronometrados (77,78)

Realizamos los test motores cronometrados de acuerdo con las recomendaciones del protocolo CAPIT: prono-supinación, destreza con los dedos, movimientos entre dos puntos o *tapping*, realizándose con cada mano por separado, y evaluación de la marcha. Se midió el tiempo que el sujeto tardó en realizar cada uno de los ejercicios.

- a. Prono-supinación: el paciente sentado, realiza 20 movimientos alternantes de pronación y supinación (se entiende como uno, el movimiento de golpear primero con la palma y luego con el dorso de la mano sobre la rodilla), realizando este ejercicio con ambas manos.
- b. Destreza con los dedos: se mide el tiempo que el paciente tarda en tocarse con el pulgar cada uno de los dedos hasta el meñique y vuelta a la mayor velocidad posible.
- c. Movimientos entre dos puntos o *tapping*: se realiza con dos contadores separados 30 cm y evaluando el tiempo que el paciente tarda en hacer 10 ciclos sucesivos.
- d. Marcha: se evalúa comenzando el paciente sentado, levantándose y recorriendo una distancia de 7 metros ida y vuelta; se mide el tiempo total, el número de pasos que realiza y el número de episodios de bloqueo de la marcha o congelación que sufre el paciente.

E. Escala de valoración cognitiva en pacientes con Enfermedad de Parkinson:
Parkinson Disease Cognitive Rating Scale (PD- CRS) (79). (**ANEXO VII**)

Escala recomendada por la Movement Disorders Society, especialmente diseñada y validada para pacientes con EP (80). Evalúa funciones corticales y subcorticales. Consta de 7 cuestiones que estudian las funciones frontales subcorticales (atención mantenida, memoria de trabajo, fluencia verbal alternante y de acción, dibujo del reloj y recuerdo libre inmediato y diferido), y dos que evalúan funciones corticales frontales (copia de reloj y nominación). Se usó como punto de corte para demencia una puntuación total igual o inferior a 64, de acuerdo con lo recomendado en los estudios de validación (S y E \geq 94%) (79) y como punto de corte para deterioro cognitivo leve (“Mild cognitive impairment” – MCI- o DCL) una puntuación de entre 65 y 81 (S 79% y E 80%) (81).

F. Cuestionario para evaluación de sintomatología depresiva (QIDS-SR16) (**ANEXO VIII**)

Cuestionario de 12 preguntas sobre sintomatología depresiva. La valoración de cada ítem se hace entre 0 y 3, donde 0 es la ausencia del síntoma y 3 la presencia del mismo en su máxima intensidad. De 0 a 5 puntos se consideró que el paciente no presentaba sintomatología depresiva. De 6 a 10 sintomatología leve; de 11 a 15 moderada; de 16 a 20 grave o severa y de 21 a 27 muy grave (82,83).

G. Auto cuestionario de calidad de vida (PDQ39) (**ANEXO IX**)

Cuestionario especialmente diseñado para evaluar la calidad de vida de los pacientes con EP en relación con su estado de salud. Consta de 39 preguntas agrupadas en 8 dominios: 1. Movilidad (ítem 1 a 10), 2. Actividades de la vida diaria (ítem 11 a 16), 3. Bienestar emocional (ítem 17 a 22), 4. Estigmatización a causa de la enfermedad (ítem 22 a 26); 5. Apoyo social (ítem 27 a 29), 6. Cognición (ítem 30 a 33), 7. Comunicación (ítem 34 a 36), 8. Dolor y discomfort (ítem 37 a 39). El paciente debe contestar refiriéndose a la situación del último mes y valorando cada ítem entre 0 (nunca) y 4 puntos (siempre). La puntuación total estará entre 0 y 156 , expresándose habitualmente como un porcentaje. Asimismo, puede establecerse la puntuación de cada dominio por separado como porcentaje, de manera que puedan realizarse comparaciones (84).

5 Valoración de la frecuencia de parpadeo

Todos los pacientes fueron grabados por la misma persona. Los participantes se sentaron en una silla, en ambiente tranquilo, con la luz artificial de la consulta. Las grabaciones fueron estandarizadas, de manera que la cara del sujeto mirara de frente a la pantalla y estuviera centrada en la misma, pudiendo visualizarse la parte superior de los hombros.

Se realizaron dos grabaciones de 60 segundos cada una de ellas. La primera con el paciente en reposo mirando a la cámara y una segunda grabación durante la que el paciente era grabado mientras mantenía una conversación espontánea. En los casos en que el paciente no entendía la consigna se repetía la grabación.

La valoración consistió en analizar la velocidad de parpadeo (número de parpadeos en un minuto) realizada por los pacientes en cada una de las situaciones y en puntuar el grado de amimia mediante el ítem 19 de la UPDRSS III.

6 Análisis estadístico

Realizamos un test de Shapiro-Wilk para comprobar la normalidad de las variables cuantitativas. La mayor parte de las variables no presentaron una distribución normal, únicamente la presentaron la prono-supinación, la PD-CRS total y subcortical, la edad y la edad de comienzo de la enfermedad.

Las variables cualitativas se expresaron como frecuencias absolutas (n) y relativas (%).

Las variables cuantitativas se expresaron como media y desviación estándar o mediana y rango intercuartílico dependiendo de si seguían o no una distribución normal.

Los estudios de correlación entre la amimia (ítem 19 UPDRS III) y las variables continuas se realizaron mediante el test de correlación de Spearman.

La fuerza de correlación se fijó en los siguientes valores de r:

TABLA 5: Fuerza de relación en función de los valores de r

Valor de r	Fuerza de relación
-1- -0,5	Fuerte
1-0,5	
-0,5 - -0,3	Moderada
0,3-0,5	
-0,3- -0,1	Débil
0,1-0,3	

Para analizar las diferencias entre grupos se aplicó el test t de Student o el test de la U de Mann-Whitney dependiendo de si seguían o no una distribución normal para las variables cuantitativas. Para las variables cualitativas se empleó el test de la Chi- cuadrado o test exacto de Fisher.

Finalmente se planteó un modelo de regresión lineal simple en la que se tomó la amimia como variable dependiente. Las variables que resultaron significativas fueron analizadas mediante un modelo de regresión lineal múltiple en el que las variables independientes fueron: Edad, sexo, duración de la enfermedad, UPDRS, UPDRS III, subíndices rigidez, bradicinesia distal y axial motor, parpadeo estático, PD-CRS, PD-CRS subcortical y PDQ-39.

El análisis de datos se llevó a cabo con el programa de software estadístico IBM-SPSS, versión 21.0 (IBM Inc., Chicago, IL, USA).

El nivel de significación estadística se fijó para una $p < 0.05$.

7 Cronograma

ACTIVIDAD	2016											
	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO	SEP	OCT	NOV	DIC
Elaboración proyecto												
Aprobación comité ética												
Recogida de datos												
ACTIVIDAD	2017											
	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO	SEP	OCT	NOV	DIC
Recogida de datos												
Diseminación resultados												
ACTIVIDAD	2018											
	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO	SEP	OCT	NOV	DIC
Recogida de datos												
Análisis datos												
Diseminación resultados												
ACTIVIDAD	2019											
	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO	SEP	OCT	NOV	DIC
Diseminación resultados												
Escritura, presentación y lectura de Tesis												
ACTIVIDAD	2020											
	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO	SEP	OCT	NOV	DIC
Diseminación resultados												
Escritura, presentación y lectura de Tesis												
ACTIVIDAD	2021											
	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO	SEP	OCT	NOV	DIC
Diseminación resultados												
Escritura, presentación y lectura de Tesis												

En resumen, se plantea un trabajo multicéntrico, observacional para estudiar la presencia de amimia en una muestra de pacientes con EP y su relación con otros síntomas motores y no motores de la enfermedad. Se estudia la EP mediante diferentes variables motoras (escala de Hoehn and Yard, UPDRS, test cronometrados, escala de Schwab and England), cognitivas (PD-CRS), de sintomatología depresiva (QUIDS-SR16) y de calidad de vida (PDQ-39). Se elaboran además cuatro subíndices de valoración motora mediante la suma de distintos ítems de la UPDRS-III (índice temblor, rigidez, bradicinesia distal y motor axial). La valoración de la amimia se realiza por medio de la única escala clínica validada para dicha medida: el ítem 19 de la UPDRS III. Además, se evalúa si la frecuencia de parpadeo en reposo y durante la conversación espontánea podría ser una herramienta útil y más objetiva para la valoración de la amimia.

IV. RESULTADOS

1. Análisis descriptivo: características de la muestra

Incluimos 75 pacientes, procedentes de las consultas de trastornos del movimiento de tres hospitales de la Comunidad de Madrid (Hospital Universitario Fundación Jiménez-Díaz 9,3%, Hospital Universitario Quironsalud Madrid 85% y Complejo Hospitalario Ruber Juan Bravo 5%). El 61,3% fueron hombres, con una edad media de 70,7 años (rango 44-100 años). El tiempo medio de evolución de la enfermedad desde el diagnóstico hasta la recogida de datos fue de 6 años y medio (rango de 1 a 24 años) y el fenotipo más frecuente fue el rígido-acinético (46%). Los datos demográficos y de la enfermedad se detallan en la **TABLA 6.**

TABLA 6: Características de los pacientes

	Total (n= 75)
Edad, media ± DE	70,7 ± 9.6
Sexo	
Mujer, n (%)	29 (38,7)
Hombre, n (%)	46 (61,3)
Dominancia	
Diestro, n (%)	93,0
Zurdo, n (%)	4,2
Zurdo corregido, n (%)	2,8
Subtipo motor	
Rígido-acinético, n (%)	35 (46,7)
Tremórico, n (%)	31 (41,3)
Mixto, n (%)	9 (12,0)
Inicio síntomas	44,6
Derecho, n (%)	37,8
Izquierdo, n (%)	2,7
Bilateral, n (%)	14,9
Axial, n (%)	
Edad de inicio de la EP, media ± DE	64,54 (9)
Años de evolución EP, media ± DE	6,5 (5,5)
DEL, mediana [RIC]	375,0 [520,0]
H&Y, mediana [RIC]	2,0 [1,5]
SE, mediana [RIC]	90,0 [20,0]
UPDRS ON: UPDRS Total, mediana [RIC]	28,0 [28,0]
UPDRS ON: UPDRS I, mediana [RIC]	2,0 [3,0]
UPDRS ON: UPDRS II, mediana [RIC]	6,0 [10,0]
UPDRS ON: UPDRS III, mediana [RIC]	20,0 [13,0]
UPDRS-19, mediana [RIC]	2,0 [1,0]
Test cronometrados: PS, mediana [RIC]	18,6 [28,1]
Test cronometrados: FD, mediana [RIC]	19,2 [60,9]
Test cronometrados: MTP, mediana [RIC]	15,7 [28,3]
Frecuencia de parpadeo: Reposo, mediana [RIC]	11,5 [17,0]
Frecuencia de parpadeo: Conversación, mediana [RIC]	16,0 [19,0]
PD-CRS: Total, media ± DE	76,4 ± 24,4
PD-CRS: Cortical, mediana [RIC]	28,0 [4,0]
PD-CRS: Subcortical, media ± DE	50,2 ± 21,0
QUIDS-16, mediana [RIC]	6,0 [7,3]

Duración de la EP, mediana [RIC]	5 [7]
PDQ-39, mediana [RIC]	19,2 [27,6]

Características demográficas de los pacientes y los datos descriptivos de la muestra. DE: desviación estándar. DEL: dosis equivalente de levo dopa. RIC: rango intercuartílico. H&Y: escala de Hoehn and Yahr. SE: Schwab and England Activities of Daily Living Scale. UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale. PS: pronosupinación. FD: destreza de dedos. MTP: movement between 2 points. PD-CRS: Disease-Cognitive Rating Scale. QUIDS-16: the 16-Item Quick Inventory of Depressive Symptomatology. EP: Enfermedad de Parkinson. PDQ-39: Parkinson's Disease Questionnaire

2. Distribución de la muestra

Mediante el test de Shapiro-Wilk observamos que la mayor parte de las variables no presentaron una distribución normal. Únicamente cumplieron dicha distribución la pronosupinación, la PD-CRS total y subcortical, la edad y la edad de comienzo de la enfermedad.

3. Análisis de correlación

Mediante el test de Spearman evaluamos la existencia de correlación entre la amimia y el resto de las variables. Los resultados se detallan en las **TABLAS 7 y 8**. A continuación pasamos a describir los más importantes.

3.1 Correlación entre grado de amimia y escalas motoras

Valoramos la correlación entre la amimia con el resto de las variables motoras: UPDRSS total, UPDRSS III, sub-índices de la UPDRS III (temblor, acinesia distal, motor axial) y con los test cronometrados.

En nuestro estudio hallamos correlación estadísticamente significativa de la amimia con el resto de variables motoras: UPDRS total ($r= 0,551$; $p< 0,01$), UPDRS III ($r= 0,529$; $p< 0,01$), con la valoración de la rigidez ($r= 0,472$; $p< 0,01$), acinesia distal ($r= 0,252$; $p< 0,05$) y motor axial ($r= 0,448$; $p< 0,01$).

En los test cronometrados resultaron significativos los siguientes valores: prono-supinación ($r= 0,257$; $p< 0,05$), oposición de dedos ($r= 0,381$; $p< 0,01$;) y movimiento entre dos puntos ($r= 0,437$; $p< 0,01$), calculados para el lado más afectado por la EP. Con respecto al test de la marcha, existió correlación con el número de episodios de bloqueos de la marcha ($r= 0,287$; $p< 0,01$). Estos datos se resumen en la **TABLA 7** y en el **GRÁFICO 1**.

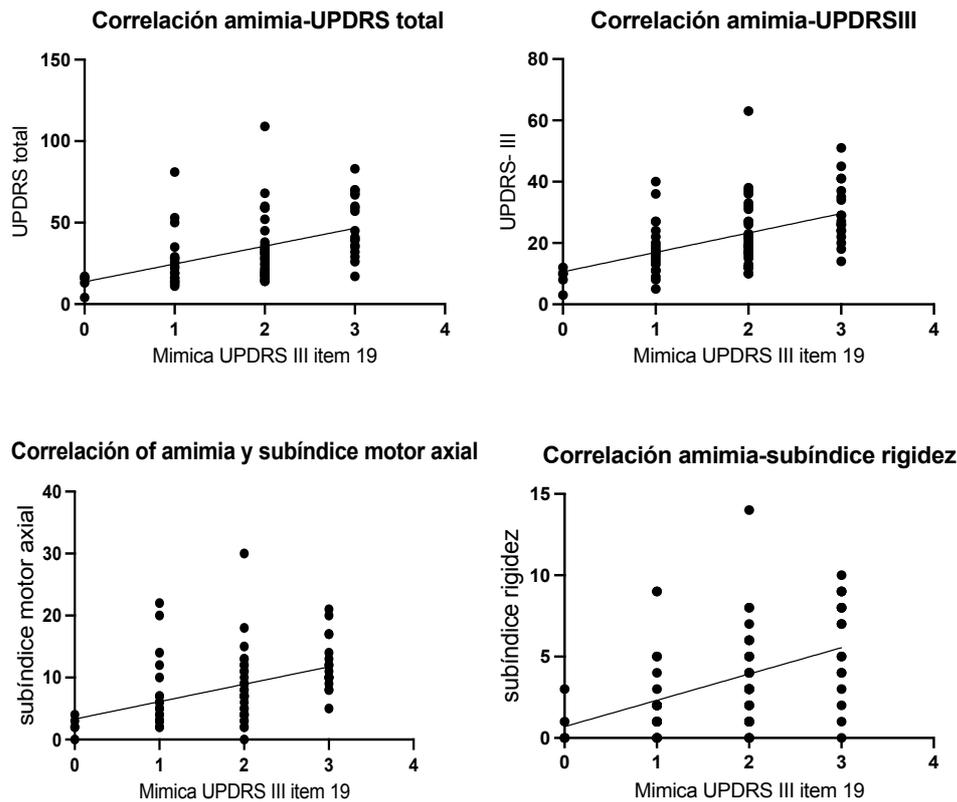


GRÁFICO 1: A. Gráfica de correlación entre la amimia medida por el ítem19 de la UPDRS-III y la UPDRS total. B. Gráfica de correlación entre la amimia medida por el ítem19 de la UPDRS-III y la UPDRS-III. C. Gráfica de correlación entre la amimia medida por el ítem19 de la UPDRS-III y el subíndice motor axial. D. Gráfica de correlación entre la amimia medida por el ítem19 de la UPDRS-III y el subíndice rigidez

3.2 Correlación entre grado de amimia y escalas cognitivas

Encontramos una correlación negativa de la amimia con el estado cognitivo, estudiado mediante la escala PD-CRS, tanto con las puntuaciones totales (PD-CRS total) ($r = -0,298$; $p < 0,01$) como con las subpuntuaciones cortical (PD-CRS cortical) ($r = -0,273$; $p < 0,01$) y subcortical (PD-CRS subcortical) ($r = -0,294$; $p < 0,01$). Los datos se detallan en las **TABLA 7** y **GRÁFICO 2**.

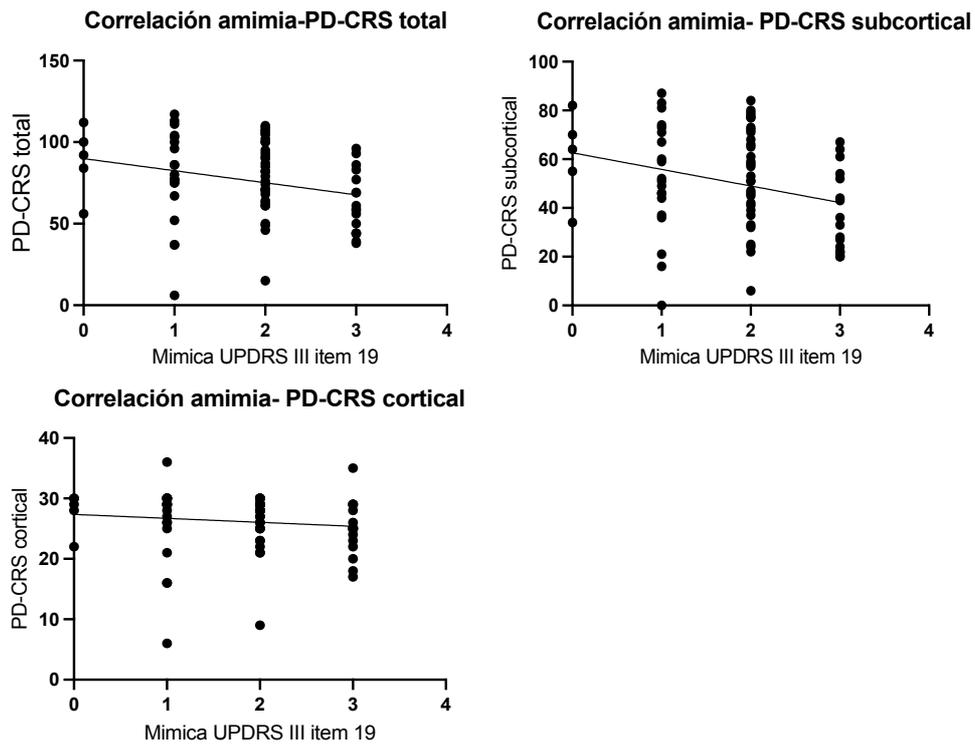


GRÁFICO 2: Correlación entre la amimia y las escalas cognitivas: **A.** Correlación entre la amimia medida por el ítem 19 de la UPDRS-III y PD-CRS total. **B.** Correlación entre la amimia medida por el ítem 19 de la UPDRS-III y PD-CRS subcortical. **C.** Correlación entre la amimia medida por el ítem 19 de la UPDRS-III y PD-CRS total.

3.3 Correlación entre grado de amimia y calidad de vida

Existió correlación entre la puntuación en el auto-cuestionario de calidad de vida y el grado de amimia ($r=0,248$ y $0,268$ respectivamente para los valores de PDQ-39 absolutos y como porcentaje, $p<0,05$). **TABLA 7** y **GRÁFICO 3**.

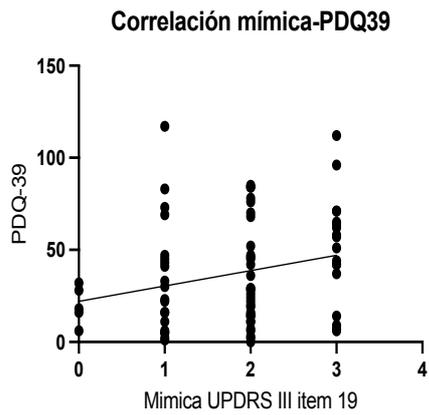


GRÁFICO 3: Correlación entre la amimia medida por el ítem 19 de la UPDRS-III y PDQ39.

3.4 Correlación entre grado de amimia y estado anímico

No encontramos correlación entre el grado de amimia y el grado de síntomas depresivos obtenidos mediante el cuestionario QUIDSS ($r=0,208$; $p>0,05$). **TABLA 7.**

3.5 Correlación entre grado de amimia y tiempo de evolución de la enfermedad

Existió correlación entre el tiempo de evolución de la enfermedad y el grado amimia, de modo que un mayor tiempo de evolución se asoció con un mayor grado de amimia ($r=0,378$; $p<0,01$).

TABLA 7: Resumen de los principales resultados de correlación entre la amimia (ítem 19 de la UPDRS III) y el resto de las variables

	Amimia
HY	$r = 0,442; p < 0,01$
SE	$r = -0,453; p < 0,01$
Total UPDRS	$r = 0,551; p < 0,01$
UPDRS I	N. S
UPDRS II	$r = 0,411; p < 0,01$
UPDRS III	$r = 0,529; p < 0,01$
Acinesia distal	$r = 0,252; p < 0,05$
Motor axial	$r = 0,508; p < 0,001$
Rigidez	$r = 0,472; p < 0,001$
Temblor	N. S
Frecuencia parpadeo	
Frecuencia parpadeo reposo	$r = 0,529; p < 0,01$
Frecuencia parpadeo hablando	N.S
Frecuencia de parpadeo media	$r = -0,290; p < 0,01$
Test cronometrados	
PS	$r = 0,257; p < 0,05$
MTP	$r = 0,437; p < 0,01$
FD	$r = 0,381; p < 0,01$
Test de la marcha	
Tiempo	N.S
Número de pasos	N.S
Episodios de bloqueo	$r = 0,282; p = 0,016$
Pasos por Segundo	N.S
PD- CRS	
Total	$r = -0,290; p = 0,010$
Cortical	$r = -0,270; p = 0,019$
Subcortical	$r = -0,290; p = 0,011$
PDQ-39	$r = 0,268; p = 0,020$
QUIDS	N.S
Tiempo de evolución	$r = 0,378; p < 0,01$

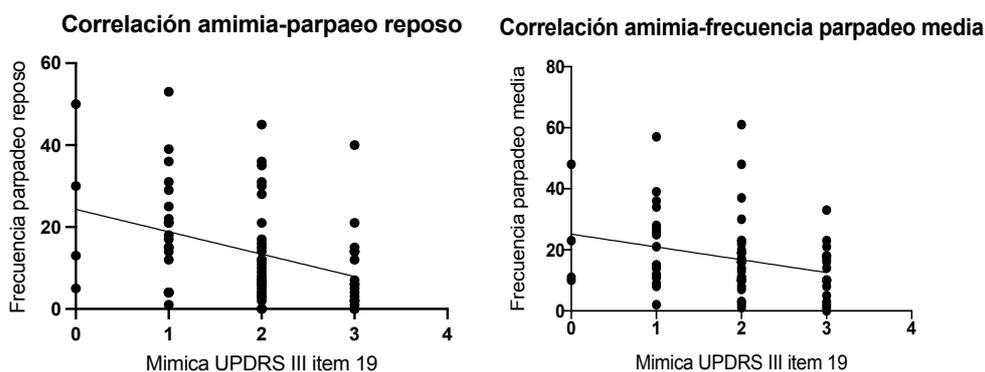
H&Y: escala de Hoehn and Yahr. SE: Schwab and England Activities of Daily Living Scale. UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale. PS: prono-supinación, MTP: movement between 2 points, FD: destreza de dedos. PD-CRS: Disease-Cognitive Rating Scale. PDQ-39: Parkinson's Disease Questionnaire. QUIDS-16: the 16-Item Quick Inventory of Depressive Symptomatology N.S: no significativo

3.6 Correlación entre la frecuencia de parpadeo y el resto de los parámetros

Correlación entre amimia y frecuencia de parpadeo:

Mediante el test de Spearman evaluamos la existencia de correlación entre las dos formas de valoración de la expresión facial realizadas en el estudio: la amimia valorada mediante la UPDRSS III ítem 19 y la amimia de la región superior medida mediante la frecuencia de parpadeo en reposo y durante la conversación espontánea (en adelante frecuencia de parpadeo). Elaboramos un tercer valor que se obtuvo de la media entre parpadeo estático y durante la conversación espontánea.

Observamos una correlación negativa significativa entre la amimia y la frecuencia de parpadeo durante el reposo ($r = -0,369$; $p < 0,01$) y con el parpadeo medio ($r = -0,290$; $p < 0,01$), como puede apreciarse en las **GRÁFICA 4**. Sin embargo, no existió correlación entre la amimia y la frecuencia de parpadeo durante la conversación espontánea ($r = -0,198$; $p > 0,05$).



GRÁFICA 4. Correlación entre la amimia y parpadeo. A. Correlación entre amimia medida por el ítem 19 de la UPDRS-III y frecuencia de parpadeo en reposo. B. Correlación entre amimia medida por el ítem 19 de la UPDRS-III y frecuencia de parpadeo en media

Correlación entre frecuencia de parpadeo y escalas motoras:

La frecuencia de parpadeo en reposo mostró una correlación significativa con la UPDRS total ($r=-0,309$; $p<0,01$) y con la subescala motora ($r=-0,246$; $p<0,05$).

Respecto a los test cronometrados, encontramos correlación entre la frecuencia de parpadeo en reposo y la oposición de dedos ($r=-0,294$; $p<0$) y la frecuencia de parpadeo media y la prono-supinación ($r=-0,259$; $p<0,05$). No existió correlación con el resto de los parámetros de la marcha estudiados.

La frecuencia de parpadeo durante la conversación espontánea solo se correlacionó con el tiempo de marcha ($r = 0,324$; $p < 0,01$), el número de pasos ($r = 0,303$; $p = 0,011$) y el número de pasos por segundo ($r = 0,337$; $p < 0,01$). La frecuencia media de parpadeo se correlacionó con la UPDRS total ($r = -0,217$; $p<0,01$), con la prono-supinación ($r = -0,259$; $p<0,05$), con el tiempo de deambulación ($r = 0,203$; $p<0,05$) y con el número de pasos ($r = 0,218$; $p<0,05$) y con los pasos por segundo ($r = 0,223$; $p<0,05$), pero no con el resto de variables.

Correlación entre frecuencia de parpadeo y escalas no motoras:

La frecuencia de parpadeo en reposo se correlacionó con la subpuntuación cortical de la PD-CRS (PD-CRS cortical) ($r=-0,262$; $p<0,05$). Sin embargo, no existió correlación con la puntuación total en dicha escala (PD-CRS total) ni con la puntuación referida al estado cognitivo subcortical (PD-CRS subcortical).

La frecuencia de parpadeo durante la conversación espontánea y la frecuencia de parpadeo media no se correlacionaron con ninguna de las puntuaciones cognitivas.

No obtuvimos resultados estadísticamente significativos al evaluar la correlación de la frecuencia de parpadeo en reposo, durante la conversación espontánea ni de la frecuencia de parpadeo medias y el cuestionario de calidad de vida ($p > 0,05$). Tampoco entre estas variables y el cuestionario de sintomatología depresiva ($p > 0,05$) ni con el tiempo de evolución de la enfermedad. (**TABLA 8**).

TABLA 8: Resumen de los principales resultados de correlación entre la frecuencia de parpadeo y el resto de las variables

	Parpadeo estático	Parpadeo dinámico	Parpadeo medio
HY	r = -0,247 p < 0,05	N.S	N.S
SE	r = -0,267 p < 0,05	N.S	N.S
UPDRS			
UPDRS total	r = -0,333 p < 0,01	N.S	r=-0,217; p<0,01
UPDRS I	r = -0,308 p < 0,01	N.S	N.S
UPDRS II	r = -0,295 p < 0,05	N.S	N.S
UPDRS III	r = 0,253 p < 0,05	N.S	N.S
Mímica (item 19 UPDRS-III)	r = -0,358 p < 0,01	N.S	r=-0,290; p < 0,01
Test cronometrados			
PS	N.S	N.S	r=-0,259 p<0,05
MTP	N.S	N.S	N.S
FD	r=-0,294 p<0,01	N.S	N.S
Test de la marcha			
Tiempo	N.S	r = 0,324 p < 0,01	r= 0,203 p<0,05
Número de pasos	N.S	r = 0,303 p = 0,011	r= 0,218 p<0,05
Episodios de bloqueo	N.S	N.S	N.S
Pasos por segundo	N.S	r = 0,337 p < 0,01	p<0,05 r=0,223
PD- CRS			
Total	N.S	N.S	N.S
Cortical	r = -0,262 p = 0,025	N.S	N.S
Subcortical	N.S	N.S	N.S
PDQ-39	N.S	N.S	N.S
QUIDS	N.S	N.S	N.S
Tiempo de evolución	N.S	N.S	N.S

Resumen de resultados de correlación entre la frecuencia de parpadeo y el resto de variables H&Y: escala de Hoehn and Yahr. SE: Schwab and England Activities of Daily Living Scale. UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale. PS: prono-supinación, MTP: movement between 2 points, FD: destreza de dedos. PD-CRS: Disease-Cognitive Rating Scale. PDQ-39: Parkinson's Disease Questionnaire. QUIQS-16: the 16-Item Quick Inventory of Depressive Symptomatology N.S: no significativo

4. Parpadeo disminuido

Se estudiaron de manera independiente los pacientes que presentaban parpadeo disminuido en reposo (frecuencia entre 0 y 15 parpadeos por minuto). Un total de 44 pacientes cumplieron esta condición, lo que representa un 58,67% de la muestra.

Se estudió si existía correlación entre el subgrupo de pacientes con parpadeo disminuido y el resto de variables pero sólo se obtuvieron algunos resultados significativos aislados, especialmente con las variables de la marcha y con los test cognitivos. Los resultados se muestran en la **TABLA 9**.

TABLA 9: Estudio de correlación entre la frecuencia de parpadeo y el resto de variables en el subgrupo de pacientes con parpadeo disminuido (n 44)

Parpadeo disminuido (n=44)			
	Parpadeo estático	Parpadeo dinámico	Parpadeo medio
Edad	N.S	N.S	N.S
HY	N.S	N.S	N.S
SE	N.S	N.S	N.S
UPDRS			
UPDRS total	N.S	N.S	N.S
UPDRS I	N.S	r =-0,341 p < 0,05	N.S
UPDRS II	N.S	N.S	N.S
UPDRS III	N.S	N.S	N.S
Mímica (item 19 UPDRS-III)	N.S	N.S	N.S
Test cronometrados			
PS	N.S	r = 0,248 p<0,05	N.S
MTP	N.S	N.S	N.S
FD	r = -0,248 p<0,05	N.S	N.S
Test de la marcha			
Tiempo	N.S	r =0,333 p < 0,05	r= 0,304 p<0,05
Número de pasos	N.S	r =0,296 p < 0,05	N.S
Episodios de bloqueo	N.S	N.S	N.S
Pasos por Segundo	N.S	r =0,358 p < 0,05	r=0,279 p<0,05
PD- CRS			
Total	r=0,283 p < 0,05	N.S	N.S
Cortical	r=0,275 p < 0,05	N.S	N.S
Subcortical	N.S	N.S	N.S
PDQ-39	N.S	N.S	N.S
QUIDS	r=0,265 p < 0,05	N.S	N.S
Tiempo de evolución	N.S	N.S	N.S

H&Y: escala de Hoehn and Yahr. SE: Schwab and England Activities of Daily Living Scale. UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale. PS: prono-supinación, MTP: movement between 2 points, FD: destreza de dedos. PD-CRS: Disease-Cognitive Rating Scale. PDQ-39: Parkinson's Disease Questionnaire. QUIDS-16: the 16-Item Quick Inventory of Depressive Symptomatology N.S: no significativo

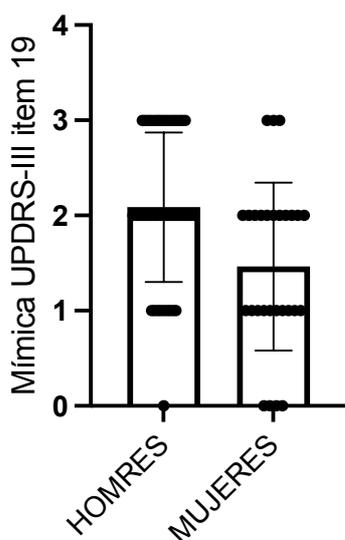
5. Distribución de la amimia en función del sexo

Se estudiaron las diferencias en la amimia en función del sexo. Mediante el test de la U de Mann-Whitney se puso de manifiesto la existencia de diferencias entre ambas variables ($p=0,002$). Por medio del test de la Chi cuadrado se observaron también diferencias en la distribución de la amimia por sexos ($p<0,05$). Los resultados se detallan en la **TABLA 10** y **GRÁFICO 5**.

TABLA 10: Distribución de la amimia por sexos

Amimia (Item19 UPDRS III)	Hombre (n=46)	Mujer (n=29)	P-value
Valor, media \pm DE	2,09 \pm 0,78	1,45 \pm 0,87	0,002
Valor categorial:			0,021
0	1 (2,2)	4 (13,8)	
1	9(19,6)	11 (37,9)	
2	21 (45,7)	11 (37,9)	
3	15(32,6)	3 (10,3)	
4	0 (0)	0 (0)	

En la primera línea se muestran los valores del test de la U de Mann-Whitney U ($p<0,05$) en función del sexo. El resto de las línea detallan la distribución de la amimia entre hombres y mujeres para los diferentes valores del item 19 de la UPDRS III ($p=0,021$)



GRÁFICA 5. Distribución de la amimia por sexos

TABLA 12: Características de la EP entre pacientes con y sin bloqueos de la marcha

	Bloqueos de la marcha (n=15)	Sin bloqueos (n=59)	P-value
Edad	77 [17,5]	70 [12,25]	0,04
UPDRS total , mediana [RIC]	59 [18]	25 [18]	0,000
UPDRS-I mediana [RIC]	5 [6]	2 [2]	0,009
UPDRS-II mediana [RIC]	17 [10]	5 [6]	0,006
UPDRS-III mediana [RIC]	33 [12]	18 [12]	0,000
CAPIT mediana [RIC]			
Prono-supinación	21,83 [8,33]	18,26 [7,30]	0,141
Tapping	17,43 [8,31]	15,41 [4,95]	0,068
Oposición dedos	27,76 [15,91]	19,18 [6,44]	0,085
Test marcha mediana [RIC]			
Tiempo	23,53 [18,31]	16,26 [5,79]	0,000
Pasos	31,50 [18,75]	24 [8]	0,004
Pasos por segundo	673 [1166]	418,08 [297,63]	0,001
Episodios bloqueo	1 [1]	0 [0]	0,000
Temblor	2 [7]	3 [3]	0,989
Motor axial	7 [4]	3 [3]	0,000
Rigidez	6 [6]	3 [4]	0,009
Acinesia distal	12 [9]	6 [5]	0,02
PD-CRS			
Total	61 [42]	81 [33,25]	0,031
Cortical	26 [8]	28 [4,25]	0,062
Subcortical	32 [39]	52,5 [31,5]	0,039
PDQ-39 mediana [RIC]	64 [37]	26 [33]	0,000
QUIDS mediana [RIC]	9 [7]	6 [7,25]	0,419

UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale. PS: prono-supinación, MTP: movement between 2 points, FD: destreza de dedos. PD-CRS: Disease-Cognitive Rating Scale. PDQ-39: Parkinson's Disease Questionnaire. QUIIDS-16: the 16-Item Quick Inventory of Depressive Symptomatology. RIC: rango intercuartílico

7. Pacientes con y sin demencia

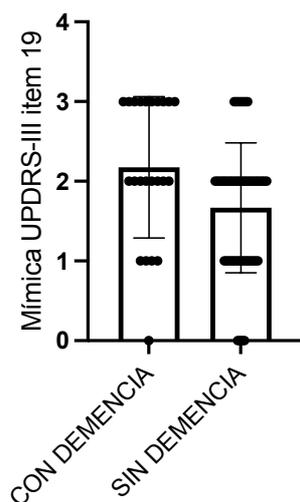
De manera similar, el porcentaje de pacientes con puntuaciones altas en la valoración de amimia fue mayor entre pacientes con demencia que sin ella (**TABLA 13** y **GRÁFICA 7**).

Cabe señalar que existieron diferencias estadísticamente significativas en las mayor parte de parámetros motores y no motores entre pacientes con y sin demencia, de manera que los pacientes con demencia expresaron una mayor gravedad de la enfermedad, con mayores puntuaciones en las escalas de depresión y peor calidad de vida. Los resultados se resumen en la **TABLA 14**.

TABLA 13: Comparación del grado de amimia entre pacientes con y sin demencia

Amimia (Item19 UPDRS III)	Demencia (n=23)	Sin demencia (n=51)	P-value
Valor, media ± DE	2,2 ± 0,9	1,7 ± 0,8	0,016
Valor categorial:			0,044
0	1 (4,3)	4 (7,8)	
1	4 (17,4)	16 (31,4)	
2	8 (34,8)	24 (47,1)	
3	10 (43,5)	7 (13,7)	
4	0 (0)	0 (0)	

En la primera línea se muestran los resultados del test de la U de Mann-Whitney ($p=0,016$). El resto de las líneas muestran los valores para el test de la chi –cuadrado para todos los valores de la amimia (UPDRS III item 19) ($p<0,05$) DE: desviación estándar



GRÁFICA 7. Distribución de la amimia en función del estado cognitivo

TABLA 14: Distribución de las diferentes variables en pacientes con y sin demencia

	Demencia (n=23)	Sin demencia (n=51)	P-value
UPDRS total , mediana [RIC]	22 [16]	53 [37]	0,000
UPDRS-I mediana [RIC]	5 [7]	2 [2]	0,001
UPDRS-II mediana [RIC]	15 [17]	5 [6]	0,000
UPDRS-III mediana [RIC]	29 [16]	17 [10]	0,000
CAPIT mediana [RIC]			
Prono-supinación	21,12 [9,41]	18,29 [6,58]	0,016
Tapping	20,00 [8,41]	14,89 [3,38]	0,001
Oposición dedos	31,38 [16,60]	17,74 [5,97]	0,000
Test marcha mediana [RIC]			
Tiempo	22,1 [15,5]	16,3 [6,1]	0,004
Pasos	30 [14,3]	24 [7,8]	0,004
Pasos por segundo	649,5 [903,5]	374,3 [258,7]	0,002
Episodios bloqueo	0 [1]	0 [1]	0,005
PDQ-39 mediana [RIC]	57 [52]	22 [36]	0,000
QUIDS mediana [RIC]	11 [8]	5 [6,3]	0,004

Comparación entre pacientes con y sin demencia (PD-CRS mayor o igual 64), mediante test de la U de Mann-Whitney. UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale. PDQ-39: Parkinson's Disease Questionnaire. QUIDS-16: the 16-Item Quick Inventory of Depressive Symptomatology. RIC: rango intercuartílico

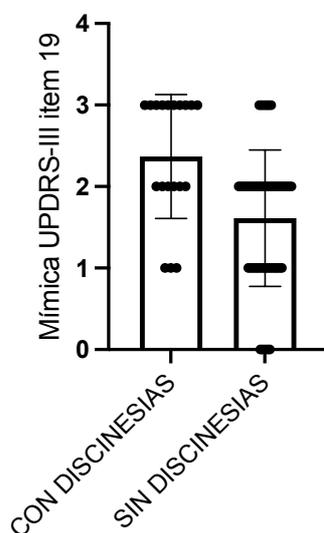
8. Pacientes con y sin discinesias

Los pacientes con discinesias presentaron mayor grado de amimia, como puede observarse en la **TABLA 13** y **GRÁFICA 8**.

TABLA 13: Comparación del grado de amimia entre pacientes con y sin discinesias

Amimia (Item19 UPDRS III)	Con discinesias (n=19)	Sin discinesias (n=49)	P-value
Valor, media ± DE	2,37 ± 0,76	1,61 ± 0,84	0,001
Valor categorial:			0,004
0	0 (0)	5 (19,9)	
1	3 (15,8)	15 (30,6)	
2	6 (31,6)	23 (46,9)	
3	10 (52,6)	6 (12,2)	
4	0 (0)	0 (0)	

En la primera línea se muestran los resultados del test de la U de Mann-Whitney ($p=0,001$). El resto de las líneas muestran los valores para el test de la chi-cuadrado para todos los valores de la amimia (UPDRS III ítem 19) ($p<0,05$)



GRÁFICA 8. Distribución de la amimia en pacientes con y sin discinesias

9. Análisis de regresión

Se realizó un análisis de regresión lineal con la amimia (UPDRS III ítem 19) y el resto de variables que resultaron significativas en la correlación. Los valores obtenidos se muestran en las **TABLAS 15 y 16**.

Con los valores que fueron significativos en la regresión lineal simple se realizó un análisis de regresión lineal múltiple. Se estudiaron diferentes modelos.

Los resultados obtenidos se muestran en la **TABLA 16**.

TABLA 15: Análisis de regresión lineal simple

	95% CI límite inferior	95% CI límite superior	p-value
Edad	0.008	0.049	0.007
Sexo	0.252	1.025	0.002
Duración de la enfermedad	0.025	0,092	0.001
UPDRS	0.011	0.028	<0.001
UPDRSIII	0.022	0.054	<0.001
Rigidez	0.066	0.183	<0.001
Bradicinesia distal	0.014	0.099	0.009
Axial motor	0.053	0.178	<0.001
Parpadeo estático	-0.038	-0.009	0.002
PD-CRS			
Total	-0.018	-0.001	0.023
Cortical	-0.061	0.021	0.331
Subcortical	-0.021	-0.002	0.015
PDQ-39	0.001	0.015	0.028
QUIDS	-0.004	0.088	0.074

UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale. PD-CRS: Disease-Cognitive Rating Scale. PDQ-39: Parkinson's Disease Questionnaire. QUIIDS-16: the 16-Item Quick Inventory of Depressive Symptomatology

TABLA 16: Diferentes modelos de análisis de regresión lineal múltiple

	Coefficiente B	Error típico	95% CI límite inferior	95% CI límite superior	p-value
Analisis multivariable 1:					
R ² 0,7912					
Edad	-0,006	0,011	0,017	0,170	0,614
Sexo	0,275	0,167	0,617	0,376	0,110
DEL	0,000	0,000	0,000	0,299	0,215
UPDRS total	-0,026	0,030	0,035	0,437	0,387
UPDRS-II	0,032	0,045	0,124	0,347	0,477
UPDRS-III	0,029	0,012	0,004	0,054	0,022
Parpadeo estático	0,032	0,161	0,124	0,347	0,477
Parpadeo medio	0,032	0,045	0,124	0,347	0,477
Bloqueos marcha	0,032	0,045	0,124	0,347	0,477
PD-CRS subcortical	-0,033	0,016	-0,066	0,000	0,047
PD-CRS total	0,028	0,015	-0,003	0,059	0,072
PDQ-39	0,005	0,004	0,013	0,191	0,255
Tiempo de evolución	0,005	0,022	0,652	0,227	0,563
Rigidez	-0,038	0,062	0,089	0,496	0,545
Acinesia distal	-0,042	0,023	-0,088	0,005	0,079
Axial	-0,069	0,080	0,094	0,345	0,393
Analisis Multivariable 2:					
R ² 0,411					
Edad	0,015	0,012	-0,10	0,039	0,238
Tiempo de evolución	0,017	0,023	-0,028	0,063	0,449
UPDRS III	0,087	0,034	0,019	0,155	0,013
Rigidez	0,098	0,060	-0,023	0,219	0,110
Motor axial	-0,106	0,059	-0,224	0,012	0,078
Acinesia distal	-0,093	0,043	-0,178	-0,008	0,033
PD-CRS total	0,003	0,005	-0,008	-0,013	0,625
Bloqueos marcha	0,369	0,273	-0,178	0,916	0,182

Análisis**Multivariable 3:**R² 0,406

Edad	0,010	0,012	0,014	0,034	0,422
Sexo	0,502	0,189	0,123	0,881	0,010
Tiempo evolución	0,022	0,023	-0,025	0,068	0,356
UPDRS total	-0,008	0,013	-0,035	0,019	0,538
UPDRS III	0,026	0,027	0,354	-0,029	0,08
Rigidez	0,054	0,050	-0,046	0,154	0,284
Motor axial	0,004	0,069	-0,135	0,143	0,952
Deterioro cognitivo	0,034	0,227	-0,420	0,488	0,881
Bloqueos marcha	0,094	0,148	0,202	0,390	0,529

Análisis**multivariable 4:**R² 0,347

UPDRS III	0,077	0,014	0,048	0,105	0,000
Acinesia distal	-0,073	0,033	-0,138	-0,008	0,029
PD-CRS cortical	0,052	0,021	0,010	0,095	0,016

Análisis**multivariable 5:**R² 0,389

Edad	0,006	1,091	-0,019	0,030	0,655
Rigidez	0,028	0,054	-0,079	0,136	0,598
Axial	-0,024	0,067	-0,159	0,110	0,717
Acinesia distal	-0,073	0,040	-0,154	0,08	0,077
UPDRS III	1,050	0,031	-0,011	0,112	0,107
PD- CRS total	0,003	0,005	-0,007	0,014	0,507
Tiempo de evolución	0,029	0,021	-0,012	0,070	0,159
Parpadeo estático	-0,014	0,007	-0,027	-0,001	0,038

DEL: Dosis equivalente de levodopa. UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale. PD-CRS: Disease-Cognitive Rating Scale. PDQ-39: Parkinson's Disease Questionnaire. QUIIDS-16: the 16-Item Quick Inventory of Depressive Symptomatology N

10. Pacientes con y sin amimia

Finalmente se dividió la muestra en dos grupos, pacientes SIN amimia y pacientes CON amimia. Se consideró ausencia de amimia a aquellos que obtuvieron puntuaciones de 0 y 1 en la UPDRS III y pacientes con amimia a aquellos con puntuaciones entre 2 y 4 en dicha escala. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos únicamente en las variables motoras: subíndices de rigidez y el motor axial, UPDRS total, UPDRS III, frecuencia de parpadeo estática y media. Los resultados se detallan en la **TABLA 17**.

TABLA 17: Comparación de pacientes con amimia y sin amimia

	Sin amimia (n =25)	Con amimia (n =50)	P-valor
Fenotipo al diagnóstico			0,177
• Rígido-acinético	11	24	
• Temblor dominante	13	18	
• Mixto	1	8	
Temblor	3 (3,5)	3(4)	0,578
Rigidez	1 (3)	4(5)	0,001
Acinesia distal	6 (4,5)	6(8)	0,194
Motor axial	2(3,5)	4(4)	0,004
UPDRS	19 (14)	33,50 (35,75)	0,000
UPDRS III	15 (11)	22,50 (15,25)	0,001
Parpadeo estático	17,50 (23)	7 (12)	0,005
Parpadeo hablando	19 (17,75)	15,50 (19,5)	0,169
Parpadeo media	18 (16,63)	13,50 (9,87)	0,031
PD- CRS			
TOTAL	84 (30)	74 (34,5)	0,167
CORTICAL	29 (4,5)	27 (4,5)	0,086
SUBCORTICAL	55 (31,5)	47 (35,5)	0,191
PDQ-39	23(35,5)	39,50 (50,25)	0,163
QUIDS	5,5 (8)	7 (7)	0,168
Edad	65 (18,25)	71 (10,75)	0,097

Se comparan pacientes sin amimia (puntuaciones de 0 o 1 en el ítem 19 de la UPDRS-III) y con amimia (puntuaciones 2-4). El fenotipo se evaluó mediante la prueba de la chi-cuadrado de con corrección de Yates. Los subíndices motores se evaluaron mediante el test de la U de Mann-Whitney. UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale. PD-CRS: Disease-Cognitive Rating Scale.

PDQ-39: Parkinson's Disease Questionnaire. QUIDS-16: the 16-Item Quick Inventory of Depressive Symptomatology

En resumen, la amimia se correlacionó con las variables motoras (UPDRS total, UPDRS III, subíndices de acinesia distal, motor axial y rigidez; test cronometrados y bloqueos de la marcha) especialmente con los síntomas axiales (bloqueos de la marcha, subíndices motor axial), con la cognición y con la calidad de vida, pero no con la sintomatología depresiva. Los pacientes con demencia presentaron mayor grado de amimia, existiendo también diferencias en la distribución de la amimia entre personas con y sin amimia. Los pacientes con bloqueos de la marcha también presentaron mayor grado de amimia.

La frecuencia de parpadeo obtuvo correlaciones pobres con la mayor parte de las variables motoras y no motoras.

V. DISCUSIÓN

Nuestro estudio evaluó la correlación de la amimia con otros síntomas motores y no motores de la EP, entre los que destacó la cognición y el estado anímico. Asimismo, se determinó si la frecuencia de parpadeo podría ser una herramienta adicional en la evaluación de la amimia facial de la EP.

La amimia es uno de los signos más característicos de la EP y su aparición puede ser precoz, pudiendo, en ocasiones, preceder al diagnóstico de la enfermedad (51). Los pacientes que debutan con marcada afectación de la mímica facial pueden pasar años con un diagnóstico incorrecto de depresión o apatía por lo que su conocimiento e implicaciones en la EP son fundamentales para un correcto diagnóstico (85).

Recientemente Bologna y colaboradores describieron las principales características de la mímica facial en la EP, que hemos detallado en la introducción (1). Los movimientos faciales difieren de los movimientos de los miembros en varias características: carecen de sistema propioceptivo de feedback (86) y de ondas trifásicas en el electromiograma (32,42,87), a diferencia de la bradicinesia de los miembros de la EP, es excepcional que la afectación de la mímica facial sea asimétrica (1,45–47), no suele existir rigidez ni temblor faciales (42) y la respuesta a levodopa y ECP es variable (87). Todas estas características hacen que la amimia o hipomimia sea un síntoma especial de la EP, más difícil de evaluar.

Por otro lado, el hecho de que actualmente la única herramienta validada para su valoración sean escalas clínicas subjetivas añade dificultad a su correcto diagnóstico y gradación.

Nuestra hipótesis inicial se basó en que la amimia podría tener una importancia pronóstica

y clínica en la EP no evaluada, por lo que iniciamos esta investigación. Nos propusimos valorar la mímica facial mediante el único elemento actualmente validado (item 19 de la UPDRS-III) y estudiar su relación con otras variables motoras y no motoras (cognición, depresión y calidad de vida) de la EP. A su vez, determinamos también la frecuencia de parpadeo en reposo, durante la conversación espontánea y media, con la intención de buscar un instrumento clínico más objetivo para la evaluación de la amimia.

Observamos correlación entre la mímica facial y la mayoría de los síntomas motores, especialmente los axiales, y con la afectación cognitiva. Por el contrario, esta relación fue menor a la hora de analizar la correlación con la frecuencia de parpadeo.

Recientemente, Diederich ha realizado una revisión sobre la disfunción de la amígdala en la EP, que podría explicar, en parte, los síntomas no motores. Según su teoría, ciertos síntomas estarían asociados a la falta de función o disfunción de la amígdala y sus conexiones, lo que produciría síntomas deficitarios en los que disminuiría una función existente. Existirían además un segundo grupo de síntomas originados por la disfunción amigdalar que ocasionaría nuevos síntomas no existentes en sujetos sanos. Entre los primeros sitúa la hiposmia, la afectación de la expresividad facial, la afectación de la comprensión de expresiones emocionales y la impulsividad; entre los segundos las alucinaciones y la ansiedad. Parte de las correlaciones encontradas en nuestro estudio, podrían asociarse o justificarse por dicho síndrome amigdalar, si bien su relación con los síntomas motores no ha sido completamente estudiada hasta el momento (49).

A continuación pasamos a analizar los resultados obtenidos en nuestro trabajo y a discutir su significado y relevancia.

1. Características de la muestra

La muestra de pacientes incluidos en nuestro estudio presentó las características típicas de la EP en la población general de acuerdo con otras series previamente publicadas (88). Entre ellas destaca el predominio en hombres, edad media de los pacientes de 70,7 años y mayor porcentaje de fenotipo rígido- acinético.

La evaluación de los pacientes se llevó a cabo tras la toma de su medicación habitual (estado ON) con el objetivo de que la muestra fuera lo más similar posible a la práctica clínica diaria y permitiera la inclusión de pacientes con distintos grados de gravedad de la enfermedad que no habrían sido capaces de llegar a la consulta sin medicación.

2. Relación entre amimia y síntomas motores

La amimia se correlacionó con la gravedad de la enfermedad medida mediante las escalas de Hoehn and Yahr y Schwab and England. Asimismo, se correlacionó con la UPDRS total, con el subapartado II, con el III y con los test cronometrados. Estos hallazgos sugieren que pacientes con mayor amimia podrían tener una enfermedad más grave en cuanto a síntomas motores se refiere, con mayor bradicinesia. Los subíndices de valoración de la rigidez y de los síntomas motores axiales también se correlacionaron con el grado de amimia. Esto no ocurrió con el temblor ni con la bradicinesia de los miembros, lo que apunta a la existencia de una asociación entre la amimia y los síntomas predominantemente axiales.

Previamente, los trabajos de Fereshtehnejad y Ricciardi ya correlacionaron la amimia con una mayor gravedad motora (89,90). Recientemente Ricciardi y colaboradores analizaron 89 personas con EP, dividiendo la muestra en pacientes sin amimia (puntuaciones de 0 y 1 en el ítem 19 de la UPDRS-III) y con amimia (puntuaciones de 2-4). De manera similar a nuestro estudio, los pacientes con amimia presentaron mayor gravedad de la enfermedad a nivel motor (medido mediante la UPDRS-III) y en los subíndices de evaluación de la rigidez, la bradicinesia y los síntomas axiales. A diferencia de nuestro trabajo, en esa muestra encontraron también relación de la amimia con la bradicinesia de los miembros (90). Años antes Fereshtehnejad y colaboradores, basándose en un registro sueco de personas con EP, evaluaron de manera retrospectiva la amimia y otros síntomas orofaciales (salivación, problemas de habla y disfagia). Los pacientes con mayor amimia en el registro basal tuvieron mayor rigidez, discinesias, mayor frecuencia de síntomas bilaterales y

urgencia urinaria. Asimismo, y acorde con nuestros resultados, el sexo masculino fue un factor de riesgo independiente para el desarrollo de amimia. Además los pacientes con amimia y sialorrea tuvieron una peor evolución con una mayor progresión en relación con la puntuación en la UPDRS (89).

Si bien no hemos encontrado otros estudios que evalúen esta relación de manera directa, si existen varios trabajos que engloban la amimia en el subtipo rígido-acinético, lo que podría indicar de manera indirecta su asociación con mayor gravedad de la enfermedad, con la rigidez y con los síntomas axiales (91).

Por tanto, en línea con lo publicado previamente (89–91), en nuestro trabajo observamos correlación entre la amimia y los síntomas motores, especialmente los axiales y con el sexo masculino. Este hecho podría sugerir que los pacientes con mayor afectación de la mímica facial podrían presentar una enfermedad más grave a nivel motor, con mayor presencia de síntomas axiales que, habitualmente, conllevan mayor incapacidad motora, mayor dependencia y una respuesta a la medicación menos satisfactoria.

3. Relación entre amimia y trastorno de la marcha

En línea con lo comentado en el punto anterior, resulta también llamativa la relación entre la bradicinesia facial y otros síntomas axiales como los bloqueos o *freezing* de la marcha. En nuestro estudio, no se encontró correlación entre el grado de bradicinesia facial y el resto de valores de la marcha (velocidad o número de pasos), pero sí con el número de episodios de bloqueos de la marcha que experimentaban los pacientes, de manera que aquellos con mayor número de episodios de *freezing* obtuvieron mayores puntuaciones en las escalas de amimia. Además, al dividir a los pacientes entre aquellos con y sin *freezing*, se observaron diferencias estadísticamente significativas en el grado de amimia entre ambos grupos. Hay que destacar que los pacientes con bloqueos de la marcha presentaron también una mayor gravedad de la enfermedad en otras variables motoras (UPDRS total y sus sub-apartados, motor axial, rigidez, acinesia) y no motoras (cognición y calidad de vida).

La relación entre la mímica facial y la marcha prácticamente no ha sido estudiada de manera directa hasta el momento. El reciente estudio de Ricciardi previamente comentado, no encontró relación entre la amimia y la marcha y las caídas evaluadas mediante un cuestionario (*Gait and falls questionnaire*) pero, sin embargo, sí lo encontró con el subíndice de síntomas axiales calculado mediante la suma de diferentes ítems de la UPDRS-III que incluyeron la evaluación de la marcha (90).

Varios estudios previos trataron de evaluar los parámetros motores y no motores que mejor predicen los episodios de bloqueo o congelación de la marcha pero ninguno de ellos

analizó la mímica facial de manera independiente. La mayoría, observaron que los pacientes con bloqueos de la marcha presentaban una enfermedad más grave en términos motores y no motores, de manera similar a lo descrito en nuestro trabajo. Dos estudios hicieron un seguimiento desde estadios iniciales de la EP en busca de los factores asociados al desarrollo de bloqueos de la marcha. Ambos coincidieron en que el fenotipo rígido-acinético presentó más riesgo de bloqueos de la marcha que el tremórico, en línea con nuestros resultados (91,92). El análisis de la cohorte del DATATOP relacionó los bloqueos de la marcha con pacientes con mayor trastorno de la marcha, el equilibrio, el lenguaje y predominio de bradicinesia sobre el temblor. En este estudio también se relacionaron los bloqueos de la marcha con una mayor duración de la enfermedad y mayor puntuación en la UPDRS y en la escala Schwab and England. No encontró relación con mayores valores en los items de la UPDRS que evalúan rigidez y bradicinesia distal. No obstante, y a pesar de que se analizaron de manera separada diferentes items de la UPDRS, no se tuvo en cuenta la amimia de manera independiente (91).

Otro trabajo realizado en población china con un seguimiento a tres años encontró mayor riesgo de bloqueos de la marcha en pacientes con fenotipo rígido-acinético, y mayor alteración cognitiva, acorde con los datos de nuestro estudio. Sin embargo, al contrario de lo hallado en nuestra muestra, este trabajo encontró también relación con el estado anímico. El fenotipo rígido-acinético se calculó mediante una suma de items de la UPDRS, entre los que se encontraba la amimia, pero tampoco la valoró de manera independiente (92).

Finalmente, un estudio más reciente estableció como síntomas que precedieron al desarrollo de *freezing* una mayor gravedad de la enfermedad a nivel motor (mayor puntuación en la

UPDRS-III) y un fenotipo no tremórico. Este trabajo tampoco tuvo en cuenta la amimia de manera independiente (93).

Varios trabajos han relacionado los bloqueos de la marcha con la cognición y el estado anímico, aunque otros no han encontrado relación (93).

Todos estos trabajos que relacionan los bloqueos de la marcha con una mayor gravedad motora de la enfermedad están en línea con nuestros resultados. Sin embargo, hasta el momento y hasta donde llega nuestro conocimiento, no hay ningún trabajo que haya estudiado directamente la relación entre la amimia y los bloqueos de la marcha. Si bien puede deducirse que, habitualmente, el fenotipo no tremórico presenta también mayor grado de amimia y mayor riesgo de trastorno de la marcha.

Una limitación de nuestros datos relativo a los resultados obtenidos en el análisis de los bloqueos de la marcha, es la pequeña muestra que tenemos para este subgrupo de sujetos (n=15). Por ello, sería interesante, en el futuro, tratar de validar nuestros resultados con una muestra mayor. No obstante, estos resultados son acordes con la posible relación entre amimia y síntomas motores axiales previamente comentada, y en esta línea, sugerirían una mayor gravedad e incapacidad de la enfermedad en los pacientes con mayor grado de amimia.

4. Relación entre amimia y cognición

Uno de nuestros resultados más interesantes fue la existencia de correlación entre la gravedad de la amimia y el estado cognitivo. Pacientes con demencia obtuvieron mayores puntuaciones en las escalas de amimia en comparación con los pacientes sin demencia. Existieron diferencias entre ambos grupos y mayor porcentaje de pacientes con demencia en las puntuaciones más altas de la escala de hipomimia. Las personas con demencia presentaron también diferencias estadísticamente significativas respecto a los no demenciados en el resto de escalas motoras y no motoras, lo que indica una mayor gravedad de la enfermedad en este grupo de pacientes y una peor calidad de vida con mayor incidencia de trastorno anímico.

Hasta el momento, la relación entre la amimia y la situación cognitiva no ha sido estudiada en profundidad. En nuestra opinión se trata de una relación interesante, ya que podría sugerir que los pacientes con mayor amimia tienen mayor riesgo de afectación cognitiva, y esto podría tener consecuencias pronósticas y en el manejo farmacológico y social de estos pacientes desde fases iniciales.

Hemos encontrado seis trabajos que evaluaron de manera más o menos directa una posible relación entre ambas variables, con resultados contradictorios. Cuatro de ellos, sugirieron que los pacientes con demencia presentan mayor bradicinesia facial que los pacientes sin ella (36,94–96). Otros dos estudios no encontraron relación entre ambas variables (90,97).

Los dos trabajos más recientes son los de Gasca- Salas y Ricciardi (90,96). El primero

analiza una serie de 415 pacientes con Parkinson *de novo* que no habían recibido ningún tratamiento dopaminérgico, concluyendo que los pacientes con deterioro cognitivo ligero expresaban mayor grado de amimia medida mediante la UPDRS III, que aquellos con puntuaciones normales en los test cognitivos. Este estudio sugiere la existencia de una diferencia a nivel cognitivo entre los pacientes con y sin amimia, desde estadios precoces de la enfermedad, con resultados acordes a los nuestros (96).

Elgh *et al.* estudiaron de manera longitudinal 88 pacientes con reciente diagnóstico de EP sin demencia y 30 controles y los siguieron durante 5 años mediante la realización de una evaluación neuropsicológica amplia y estudio motor mediante la UPDRS-III. De acuerdo con nuestros resultados, los autores de este trabajo, encontraron que los pacientes con deterioro cognitivo presentaban valores significativamente más elevados de amimia medida mediante la UPDRS-III que aquellos sin afectación cognitiva. Existieron también mayores puntuaciones de los pacientes con deterioro cognitivo en los ítems que evaluaban lenguaje, bradicinesia y rigidez. Los autores relacionaron estos resultados con una mayor gravedad de la EP, predominio del fenotipo rígido-acinético y una mayor afectación de la sustancia negra ventrolateral, en comparación con el fenotipo tremórico (95).

Aarsland *et al.* en 2001 compararon 130 pacientes con EP y 98 pacientes con demencia por cuerpos de Lewy (33 de ellos con confirmación anatomopatológica) encontrando que los segundos presentaban mayor afectación cognitiva pero también una afectación facial mayor, no así en otras variables motoras (salvo levantarse de la silla, la marcha y la rigidez) (36). A pesar de que este estudio comparó pacientes con EP y demencia por cuerpos de Lewy y de que la amimia en la demencia por cuerpos de Lewy presenta ciertas

características diferenciales (1), actualmente existe controversia sobre si ambas patologías forman parte de un espectro de las mismas enfermedades asociadas a alfa sinucleína, con la posibilidad de que haya un gradiente en la afectación cognitiva, desde Parkinson sin demencia seguida de EP- demencia, demencia por cuerpos de Lewy y finalmente demencia por cuerpos de Lewy- Alzheimer (98). Si aceptamos esto, el hecho de que pacientes con demencia por cuerpos de Lewy presenten mayor gravedad de la amimia, iría en línea con el hecho de que a mayor grado de afectación cognitiva, mayor amimia.

Existen también, no obstante, dos estudios que no encontraron asociación entre ambas variables. El estudio de Levy y colaboradores no encontró correlación entre amimia y demencia, si bien subdividió los fenotipos motores de una manera diferente a los estudios clásicos y el diagnóstico de demencia se basó en los criterios de la DSM-III sin especificar el grado de afectación cognitiva de los participantes (97). De manera similar, un estudio más reciente comparó 89 paciente con y sin amimia, sin encontrar diferencias en las evaluaciones cognitivas de ambos grupos. La edad media de los pacientes de esta cohorte fue relativamente baja (60.3 ± 6.75) comparada con la nuestra (70.7 ± 9.6) y no incluyó pacientes con demencia, solo con cognición normal y con deterioro cognitivo ligero, lo que podría explicar, al menos en parte, las discrepancias en los resultados de nuestro trabajo (90).

De manera indirecta, nuestros datos están también en línea con todos aquellos trabajos que sugieren que el fenotipo rígido-acinético y los síntomas axiales son un factor de riesgo para el desarrollo de demencia. Muchos de estos estudios incluyeron la amimia entre los rasgos característicos del fenotipo rígidoacinético que, a su vez, se asoció a mayor frecuencia de

síntomas cognitivos (99,100)

Esta relación entre amimia y cognición apoyaría la teoría de que, al menos, parte de las bases anatomopatológicas de la amimia en la EP residen en la amígdala, dado que la disfunción de la amígdala también podría relacionarse con el deterioro cognitivo en la EP. Diversos trabajos han mostrado una disminución en el tamaño de la amígdala en el deterioro cognitivo y la demencia (101–103). Numerosos estudios anatomopatológicos y de neuroimagen funcional han puesto de manifiesto la presencia de cuerpos de Lewy y atrofia en la amígdala de pacientes con EP con y sin deterioro cognitivo, pero siendo mayor la concentración de cuerpos de Lewy en aquellos casos con deterioro cognitivo (104).

Es cierto que las bases anatómicas del deterioro cognitivo en la EP son complejas y que además de la posible implicación de la amígdala hay muchas más áreas y redes neuronales implicadas. Mediante estudios de neuroimagen se ha encontrado atrofia del lóbulo temporal, del frontal (en pacientes tanto con deterioro cognitivo ligero como con demencia) y del hipocampo en pacientes con demencia (61). Además se ha puesto de manifiesto la presencia de cuerpos de Lewy no solo en la amígdala si no también en regiones del lóbulo frontal, temporal y parietal (105). Por otro lado, en la demencia por cuerpos de Lewy donde existe posiblemente una mayor amimia (36) existe también importante patología a nivel de la amígdala.

A pesar de los escasos estudios entre amimia y cognición existentes, lo que sí ha sido ampliamente estudiado es la influencia de la cognición sobre la comprensión de emociones faciales en EP. Pacientes sin deterioro cognitivo también muestran ciertas alteraciones en el reconocimiento emocional. Sin embargo, la mayor parte de los estudios encuentran mayor

afectación conforme avanza la enfermedad, relacionándolo con la disfunción ejecutiva y con el deterioro cognitivo (49,106). Como se describe en la introducción (apartado 6), se ha relacionado la dificultad en la comprensión de emociones en la EP con la amimia.

En resumen, nuestro trabajo sugiere que existe una mayor afectación cognitiva en pacientes con amimia. Estos datos apuntan, de nuevo, a una mayor gravedad de la EP en aquellos enfermos con más amimia, incluso desde estadios precoces de la enfermedad.

5. Relación entre amimia y depresión

La amimia de la EP puede ser interpretada como un signo de depresión. De hecho, en ocasiones las personas con EP son diagnosticadas durante años de trastorno depresivo. Sin embargo, a pesar de que los pacientes con depresión presentan disminución de la expresividad facial, y de que la depresión es un síntoma no motor frecuente en la EP (35), la relación entre amimia y depresión es confusa. La depresión puede, en muchas ocasiones, preceder en años al diagnóstico de la enfermedad. Por otro lado, no hay que olvidar que las personas con EP no solo padecen depresión si no que, en muchas ocasiones, el síntoma dominante es la apatía y la ansiedad.

Un resultado a destacar de nuestro trabajo es la ausencia de relación entre amimia y depresión. Hasta donde llega nuestro conocimiento, sólo existe un estudio que valoró directamente la relación entre amimia y depresión, con datos similares a los nuestros. Ricciardi *et al.* en su reciente trabajo publicado en 2020 no encontraron relaciones en las escalas de depresión entre los pacientes con y sin amimia, aunque los pacientes con amimia sí obtuvieron mayores puntuaciones en las escalas de apatía (90).

Si hay, sin embargo, trabajos que valoran el papel que juega la depresión en el reconocimiento facial de las emociones y de las expresiones faciales (1,66,70). En este sentido, un meta-análisis de 34 trabajos sobre reconocimiento facial emocional en EP concluyó que el reconocimiento facial emocional de las personas con EP no se relacionó con el estado anímico. Tampoco encontró diferencias entre las dificultades de reconocimiento emocional y el estado anímico (107). Estos resultados están en línea con lo

observado previamente por Smith que tampoco encontró relación entre la depresión y la expresividad facial en EP (48).

Finalmente, una revisión reciente sobre el reconocimiento facial emocional en EP concluye que, probablemente, el reconocimiento facial de emociones en EP no esté relacionado con el estado anímico, aunque sí con la apatía y la ansiedad (70).

Poletti *et al* estudiaron la alexitimia (dificultad para identificar y describir emociones) en la EP, y su correlacionan con la depresión, la apatía y el síndrome rígido-acinético. Encontraron relación entre alexitimia y fenotipo rígido- acinético. En este estudio la amimia medida mediante UPDRS formaba parte de los apartados cuya suma definieron el subtipo rígido-acinético, pero no se evaluó la amimia de manera independiente (108).

La relación de la alexitimia con la rigidez y la depresión, asociada a una posible participación de la amígdala en la patogenia de la depresión en la EP, podría hacer pensar en la existencia de cierta relación entre estado de ánimo y amimia. Sin embargo, en nuestro estudio no hemos encontrado dicha correlación. Acorde con nuestros resultados, el papel que juega la amígdala en la depresión asociada a la EP es controvertido. La depresión en la EP se ha relacionado en parte con patología a nivel de la amígdala, pero existe también afectación de otras muchas áreas y redes neuronales. Se ha sugerido una hipersensibilidad de la amígdala en personas sin EP y con depresión, que no ha sido reportada en EP. Sin embargo, en pacientes con EP y depresión se ha descrito una disminución del volumen de la amígdala y del hipocampo. También se ha descrito la afectación del lóbulo frontal en el síndrome depresivo de la EP. La existencia de resultados contradictorios hace que haya que tomar con cautela el papel que juega la amígdala en la depresión asociada a la EP (49).

No hay que olvidar, que en muchos de los enfermos de Parkinson predomina la apatía sobre la depresión, que se correlaciona con circuitos frontoestriatales, con una reducción de dopamina en el núcleo estriado, y menos claramente con la amígdala. Menos dudas hay en la relación de la amígdala con la ansiedad y los ataques de pánico y, probablemente también, con la alexitimia, dado que esta última podría correlacionarse con la dificultad para describir emociones y con el trastorno del control de impulsos (49).

6. Relación entre amimia y calidad de vida

Nuestros resultados, de forma similar a lo observado en estudios previos (90), sugieren una correlación entre la calidad de vida y la amimia. Dado que la amimia se correlacionó con la gravedad de la enfermedad tanto a nivel motor como no motor, con el deterioro cognitivo y con el número de episodios de bloqueos de la marcha, es razonable que los pacientes con mayor amimia obtengan mayores puntuaciones en las escalas que evalúan calidad de vida.

7. Frecuencia de parpadeo como herramienta para la evaluación de la amimia en la EP

En nuestro estudio también valoramos la frecuencia de parpadeo como un posible elemento adicional para medir la amimia de una manera más objetiva. A diferencia de la bradicinesia de los miembros, la amimia es difícil de evaluar en la actualidad, dado que carecemos de herramientas objetivas para ello (87). Desde el punto de vista clínico, la escala más empleada es la UPDRS, que otorga mayor importancia a la amimia de la región facial inferior respecto a la de la superior. Por eso, postulamos que la frecuencia de parpadeo podría ser un elemento complementario para la evaluación de la hemicara superior. En publicaciones previas se demostró que la frecuencia de parpadeo en controles sanos aumenta al realizar determinadas actividades, entre las que se encuentra mantener una conversación (54). Por este motivo decidimos evaluar el parpadeo espontáneo en dos situaciones: en reposo y durante la conversación.

La amimia medida mediante la UPDRS se correlacionó con la frecuencia de parpadeo durante el reposo (a mayor grado de amimia menor frecuencia de parpadeo), pero no lo hizo durante la conversación espontánea. La frecuencia de parpadeo en reposo obtuvo una peor correlación con el resto de variables clínicas, especialmente con las no motoras, en comparación con la evaluación de la amimia mediante el ítem 19 de la UPDRS-III. Alcanzó sólo significación estadística en los estudios de correlación con la UPDRS, de manera parcial con los test cronometrados y a nivel cognitivo, únicamente con el sub-test de evaluación cortical (no con el test subcortical ni con el total). Como cabía prever al no haber alcanzado correlación con la amimia medida por UPDRS, la frecuencia de parpadeo

durante la conversación, no obtuvo correlación con ninguna variable.

Aunque tradicionalmente se ha considerado que la frecuencia de parpadeo podría estar disminuida en la EP (54), existen numerosos estudios que, en línea con nuestros resultados, no muestran dicha alteración. Ricciardi *et al.* no hallaron diferencias en la frecuencia de parpadeo estática (en reposo) entre personas con EP y controles, pero sí lo encontraron sin embargo con el parpadeo dinámico (durante la conversación espontánea) (66).

Especial atención merece la posibilidad de que algunos pacientes con EP avanzada experimenten un aumento en la frecuencia de parpadeo, que se ha justificado como una posible distonía en OFF. Es posible también que nuestra muestra presente algún paciente con este tipo de fenómenos, dado que, al valorar los paciente de manera individual, algunos presentaban frecuencias altas de parpadeo (rango de parpadeo minuto en reposo entre 0 y 53 y durante la conversación espontánea entre 1 y 59) (109). Esta hipótesis viene justificada por varios estudios previos que no encontraron diferencia en la frecuencia de parpadeo estática, al analizar al conjunto de la muestra de pacientes con EP. Sin embargo, al subdividir la muestra en dos grupos, uno con alta frecuencia de parpadeo y otro con baja, si observaron diferencias (44,53,109). El límite para considerar parpadeo aumentado se sitúa en 15 parpadeos por minuto, de acuerdo con lo propuesto por Kimber (109). Todos estos trabajos encontraron una frecuencia similar de pacientes con parpadeo aumentado: unos 2/3 de los pacientes presentaban baja frecuencia de parpadeo y 1/3 la tenía aumentada. Agostino y colaboradores encontraron diferencias respecto a los controles en el primer grupo y, ambos grupos de pacientes, solo diferían entre si en una discreta mayor puntuación en la UPDRS del grupo con descenso en la frecuencia de parpadeo (44). En el estudio de

Kimber, los pacientes con aumento en la frecuencia de parpadeo no se diferenciaron en ninguna característica clínica respecto a los que la tenían disminuida (109) (44,53,109). Con el antecedente de estos trabajos, hicimos un subanálisis de los pacientes con frecuencias de parpadeo bajas, de acuerdo con la definición previa (menor o igual a 15 parpadeos por minuto). Nuestro trabajo no encontró correlación entre los pacientes con parpadeo disminuido y ninguna de las variables estudiadas. La proporción de pacientes con parpadeo disminuido fue discretamente inferior a la descrita en las series previas (58,6%). Estos resultados podrían estar en parte condicionados por el hecho de no haber controlado la terapia dopaminérgica, dado que se ha sugerido que la dopamina podría tender a estabilizar la frecuencia de parpadeo, disminuyéndola en el subgrupo de pacientes que la tienen aumentada y aumentándola en aquellos que la tienen disminuida (109). No obstante, el efecto de la levodopa sobre la mímica facial y en concreto sobre el parpadeo, no está exento de controversia dado que otros estudios defienden la ausencia de modificación de la bradicinesia de la hemicara superior con la dopaterapia (40,42,44).

A la luz de estos resultados, nuestro estudio sugiere que la frecuencia de parpadeo no es un buen indicador de la amimia.

8. Limitaciones y fortalezas

Limitaciones

Nuestro estudio presenta varias limitaciones, entre las que destaca la dificultad para realizar una evaluación y medida objetiva de la mímica facial, dado que en este momento la única herramienta clínica validada para ello es el ítem 19 de la UPDRSS. En cualquier caso, en la actualidad, la UPDRSS es la herramienta clínica “estándar” para su evaluación. Es más, en nuestro trabajo tratamos de encontrar una herramienta más objetiva, mediante la evaluación de la frecuencia de parpadeo, pero dicho marcador obtuvo una pobre correlación con algunas variables motoras y con la mayoría de las no motoras, lo que desafortunadamente parece limitar su fiabilidad.

Otra limitación desde el punto de vista clínico es la ausencia de control sobre el efecto de la terapia dopaminérgica, dado que la mayor parte de los pacientes fueron evaluados en la consulta, en la situación habitual de ON. Este hecho permitió estudiar pacientes con distinta gravedad de la enfermedad, que de otro modo no habrían sido capaces de acudir a la consulta por problemas de movilidad, aportando la ventaja de obtener una muestra similar a los pacientes de la clínica diaria, pero nos impidió valorar si el tratamiento dopaminérgico tuvo algún efecto sobre las variables estudiadas y especialmente sobre la mímica facial y el parpadeo. Sin embargo, el estudio de una muestra similar a la práctica clínica diaria, hace que la aplicabilidad de los resultados en la práctica clínica diaria sea mayor. Se ha sugerido que la dopamina tiende a estabilizar la frecuencia de parpadeo, disminuyéndola en el subgrupo de pacientes que la tienen aumentada y aumentándola en aquellos que la tienen disminuida (109).

Por otro lado, el hecho de que la depresión y la calidad de vida se hayan evaluado mediante auto cuestionarios, también puede ser una limitación del estudio y puede haber condicionado, en parte, la falta de correlación entre estado de ánimo y amimia. Concretamente, el auto cuestionario empleado para evaluar la depresión, si bien ha sido utilizado en diversos estudios en pacientes con EP (110), no ha sido especialmente validado para esta población (111).

Desde el punto de vista metodológico, se trata de un estudio transversal. En el futuro sería interesante estudiar el comportamiento de la amimia con la evolución de la enfermedad mediante estudios longitudinales, para saber si tiene también implicaciones pronósticas en la evolución de la EP.

Además, la realización de protocolos de investigación empleando herramientas de análisis computerizado de la mímica facial, podría dar una medida más objetiva de la misma y estudiar su correlación con la UPDRS. Asimismo, tener en cuenta la relación de la mímica facial con la respuesta facial emocional también podría aportar datos de interés acerca del papel que pueda jugar las dificultades en la interpretación de expresiones faciales emocionales de las personas con EP en la hipomía .

Fortalezas

Estudiamos una muestra de pacientes con EP representativa de la practica clínica diaria, en la que incluimos pacientes en diferentes estadios de gravedad de manera que tenemos en

cuenta todo el espectro clínico de la enfermedad desde el punto de vista cognitivo y funcional.

Es importante destacar que el estudio se realiza de manera prospectiva.

Finalmente, es importante la manera en que se lleva a cabo la valoración de las diferentes variables. Con el fin de realizar una evaluación adecuada para esta población concreta, empleamos las escalas recomendadas por la *International Society of Movements Disorders* para personas con EP. La evaluación motora y la bradicinesia se lleva a cabo no solo mediante la UPDRS sino que también se añaden test cronometrados.

En **resumen**, el principal interés de nuestro estudio es que la amimia parece ser un marcador global de la enfermedad y guarda una buena correlación no solo con variables motoras sino también con la situación cognitiva y la calidad de vida del paciente. Posiblemente todo ello pueda, al menos en parte, justificarse por las alteraciones que se producen, incluso de manera precoz, en la amígdala de las personas con EP. A pesar de que en ocasiones se ha asociado la amimia con la depresión, nuestro estudio no encontró correlación al respecto. Intentamos buscar un marcador más objetivo para valorar la amimia como es la frecuencia de parpadeo, pero nuestro trabajo no mostró una buena correlación entre la frecuencia de parpadeo y el resto de los signos, posiblemente en parte por el efecto de la dopa terapia sobre el parpadeo y en parte por la mezcla entre pacientes con baja y alta frecuencia de parpadeo en la muestra (posible distonía en OFF como han sugerido estudios previos). A este respecto, sería interesante realizar nuevos trabajos en esta línea para validar nuestros resultados, para estudiar si la amimia tiene también implicaciones pronósticas y,

especialmente, para tratar de buscar un instrumento que aporte una evaluación más objetiva de la amimia.

VI. CONCLUSIONES

1. La amimia se correlacionó con los síntomas motores, y especialmente con los síntomas axiales, en la Enfermedad de Parkinson.
2. La amimia se correlacionó con la cognición y con la calidad de vida en pacientes con Enfermedad de Parkinson.
3. La amimia parece un buen indicador global de Enfermedad de Parkinson
4. La frecuencia de parpadeo no parece un buen indicador de la amimia y no obtuvo buenas correlaciones con el resto de las variables

VII. BIBLIOGRAFÍA

1. Bologna M, Fabbrini G, Marsili L, Defazio G, Thompson PD, Berardelli A. Facial bradykinesia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013 Jun;84(6):681–5.
2. Wichmann T, DeLong MR, Guridi J, Obeso JA. Milestones in research on the pathophysiology of Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2011 May;26(6):1032–41.
3. Goetz CG. The History of Parkinson's Disease: Early Clinical Descriptions and Neurological Therapies. *Cold Spring Harb Perspect Med* [Internet]. 2011 Sep [cited 2018 Mar 23];1(1). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3234454/>
4. Jellinger KA. Neuropathology of sporadic Parkinson's disease: Evaluation and changes of concepts. *Mov Disord*. 2012 Jan 1;27(1):8–30.
5. Jankovic J, Tolosa E. *Enfermedad de Parkinson y trastornos del movimiento*. Philadelphia, Pa.; 2007. 740 p.
6. Tanzi RE, Bertram L. Alzheimer's disease: The latest suspect. *Nature*. 2008 Aug 7;454(7205):706–8.
7. Dorsey ER, Constantinescu R, Thompson JP, Biglan KM, Holloway RG, Kieburtz K, et al. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology*. 2007 Jan 30;68(5):384–6.
8. Alzheimer's Association. 2014 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc*. 2014 Mar;10(2):e47-92.
9. Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. *Lancet Lond Engl*. 2015 Aug 29;386(9996):896–912.
10. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Neurol*. 2017 Nov;16(11):877–97.
11. Lee A, Gilbert RM. Epidemiology of Parkinson Disease. *Neurol Clin*. 2016;34(4):955–65.
12. de Rijk MC, Tzourio C, Breteler MM, Dartigues JF, Amaducci L, Lopez-Pousa S, et al. Prevalence of parkinsonism and Parkinson's disease in Europe: the EUROPARKINSON Collaborative Study. European Community Concerted Action on the Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997 Jan;62(1):10–5.
13. Schoenberg BS, Anderson DW, Haerer AF. Prevalence of Parkinson's disease in the biracial population of Copiah County, Mississippi. *Neurology*. 1985 Jun 1;35(6):841–841.
14. Obeso JA, Marin C, Rodriguez-Oroz C, Blesa J, Benitez-Temiño B, Mena-Segovia J, et al. The basal ganglia in Parkinson's disease: current concepts and unexplained observations. *Ann Neurol*. 2008 Dec;64 Suppl 2:S30-46.
15. Braak H, Del Tredici K. Invited Article: Nervous system pathology in sporadic Parkinson disease. *Neurology*. 2008 May 13;70(20):1916–25.
16. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RAI, Jansen Steur ENH, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*. 2003 Apr;24(2):197–211.
17. Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VM, Trojanowski JQ, Jakes R, Goedert M. Alpha-synuclein in Lewy bodies. *Nature*. 1997 Aug 28;388(6645):839–40.
18. Ferrer I, Martinez A, Blanco R, Dalfó E, Carmona M. Neuropathology of sporadic Parkinson disease before the appearance of parkinsonism: preclinical Parkinson disease. *J Neural Transm Vienna Austria* 1996. 2011 May;118(5):821–39.
19. Dickson DW, Fujishiro H, Orr C, DelleDonne A, Josephs KA, Frigerio R, et al.

Neuropathology of non-motor features of Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009 Dec;15 Suppl 3:S1-5.

20. Braak H, Ghebremedhin E, Rüb U, Bratzke H, Del Tredici K. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res*. 2004 Oct;318(1):121–34.
21. Braak H, Rüb U, Jansen Steur ENH, Del Tredici K, de Vos R a. I. Cognitive status correlates with neuropathologic stage in Parkinson disease. *Neurology*. 2005 Apr 26;64(8):1404–10.
22. Weintraub D, Hamilton JL, Eberling J, Litvan I. At a crossroads: Revisiting mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2018 Apr 1;33(4):501–2.
23. Weintraub D, Tröster AI, Marras C, Stebbins G. Initial cognitive changes in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2018 Apr;33(4):511–9.
24. Fengler S, Liepelt-Scarfone I, Brockmann K, Schäffer E, Berg D, Kalbe E. Cognitive changes in prodromal Parkinson's disease: A review. *Mov Disord*. 2017 Dec 1;32(12):1655–66.
25. Reijnders JSAM, Ehrt U, Weber WEJ, Aarsland D, Leentjens AFG. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2008 Jan 30;23(2):183–9; quiz 313.
26. den Brok MGHE, van Dalen JW, van Gool WA, Moll van Charante EP, de Bie RMA, Richard E. Apathy in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2015 May;30(6):759–69.
27. Hughes AJ, Daniel SE, Lees AJ. Improved accuracy of clinical diagnosis of Lewy body Parkinson's disease. *Neurology*. 2001 Oct 23;57(8):1497–9.
28. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992 Mar;55(3):181–4.
29. Hughes AJ, Daniel SE, Ben-Shlomo Y, Lees AJ. The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service. *Brain J Neurol*. 2002 Apr;125(Pt 4):861–70.
30. Litvan I, Goldman JG, Tröster AI, Schmand BA, Weintraub D, Petersen RC, et al. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2012 Mar;27(3):349–56.
31. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008 Apr;79(4):368–76.
32. Cattaneo L, Pavesi G. The facial motor system. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014 Jan;38:135–59.
33. Müri RM. Cortical control of facial expression. *J Comp Neurol*. 2016 Jun 1;524(8):1578–85.
34. Harding AJ, Stimson E, Henderson JM, Halliday GM. Clinical correlates of selective pathology in the amygdala of patients with Parkinson's disease. *Brain J Neurol*. 2002 Nov;125(Pt 11):2431–45.
35. Ellis RJ, Caligiuri M, Galasko D, Thal LJ. Extrapyraxidal motor signs in clinically diagnosed Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 1996;10(2):103–14.
36. Aarsland D, Ballard C, McKeith I, Perry RH, Larsen JP. Comparison of extrapyramidal signs in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease. *J*

Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2001;13(3):374–9.

37. Katsikitis M, Pilowsky I. A controlled quantitative study of facial expression in Parkinson's disease and depression. *J Nerv Ment Dis.* 1991 Nov;179(11):683–8.
38. Hunker CJ, Abbs JH, Barlow SM. The relationship between parkinsonian rigidity and hypokinesia in the orofacial system: a quantitative analysis. *Neurology.* 1982 Jul;32(7):749–54.
39. Katsikitis M, Pilowsky I. A study of facial expression in Parkinson's disease using a novel microcomputer-based method. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1988 Mar;51(3):362–6.
40. Marsili L, Agostino R, Bologna M, Belvisi D, Palma A, Fabbrini G, et al. Bradykinesia of posed smiling and voluntary movement of the lower face in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2014 Apr;20(4):370–5.
41. *Neurology (volumes I&II)* by Kinnier Wilson, S.A. [Samuel Alexander] (edited by A. Ninian Bruce): Very good Original Grey Cloth Hardback (1944) Third Impression. | Edinburgh Books [Internet]. [cited 2020 Nov 7]. Available from: <https://www.abebooks.com/first-edition/Neurology-volumes-III-Kinnier-Wilson-S.A/22828917676/bd>
42. Bologna M, Fasano A, Modugno N, Fabbrini G, Berardelli A. Effects of subthalamic nucleus deep brain stimulation and L-DOPA on blinking in Parkinson's disease. *Exp Neurol.* 2012 May;235(1):265–72.
43. Connor NP, Abbs JH, Cole KJ, Gracco VL. Parkinsonian deficits in serial multiarticulate movements for speech. *Brain J Neurol.* 1989 Aug;112 (Pt 4):997–1009.
44. Agostino R, Bologna M, Dinapoli L, Gregori B, Fabbrini G, Accornero N, et al. Voluntary, spontaneous, and reflex blinking in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2008 Apr 15;23(5):669–75.
45. Ozekmekçi S, Benbir G, Ozdogan FY, Ertan S, Kiziltan ME. Hemihypomimia, a rare persistent sign in Parkinson's disease: follow up of 11 patients. *J Neurol.* 2007 Mar;254(3):347–50.
46. Zingler VC, Strupp M, Jahn K, Brandt T. Hemihypomimia in Parkinson's disease. *Eur Neurol.* 2005;53(2):92–3.
47. Crosiers D, Maréchal E, van Ael Y, Cras P. Left-sided hemihypomimia in Parkinson's disease. *Acta Neurol Belg.* 2011 Sep;111(3):225–7.
48. Smith MC, Smith MK, Ellgring H. Spontaneous and posed facial expression in Parkinson's disease. *J Int Neuropsychol Soc JINS.* 1996 Sep;2(5):383–91.
49. Diederich NJ, Goldman JG, Stebbins GT, Goetz CG. Failing as doorman and disc jockey at the same time: Amygdalar dysfunction in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2016 Jan 1;31(1):11–22.
50. Simons G, Pasqualini MCS, Reddy V, Wood J. Emotional and nonemotional facial expressions in people with Parkinson's disease. *J Int Neuropsychol Soc JINS.* 2004 Jul;10(4):521–35.
51. Postuma RB, Lang AE, Gagnon JF, Pelletier A, Montplaisir JY. How does parkinsonism start? Prodromal parkinsonism motor changes in idiopathic REM sleep behaviour disorder. *Brain J Neurol.* 2012 Jun;135(Pt 6):1860–70.
52. Mergl R, Mavrogiorgou P, Hegerl U, Juckel G. Kinematical analysis of emotionally induced facial expressions: a novel tool to investigate hypomimia in patients suffering from depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005 Jan;76(1):138–40.
53. Korošec M, Zidar I, Reits D, Evinger C, VanderWerf F. Eyelid movements during

- blinking in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2006 Aug;21(8):1248–51.
54. Karson CN. Spontaneous eye-blink rates and dopaminergic systems. *Brain J Neurol*. 1983 Sep;106 (Pt 3):643–53.
 55. Flores-Cuadrado A, Ubeda-Bañon I, Saiz-Sanchez D, Martinez-Marcos A. α -Synucleinopathy in the Human Amygdala in Parkinson Disease: Differential Vulnerability of Somatostatin- and Parvalbumin-Expressing Neurons. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2017 Sep 1;76(9):754–8.
 56. Morecraft RJ, Stilwell-Morecraft KS, Rossing WR. The motor cortex and facial expression: new insights from neuroscience. *The Neurologist*. 2004 Sep;10(5):235–49.
 57. Morecraft RJ, McNeal DW, Stilwell-Morecraft KS, Gedney M, Ge J, Schroeder CM, et al. Amygdala interconnections with the cingulate motor cortex in the rhesus monkey. *J Comp Neurol*. 2007 Jan 1;500(1):134–65.
 58. Yoshimura N, Kawamura M, Masaoka Y, Homma I. The amygdala of patients with Parkinson's disease is silent in response to fearful facial expressions. *Neuroscience*. 2005;131(2):523–34.
 59. Yoshimura S, Ueda K, Suzuki S, Onoda K, Okamoto Y, Yamawaki S. Self-referential processing of negative stimuli within the ventral anterior cingulate gyrus and right amygdala. *Brain Cogn*. 2009 Feb;69(1):218–25.
 60. Kalaitzakis ME, Christian LM, Moran LB, Graeber MB, Pearce RKB, Gentleman SM. Dementia and visual hallucinations associated with limbic pathology in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009 Mar;15(3):196–204.
 61. Junqué C, Ramírez-Ruiz B, Tolosa E, Summerfield C, Martí M-J, Pastor P, et al. Amygdalar and hippocampal MRI volumetric reductions in Parkinson's disease with dementia. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2005 May;20(5):540–4.
 62. Li X, Xing Y, Schwarz ST, Auer DP. Limbic grey matter changes in early Parkinson's disease. *Hum Brain Mapp*. 2017 Jul;38(7):3566–78.
 63. Ibarretxe-Bilbao N, Junque C, Tolosa E, Martí M-J, Valldeoriola F, Bargallo N, et al. Neuroanatomical correlates of impaired decision-making and facial emotion recognition in early Parkinson's disease. *Eur J Neurosci*. 2009 Sep;30(6):1162–71.
 64. Baggio HC, Segura B, Ibarretxe-Bilbao N, Valldeoriola F, Martí MJ, Compta Y, et al. Structural correlates of facial emotion recognition deficits in Parkinson's disease patients. *Neuropsychologia*. 2012 Jul;50(8):2121–8.
 65. Tessitore A, Hariri AR, Fera F, Smith WG, Chase TN, Hyde TM, et al. Dopamine modulates the response of the human amygdala: a study in Parkinson's disease. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 2002 Oct 15;22(20):9099–103.
 66. Ricciardi L, Bologna M, Morgante F, Ricciardi D, Morabito B, Volpe D, et al. Reduced facial expressiveness in Parkinson's disease: A pure motor disorder? *J Neurol Sci*. 2015 Nov;358(1–2):125–30.
 67. Wu P, Gonzalez I, Patsis G, Jiang D, Sahli H, Kerckhofs E, et al. Objectifying facial expressivity assessment of Parkinson's patients: preliminary study. *Comput Math Methods Med*. 2014;2014:427826.
 68. Bandini A, Orlandi S, Escalante HJ, Giovannelli F, Cincotta M, Reyes-Garcia CA, et al. Analysis of facial expressions in parkinson's disease through video-based automatic methods. *J Neurosci Methods*. 2017 Apr 1;281:7–20.
 69. Jacobs DH, Shuren J, Bowers D, Heilman KM. Emotional facial imagery, perception, and expression in Parkinson's disease. *Neurology*. 1995 Sep;45(9):1696–702.
 70. Argaud S, Vérin M, Sauleau P, Grandjean D. Facial emotion recognition in

- Parkinson's disease: A review and new hypotheses. *Mov Disord*. 2018 Apr 1;33(4):554–67.
71. Kawamura M, Kobayakawa M. Emotional impairment in Parkinson's disease. *Park Relat Disord*. 2009 Jan;15 Suppl 1:S47-52.
 72. Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins GT, Counsell C, et al. Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2004 Sep;19(9):1020–8.
 73. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*. 1967 May;17(5):427–42.
 74. Schwab R.S, England A.C. Projection technique for evaluating surgery in Parkinson's disease. *Third Symposium on Parkinson's disease*. Edinburgh: Gillingham FJ, Donaldson MC, eds.; 1969. 152–157 p.
 75. Fahn S, Marsden CD, Goldstein M, Calne DB. *Recent Developments in Parkinson's Disease*. Macmillan Healthcare Information; 1987. 323 p.
 76. Lau B, Meier N, Serra G, Czernecki V, Schuepbach M, Navarro S, et al. Axial symptoms predict mortality in patients with Parkinson disease and subthalamic stimulation. *Neurology*. 2019 28;92(22):e2559–70.
 77. Langston JW, Widner H, Goetz CG, Brooks D, Fahn S, Freeman T, et al. Core assessment program for intracerebral transplantations (CAPIT). *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 1992;7(1):2–13.
 78. Garcia Ruiz PJ, Muñoz de Iñeson J, Ayerbe J, Frech F, Sánchez Bernardos V, Lopez Ferro O, et al. Evaluation of timed tests in advanced Parkinsonian patients who were candidates for subthalamic stimulation. *Clin Neuropharmacol*. 2005 Feb;28(1):15–7.
 79. Pagonabarraga J, Kulisevsky J, Llebaria G, García-Sánchez C, Pascual-Sedano B, Gironell A. Parkinson's disease-cognitive rating scale: a new cognitive scale specific for Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2008 May 15;23(7):998–1005.
 80. Skorvanek M, Goldman JG, Jahanshahi M, Marras C, Rektorova I, Schmand B, et al. Global scales for cognitive screening in Parkinson's disease: Critique and recommendations. *Mov Disord*. 2018 Feb 1;33(2):208–18.
 81. Fernández de Bobadilla R, Pagonabarraga J, Martínez-Horta S, Pascual-Sedano B, Campolongo A, Kulisevsky J. Parkinson's disease-cognitive rating scale: psychometrics for mild cognitive impairment. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2013 Sep;28(10):1376–83.
 82. Rush AJ, Trivedi MH, Ibrahim HM, Carmody TJ, Arnow B, Klein DN, et al. The 16-Item Quick Inventory of Depressive Symptomatology (QIDS), clinician rating (QIDS-C), and self-report (QIDS-SR): a psychometric evaluation in patients with chronic major depression. *Biol Psychiatry*. 2003 Sep 1;54(5):573–83.
 83. Trivedi MH, Rush AJ, Ibrahim HM, Carmody TJ, Biggs MM, Suppes T, et al. The Inventory of Depressive Symptomatology, Clinician Rating (IDS-C) and Self-Report (IDS-SR), and the Quick Inventory of Depressive Symptomatology, Clinician Rating (QIDS-C) and Self-Report (QIDS-SR) in public sector patients with mood disorders: a psychometric evaluation. *Psychol Med*. 2004 Jan;34(1):73–82.
 84. Jenkinson C, Fitzpatrick R, Peto V, Greenhall R, Hyman N. The Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39): development and validation of a Parkinson's disease summary index score. *Age Ageing*. 1997 Sep;26(5):353–7.
 85. Scott NJ, Kramer RSS, Jones AL, Ward R. Facial cues to depressive symptoms and their associated personality attributions. *Psychiatry Res*. 2013 Jun 30;208(1):47–53.
 86. Lako IM, Wigman JTW, Klaassen RMC, Slooff CJ, Taxis K, Bartels-Velthuis AA, et al. Psychometric properties of the self-report version of the Quick Inventory of

- Depressive Symptoms (QIDS-SR₁₆) questionnaire in patients with schizophrenia. *BMC Psychiatry*. 2014 Sep 3;14:247.
87. Berardelli A, Rothwell JC, Thompson PD, Hallett M. Pathophysiology of bradykinesia in Parkinson's disease. *Brain J Neurol*. 2001 Nov;124(Pt 11):2131–46.
88. García-Ruiz PJ, Del Val J, Fernández IM, Herranz A. What factors influence motor complications in Parkinson disease?: a 10-year prospective study. *Clin Neuropharmacol*. 2012 Feb;35(1):1–5.
89. Fereshtehnejad S-M, Skogar Ö, Lökk J. Evolution of Orofacial Symptoms and Disease Progression in Idiopathic Parkinson's Disease: Longitudinal Data from the Jönköping Parkinson Registry. *Park Dis*. 2017;2017:7802819.
90. Ricciardi L, De Angelis A, Marsili L, Faiman I, Pradhan P, Pereira EA, et al. Hypomimia in Parkinson's disease: an axial sign responsive to levodopa. *Eur J Neurol*. 2020 Jul 23;
91. Giladi N, McDermott MP, Fahn S, Przedborski S, Jankovic J, Stern M, et al. Freezing of gait in PD: Prospective assessment in the DATATOP cohort. *Neurology*. 2001 Jun 26;56(12):1712–21.
92. Zhang H, Yin X, Ouyang Z, Chen J, Zhou S, Zhang C, et al. A prospective study of freezing of gait with early Parkinson disease in Chinese patients: *Medicine (Baltimore)*. 2016 Jun;95(26):e4056.
93. Ehgoetz Martens KA, Lukasik EL, Georgiades MJ, Gilat M, Hall JM, Walton CC, et al. Predicting the onset of freezing of gait: A longitudinal study: Anxiety is a Predictor of Fog Onset. *Mov Disord*. 2018 Jan;33(1):128–35.
94. Stern Y, Marder K, Tang MX, Mayeux R. Antecedent clinical features associated with dementia in Parkinson's disease. *Neurology*. 1993 Sep;43(9):1690–2.
95. Elgh E, Domellöf M, Linder J, Edström M, Stenlund H, Forsgren L. Cognitive function in early Parkinson's disease: a population-based study: *Cognition in Parkinson*. *Eur J Neurol*. 2009 Dec;16(12):1278–84.
96. Gasca-Salas C, Urso D. Association Between Hypomimia and Mild Cognitive Impairment in De Novo Parkinson's Disease Patients. *Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol*. 2020 May 14;1–3.
97. Levy G, Tang MX, Cote LJ, Louis ED, Alfaró B, Mejia H, et al. Motor impairment in PD: relationship to incident dementia and age. *Neurology*. 2000 Aug 22;55(4):539–44.
98. Jellinger KA. Dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease-dementia: current concepts and controversies. *J Neural Transm Vienna Austria* 1996. 2018;125(4):615–50.
99. Lewis SJG, Foltynie T, Blackwell AD, Robbins TW, Owen AM, Barker RA. Heterogeneity of Parkinson's disease in the early clinical stages using a data driven approach. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005 Mar;76(3):343–8.
100. Zetuský WJ, Jankovic J, Pirozzolo FJ. The heterogeneity of Parkinson's disease: clinical and prognostic implications. *Neurology*. 1985 Apr;35(4):522–6.
101. Goldman JG, Stebbins GT, Dinh V, Bernard B, Merkitich D, deToledo-Morrell L, et al. Visuo-perceptive region atrophy independent of cognitive status in patients with Parkinson's disease with hallucinations. *Brain J Neurol*. 2014 Mar;137(Pt 3):849–59.
102. Hanganu A, Bedetti C, Degroot C, Mejia-Constain B, Lafontaine A-L, Soland V, et al. Mild cognitive impairment is linked with faster rate of cortical thinning in patients with Parkinson's disease longitudinally. *Brain J Neurol*. 2014 Apr;137(Pt 4):1120–9.

103. Melzer TR, Watts R, MacAskill MR, Pitcher TL, Livingston L, Keenan RJ, et al. Grey matter atrophy in cognitively impaired Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012 Feb;83(2):188–94.
104. Armstrong RA, Kotzbauer PT, Perlmutter JS, Campbell MC, Hurth KM, Schmidt RE, et al. A quantitative study of α -synuclein pathology in fifteen cases of dementia associated with Parkinson disease. *J Neural Transm Vienna Austria* 1996. 2014 Feb;121(2):171–81.
105. Papapetropoulos S, McCorquodale DS, Gonzalez J, Jean-Gilles L, Mash DC. Cortical and amygdalar Lewy body burden in Parkinson's disease patients with visual hallucinations. *Parkinsonism Relat Disord*. 2006 May;12(4):253–6.
106. Assogna F, Pontieri FE, Caltagirone C, Spalletta G. The recognition of facial emotion expressions in Parkinson's disease. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2008 Nov;18(11):835–48.
107. Gray HM, Tickle-Degnen L. A meta-analysis of performance on emotion recognition tasks in Parkinson's disease. *Neuropsychology*. 2010 Mar;24(2):176–91.
108. Poletti M, Frosini D, Pagni C, Lucetti C, Del Dotto P, Tognoni G, et al. The association between motor subtypes and alexithymia in de novo Parkinson's disease. *J Neurol*. 2011 Jun;258(6):1042–5.
109. Kimber TE, Thompson PD. Increased blink rate in advanced Parkinson's disease: a form of 'off'-period dystonia? *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2000 Sep;15(5):982–5.
110. Takahashi M, Tabu H, Ozaki A, Hamano T, Takeshima T, REBORN study group. Antidepressants for Depression, Apathy, and Gait Instability in Parkinson's Disease: A Multicenter Randomized Study. *Intern Med Tokyo Jpn*. 2019 Feb 1;58(3):361–8.
111. Williams JR, Hirsch ES, Anderson K, Bush AL, Goldstein SR, Grill S, et al. A comparison of nine scales to detect depression in Parkinson disease. *Neurology*. 2012 Mar 27;78(13):998–1006.

VIII. ANEXOS

Paso 1. Diagnóstico de síndrome parkinsoniano

- Bradicinesia
- Y al menos uno de:
 - Rigidez muscular
 - Temblor de reposo a 4-6 Hz
 - Inestabilidad postural no causada por disfunción primaria visual, vestibular, cerebelosa o propioceptiva

Paso 2. Criterios de exclusión para EP

- Historia de ictus de repetición y progresión del parkinsonismo
 - Antecedentes de traumatismos craneales repetidos
 - Antecedentes de encefalitis definida
 - Crisis oculógiras
 - Tratamiento con neurolépticos al inicio de los síntomas
 - Más de un familiar afectado
 - Remisión sostenida
 - Unilateralidad después de tres años de evolución
 - Parálisis supranuclear de la mirada vertical
 - Signos cerebelosos
 - Disfunción autonómica precoz
 - Demencia grave precoz con alteración de la memoria, lenguaje y praxias
 - Signo de Babinsky
 - Presencia de un tumor o hidrocefalia comunicante en TC craneal
-

-
- Ausencia de respuesta a dosis elevadas de levodopa (excluyendo malabsorción)
 - Exposición a MPTP

Paso 3. Hallazgos que apoyan el diagnóstico de EP (se requieren tres o más para el diagnóstico de EP definitiva)

- Inicio unilateral
- Presencia de temblor de reposo
- Curso progresivo
- Síntomas de inicio asimétrico
- Respuesta excelente (70-100%) a levodopa
- Corea grave inducida por levodopa
- Respuesta a levodopa mantenida durante 5 años o más
- Curso clínico de 10 años o más
- Hiposmia
- Alucinaciones visuales

MPTP: 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina; TC tomografía computerizada

ANEXO II: UNIFIED PARKINSON'S DISEASE RATING SCALE (UPDRS)

(Fahn S.; Elton, R.L. en Recent developments in Parkinson's disease.
Vol 2. Macmillan Health Care information: Florham Park, NJ; 153-164 1987)

I. ESTADO MENTAL. COMPORTAMIENTO Y ESTADO DEL ÁNIMO

1. ALTERACIÓN DEL INTELLECTO

0 = Nula

1 = Leve, falta de memoria evidente, con recuerdo parcial de los acontecimientos, sin otras dificultades

2 = Pérdida moderada de memoria, con desorientación y dificultad moderada para la resolución de problemas más complejos. Alteración funcional discreta, pero evidente en el hogar, con necesidad de recordarle ocasionalmente las cosas

3 = Pérdida grave de memoria con desorientación temporal y, con frecuencia, espacial. La capacidad de resolver problemas está muy alterada

4 = Pérdida grave de memoria, conservando solamente la orientación personal. Incapacidad para elaborar juicios o resolver problemas. Requiere mucha ayuda para mantener el cuidado personal. No puede quedar solo

2. TRASTORNOS DEL PENSAMIENTO (Por demencia o por intoxicación por fármacos):

0 = No hay

1 = Ensueños vívidos

2 = Alucinaciones «benignas», conservando la capacidad de discernir

3 = Alucinaciones o delirios de ocasionales a frecuentes. Sin capacidad de discernir. Pueden interferir con las actividades diarias

4 = Alucinaciones o delirios persistentes o psicosis florida. Incapaz de cuidar de sí mismo

3. DEPRESIÓN

0 = No hay

1 = Períodos de tristeza o sentimientos de culpa mayores de lo normal, aunque nunca mantenidos durante días o semanas

2 = Depresión mantenida (1 semana o más).

3 = Depresión mantenida con síntomas vegetativos (insomnio, anorexia, pérdida de peso, pérdida de interés)

4 = Alucinaciones o delirios persistentes o psicosis florida. Incapaz de cuidar de sí mismo

4. MOTIVACIÓN – INICIATIVA

0 = Normal

1 = Menos puntaje de lo habitual; más pasivo

2 = Pérdida de iniciativa o desinterés en cuanto a actividades opcionales (no rutinarias)

Pérdida de iniciativa o desinterés en las actividades de cada día (rutinarias).

4 = Aislado, apartado, pérdida total de la motivación

3 =

PUNTUACIÓN TOTAL DE LA SUBESCALA I: / 6

II. ACTIVIDADES DE LA VIDA DIARIA

5. LENGUAJE

0 = Normal

1 = Discretamente alterado. No hay dificultad para entender

2 = Moderadamente alterado. A veces hay que pedirle que repita algo 3 =

Muy alterado. Hay que pedirle con frecuencia que repita

4 = Ininteligible la mayor parte del tiempo

6. SALIVACIÓN

0 = Normal

1 = Exceso de saliva en la boca, discreto pero evidente; puede haber babeo durante la noche 2 =

Moderado exceso de saliva; puede haber mínimo babeo

3 = Marcado exceso de saliva con cierto grado de babeo

4 = Marcado babeo; requiere constantemente gasa o pañuelo

7. DEGLUCIÓN

0 = Normal

1 = Rara vez se atraganta

2 = Se atraganta ocasionalmente

3 = Requiere dieta blanda

4 = Requiere alimentación por sonda nasogástrica o gastrostomía

8. ESCRITURA

0 = Normal

1 = Discretamente lenta o pequeña

2 = Moderadamente lenta o pequeña; todas las palabras son legibles 3 =

Muy alterada; no son legibles todas las palabras

4 = La mayoría de las palabras son ilegibles

9. CORTAR ALIMENTOS Y MANEJAR CUBIERTOS

0 = Normal

1 = Algo lento y torpe, pero no necesita ayuda

2 = Puede cortar la mayoría de los alimentos, aunque con torpeza y lentitud, necesita cierta ayuda 3 =

Le tienen que cortar los alimentos, pero aún puede alimentarse con lentitud

4 = Necesita ser alimentado

10. VESTIDO

0 = Normal

1 = Algo lento, pero no requiere ayuda

2 = Requiere ayuda en ocasiones para abotonarse, introducir los brazos por las mangas 3 =

Requiere bastante ayuda, puede hacer algunas cosas solo

4 = Incapacitado

11. HIGIENE

0 = Normal

1 = Algo lento, pero no necesita ayuda

2 = Necesita ayuda para ducharse o bañarse, o es muy lento en las actividades higiénica 3 =

Requieren ayuda para lavarse, cepillarse los dientes, peinarse, ir al retrete

4 = Sonda de Foley u otras ayudas mecánicas

12. DAR VUELTAS EN LA CAMA Y AJUSTAR LA ROPA DE CAMA

0 = Normal

1 = Algo lento y torpe, pero no precisa ayuda

2 = Puede voltearse solo o ajustar las sábanas, pero con gran dificultad

3 = Puede iniciar la acción, pero no puede volverse o ajustar las sábanas solo 4 =
Incapacitado

13. CAÍDAS (Sin relación con el fenómeno de “congelación”)

0 = Ninguna

1 = Rara vez

2 = Se cae ocasionalmente (menos de una vez al día) 3 =

Se cae un promedio de una vez al día

4 = Se cae más de una vez al día

14. “CONGELACIÓN” AL CAMINAR

0 = No hay

1 = Rara vez aparece “congelación” al caminar, puede haber titubeo al inicio 2 =

“Congelación” ocasional al caminar 3 =

“Congelación” frecuente. A veces se cae por causa de este fenómeno 4 =

Caídas frecuentes por “congelación”

15. CAMINAR

0 = Normal

1 = Leve dificultad. Puede no balancear los brazos o puede tender a arrastrar las piernas 2 =

Dificultad moderada, pero requiere poca o ninguna ayuda

3 = Trastorno grave de la marcha que requiere ayuda

4 = No puede caminar, incluso con ayuda

16. TEMBLOR

0 = Ausente

1 = Discreto, infrecuentemente presente. No resulta molesto para el paciente 2 = Moderado, molesto para el paciente

3 = Intenso, interfiere con muchas actividades

4 = Marcado, interfiere con la mayoría de las actividades

17. SÍNTOMAS SENSORIALES RELACIONADOS CON EL PARKINSONISMO

0 = Normal

1 = Ocasionalmente tiene entumecimiento, hormigueo o dolorimiento discreto

2 = Con frecuencia tiene entumecimiento, hormigueo o dolorimiento discreto, no resulta penoso 3 =

Frecuentes sensaciones dolorosas

4 = Dolor extremo

PUNTUACIÓN TOTAL DE LA SUBESCALA II: / 52

III. EXPLORACIÓN DE ASPECTOS MOTORES

18. LENGUAJE

0 = Normal

1 = Pérdida discreta de expresión

2 = Monótono, farfullado, pero comprensible, moderadamente alterado 3 =

Muy alterado, difícil de comprender

4 = Ininteligible

19. EXPRESIÓN FACIAL

0 = Normal

1 = Mínima hipomimia, podría ser una cara inexpresiva (“cara de póker”) normal

2 = Disminución discreta, pero claramente anormal, de la expresión facial

3 = Hipomimia moderada, labios separados la mayor parte del tiempo

4 = Cara de “máscara” o expresión fija con pérdida acusada o completa de la expresión facial, labios separados más de 6mm

20. TEMBLOR DE REPOSO EN MMSS

0 = Ausente

1 = Discreto e infrecuentemente presente

2 = Discreto en amplitud y persistente, o de amplitud moderada pero presente sólo de forma intermitente

3 = De amplitud moderada y presente la mayor parte del tiempo

4 = De gran amplitud y presente la mayor parte del tiempo

21. TEMBLOR EN MMII

0 = Ausente

1 = Discreto e infrecuentemente presente

2 = Discreto en amplitud y persistente, o de amplitud moderada pero presente sólo de forma intermitente

3 = De amplitud moderada y presente la mayor parte del tiempo

4 = De gran amplitud y presente la mayor parte del tiempo

22. TEMBLOR DE ACCIÓN O POSTURAL DE LAS MANOS

0 = Ausente

1 = Leve, presente con la acción

2 = De amplitud moderada, presente con la acción

3 = De amplitud moderada al mantener la postura en el aire, así como con la acción

4 = De gran amplitud, interfiere la alimentación

23. RIGIDEZ AXIAL (Valorada según el movimiento pasivo de las grandes articulaciones, con el paciente relajado y sentado)

0 = Ausente

1 = Discreto o detectable solamente cuando se activa por movimientos en espejo de otro tipo

2 = Discreta a moderada.

3 = Intensa pero consigue con facilidad el movimiento en toda su amplitud

4 = Muy intensa, la amplitud del movimiento se logra con dificultad

24. RIGIDEZ EN MMSS (Valorada según el movimiento pasivo de las grandes articulaciones, con el paciente relajado y sentado. No considerar la rigidez “en rueda dentada”)

0 = Ausente

1 = Discreta o detectable solamente cuando se activa por movimientos en espejo de otro tipo

2 = Discreta a moderada

3 = Intensa, pero se consigue con facilidad el movimiento en toda su amplitud

4 = Muy intensa, la amplitud del movimiento se consigue con dificultad

25. RIGIDEZ EN MMII (Valorada según el movimiento pasivo de las grandes articulaciones, con el paciente relajado y sentado. No considerar la rigidez “en rueda dentada”)

0 = Ausente

1 = Discreta o detectable solamente cuando se activa por movimientos en espejo de otro tipo

2 = Discreta a moderada

3 = Intensa, pero se consigue con facilidad el movimiento en toda su amplitud

4 = Muy intensa, la amplitud del movimiento se consigue con dificultad

26. GOLPETEO DE LOS DEDOS (El paciente golpea el pulgar con el índice en rápida sucesión y con la mayor amplitud posible; realizar con cada mano por separado)

0 = Normal (15/5segundos)

1 = Enlentecimiento discreto y/o reducción de la amplitud (11-15/5segundos) 2 = Moderadamente alterado. Fatigoso de manera evidente y precoz. Puede haber detenciones ocasionales en el movimiento (7-10/5segundos)

3 = Muy alterado. Frecuentes titubeos al iniciar los movimientos o detenciones mientras se realiza el movimiento (3-6/5segundos)

4 = Apenas puede realizar la acción (0-2/5segundos)

27. MOVIMIENTOS ALTERNANTES CON LAS MANOS (El paciente abre y cierra las manos en rápida sucesión con la mayor amplitud posible)

0 = Normal

1 = Enlentecimiento discreto y/o reducción de la amplitud 2 =

Moderadamente alterado. Fatigoso de manera evidente y precoz. Puede haber detenciones ocasionales en el movimiento

3 = Muy alterado. Frecuentes titubeos al iniciar los movimientos o detenciones mientras se realiza el movimiento

4 = Apenas puede realizar la acción

28. MOVIMIENTOS RÁPIDOS ALTERNANTES DE MMSS (movimientos de pronación- supinación de las manos, en sentido vertical, con la mayor amplitud posible y simultáneamente con ambas manos)

0 = Normal

Enlentecimiento discreto y/o reducción de la amplitud 1 =

Moderadamente alterado. Fatigoso de manera evidente y precoz. Puede haber detenciones ocasionales en el movimiento

3 = Muy alterado. Frecuentes titubeos al iniciar los movimientos o detenciones mientras se realiza el movimiento

4 = Apenas puede realizar la acción

29. AGILIDAD CON LOS MMII (El paciente golpea con el talón en rápida sucesión levantando el pie entero del suelo; la amplitud del movimiento debe ser alrededor de 7,5cm).

0 = Normal

1 = Enlentecimiento discreto y/o reducción de la amplitud

2 = Moderadamente alterado. Fatigoso de manera evidente y precoz. Puede haber detenciones ocasionales en el movimiento

3 = Muy alterado. Frecuentes titubeos al iniciar los movimientos o detenciones mientras se realiza el movimiento

4 = Apenas puede realizar la acción

30. LEVANTARSE DE LA SILLA (El paciente intenta levantarse de una silla de madera o metal de respaldo recto, con los brazos cruzados ante el pecho).

0 = Normal

1 = Lento, o puede necesitar más de un intento 2 =

Tiene que impulsarse con los brazos en la silla

3 = Tiende a caer hacia atrás y puede tener que intentarlo más de una vez, pero puede conseguirlo sin ayuda

4 = Incapaz de levantarse sin ayuda

31. POSTURAL

0 = Erecta normal

1 = Postura no muy erecta, discretamente encorvada; podría ser normal en una persona mayor

2 = Postura moderadamente encorvada, claramente anormal. Puede inclinarse discretamente a un lado

3 = Postura muy encorvada, con cifosis. Puede inclinarse moderadamente a un lado

4 = Flexión marcada con alteración postural extrema

32. MARCHA

0 = Normal

1 = Camina lentamente, puede arrastrar los pies, con pasos cortos, pero sin festinación ni propulsión

2 = Camina con dificultad, pero no requiere ayuda o muy escasa. Puede haber festinación, pasos cortos o propulsionados

3 = Trastornos graves de la marcha que requieren ayuda

4 = No puede caminar, incluso con ayuda

33. ESTABILIDAD POSTURAL (Respuesta al desplazamiento súbito posterior producido por un tirón de los hombros mientras el paciente permanece en bipedestación con los ojos abiertos y los pies discretamente separados. El paciente está avisado).

0 = Normal

1 =

Retropulsión pero se recupera sin ayuda

2 = Ausencia de respuesta postural, se caería si no le sujetara el examinador

3 =

Muy inestable, tiende a perder el equilibrio espontáneamente.

4 = Incapaz de permanecer en pie sin ayuda

34. BRADIQUINESIA E HIPOQUINESIA (Combina lentitud, titubeo, disminución del braceo, pequeña amplitud y pobreza de movimiento en general)

0 = No hay

1 = Mínima lentitud que da al movimiento un carácter deliberado, podría ser normal en algunas personas. Amplitud posiblemente reducida

2 = Lentitud

y pobreza de movimientos en grado leve, que es claramente anormal. Como alternativa, cierto grado de reducción en la amplitud

3 = Lentitud, pobreza o pequeña amplitud de movimientos moderada

4 =

Lentitud, pobreza o pequeña amplitud de movimientos marcada

PUNTUACIÓN TOTAL SUBESCALA III: /68

IV. COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO (en la semana previa)

A) **DISCINESIAS**

35. DURACIÓN ¿Qué proporción del día vigil están presentes las discinesias?

- 0 = Ninguna
1 = 1-25% del día
2 = 26-50% del día
3 = 51-75% del día
4 = 76-100% del día

36. INCAPACIDAD ¿Hasta qué punto son incapacitantes las discinesias?

- 0 = No incapacitan en absoluto
1 = Discretamente incapacitantes
2 = Moderadamente incapacitantes
3 = Importantemente incapacitantes
4 = Completamente incapacitantes

37. DISCINESIAS DOLOROSAS ¿Son dolorosas las discinesias?

- 0 = No son dolorosas
1 = Discretamente
2 = Moderadamente
3 = Importantemente
4 = Marcadamente

38. PRESENCIA DE DISTONÍA MATUTINA

- 0 = No
1 = Sí

B) **FLUCTUACIONES CLÍNICAS**

39. ¿Hay PERÍODOS OFF PREDECIBLES en relación temporal con las dosis de medicación?

- 0 = No
1 = Sí

40. ¿Hay PERÍODOS OFF IMPREDECIBLES en relación temporal con las dosis de medicación?

- 0 = No
1 = Sí

41. ¿Hay PERÍODOS OFF DE INSTAURACIÓN SÚBITA?

- 0 = No
1 = Sí

42. ¿Qué PROPORCIÓN DEL DÍA vigil está el paciente en OFF, de promedio

0 = Ninguna

1 = 1-25% del día

2 = 26-50% del día

3 = 51-75% del día

4 = 76-100% del día

3 =

4 = 76-

C) OTRAS COMPLICACIONES

43. ¿TIENE EL PACIENTE ANOREXIA, NAUSEAS O VÓMITOS?

0 = No

= Sí

1

44. ¿TIENE EL PACIENTE TRASTORNOS DEL SUEÑO? (P.E. insomnio o hipersomnia)

0 = No

Sí

1 =

45. ¿TIENE EL PACIENTE ORTOSTATISMO SINTOMÁTICO?

0 = No

Sí

1 =

PUNTUACIÓN TOTAL SUBESCALA IV: /23

UPDRS TOTAL: /159

ANEXO III: CONSENTIMIENTOS INFORMADOS

INFORMACION Y CONSENTIMIENTO INFORMADO (H.FJD)

INVESTIGADOR PRICIPAL: Dr. García-Ruiz. Servicio de Neurología.

CENTRO: Fundación Jiménez Díaz. Madrid.

INTRODUCCION

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente a la Fundación Jiménez Díaz.

Nuestra intención es tan solo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

El presente estudio pretende valorar la falta de expresión facial (amimia) tan habitual en la enfermedad de Parkinson y realizar correlación con otros síntomas y signos de la enfermedad

En caso de participar se le realizará: Historia Clínica, exploración Neurológica, test de calidad de vida y test de depresion

Todo ello requiere una visita que se realizará en las consultas de Neurología de la Fundación Jiménez Díaz, La evaluación completa se realiza en 30-45 minutos. No se requiere realizar ninguna exploración complementaria..

BENEFICIOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

Estas evaluaciones se han realizado en otras enfermedades que afectan a la motilidad (pe en la Enfermedad de Parkinson) y su aplicación en la enfermedad de Parkinson permitirá determinar de una forma objetiva y reproducible, la eficacia de las posibles terapias que puedan ser útiles en el futuro.

La participación en el estudio no implica ninguna acción terapéutica, ni la realización de exploraciones complementarias; por lo tanto no presenta riesgo para el participante. Solamente se requiere el tiempo necesario para realizar las pruebas.

Su participación en el estudio no le supondrá ningún gasto.

CONFIDENCIALIDAD

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio.

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y solo su médico del estudio/colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna.

Sólo se transmitirán a terceros y a otros países los datos recogidos para el estudio que en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, nº de la seguridad social, etc. En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito y garantizando la confidencialidad como mínimo con el nivel de protección de la legislación vigente en nuestro país.

El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio/colaboradores, autoridades sanitarias, al Comité Ético de Investigación Clínica y personal autorizado por el promotor, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

Yo (nombre y apellidos)

.....

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con:

.....

(nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1º Cuando quiera

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

- Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

Fecha:

Fecha:

Nombre del paciente:

Nombre del investigador:

INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO INFORMADO (H.U. QUIRONSAUD)

INVESTIGADOR PRICIPAL:

Dra. Teresa Maycas Cepeda

CENTRO:

Hospital Universitario Quirónsalud Madrid

-

- INTRODUCCIÓN

- Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente a la Fundación Jiménez Díaz.

- Nuestra intención es tan solo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

-

- PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

- Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

-

- DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

- *El presente estudio pretende valorar la falta de expresión facial (amimia) tan habitual en la enfermedad de Parkinson y realizar correlación con otros síntomas y signos de la enfermedad*

- *En caso de participar se le realizará: Historia Clínica, exploración Neurológica, test de calidad de vida y test de depresión*

- *Todo ello requiere una visita que se realizará en las consultas de Neurología del Hospital Universitario Quirónsalud Madrid. La evaluación completa se realiza en 30-45 minutos. No se requiere realizar ninguna exploración complementaria.*

-

- BENEFICIOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

- Estas evaluaciones se han realizado en otras enfermedades que afectan a la motilidad (pe en la Enfermedad de Parkinson) y su aplicación en la enfermedad de Parkinson permitirá determinar de una forma objetiva y reproducible, la eficacia de las posibles terapias que puedan ser útiles en el futuro.

- La participación en el estudio no implica ninguna acción terapéutica, ni la realización de exploraciones complementarias; por lo tanto no presenta riesgo para el participante. Solamente se requiere el tiempo necesario para realizar las pruebas.

- Su participación en el estudio no le supondrá ningún gasto.

-

- **CONFIDENCIALIDAD**

- El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio.
- Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y solo su médico del estudio/colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna.
- Sólo se transmitirán a terceros y a otros países los datos recogidos para el estudio que en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, nº de la seguridad social, etc. En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito y garantizando la confidencialidad como mínimo con el nivel de protección de la legislación vigente en nuestro país.
- El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio/colaboradores, autoridades sanitarias, al Comité Ético de Investigación Clínica y personal autorizado por el promotor, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

-

- Yo (nombre y apellidos)

-

-

- He leído la hoja de información que se me ha entregado.

- He podido hacer preguntas sobre el estudio.

- He recibido suficiente información sobre el estudio.

- He hablado con:

-

-

- (nombre del investigador)

- Comprendo que mi participación es voluntaria.

- Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- 1º Cuando quiera

- 2º Sin tener que dar explicaciones.

- 3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

- - Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

-

-

- **Fecha:**

Fecha:

-

-

-

- **Nombre del paciente:**

Nombre del investigador:

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA VIDEOFILMACION

Acepto la realización de la videofilmación con objeto de un mejor conocimiento de la enfermedad y con fines docentes.

Nombre del paciente/representante y/o tutor

.....

Fecha:.....

Firma:.....

Identificación del médico que informa

.....Nº Col.:.....

Fecha:.....

Firma:.....

ANEXO V: ESCALA HOEHN AND YARD

- 0 No hay signos de enfermedad
 - 1 Enfermedad exclusivamente unilateral
 - 1,5 Enfermedad unilateral y axial
 - 2 Afectación bilateral sin alteración del equilibrio
 - 2,5 Afectación bilateral leve con recuperación a la prueba del retropulsión (test del empujón)
 - 3 Afectación bilateral leve a moderada; cierta inestabilidad postural, pero físicamente independiente.
 - 4 Incapacidad grave; aún capaz de caminar o de permanecer en pie sin ayuda
 - 5 Permanece en una silla de ruedas o encamado si no tiene ayuda
-

ANEXO VI: ESCALA DE ACTIVIDADES DE LA VIDA DIARIA DE SCHWAB AND ENGLAND

100%	Completamente independiente. Capaz de realizar todas las tareas sin lentitud, dificultad o alteraciones. Esencialmente normal. No aprecia ninguna dificultad
90%	Completamente independiente. Capaz de realizar todas las tareas con cierto grado de lentitud, dificultad o alteración. Puede tardar el doble. Comienza a ser consciente de sus dificultad.
80%	Completamente independiente para realizar la mayor parte de las tareas. Tarda el doble. Consciente de sus dificultades y lentitud
70%	No es totalmente independiente. Mayor dificultad con ciertas tareas. En algunas tarda tres o cuatro veces el tiempo habitual. Tiene que invertir gran parte del día en realizar las tareas.
60%	Cierto grado de dependencia. Puede realizar la mayor parte de las tareas, pero con mucha lentitud y mucho esfuerzo. Errores; algunas tareas imposibles.
50%	Más dependiente. Ayuda para la mitad de las actividades. Más lento, etc. Dificultades con todo.
40%	Muy dependiente. Puede ayudar en todas las tareas, pero pocas las logra hacer solo.
30%	Con esfuerzo, de vez en cuando hace unas pocas actividades solo o las empieza solo. Necesita mucha ayuda.
20%	No hace nada solo. Puede ayudar algo en algunas actividades. Muy inválido
10%	Totalmente dependiente, indefenso. Completamente inválido
0%	No mantiene adecuadamente funciones vegetativas como la deglución, función vesical o intestinal. Encamado.

ANEXO VII: PARKINSON'S DISEASE-- COGNITIVE RATING SCALE (PD-CRS)

1. MEMORIA VERBAL DE FIJACIÓN

Instrucciones: se pide al sujeto que lea en voz alta las palabras escritas en las tarjetas que se le irán mostrando. Se le explica que al terminar deberá nombrar todas las palabras que recuerde y que esta operación se realizará tres veces.

Puntuación: un punto por cada palabra recordada en el 3er ensayo. Si el número máximo de palabras se ha obtenido en el 1er o 2º ensayo, se puntuará el intento en que se haya producido un mayor recuerdo.

Palabras recordadas	1	Palabras recordadas	2	Palabras recordadas	3
SEMÁFORO		ESTRELLA		LEÓN	
SEDA		CORBATA		ESTRELLA	
ARENA		PERFUME		BICICLETA	
PESTAÑA		SEMÁFORO		ARROZ	
ARROZ		ANILLO		PIZARRA	
CORBATA		ARROZ		SEMÁFORO	
PIZARRA		PESTAÑA		ARENA	
BICICLETA		SEDA		CORBATA	
ESTRELLA		PIZARRA		ANILLO	
LEÓN		ARENA		PERFUME	
ANILLO		BICICLETA		PESTAÑA	
PERFUME		LEÓN		SEDA	
Total		Total		Total	

2. DENOMINACIÓN

Instrucciones: pedir al sujeto que nombre las imágenes que se le van a mostrar.
Puntuación: un punto por cada lámina denominada correctamente.

	Sí	No		Sí	No
BABERO	1	0	HEBILLA	1	0
VELA	1	0	CRIN	1	0
CEREZAS	1	0	ANZUELO	1	0
TABURETE	1	0	DESTORNILLADOR	1	0
ANCLA	1	0	BIOMBO	1	0
TORTUGA	1	0	IMPERDIBLE	1	0
COMETA	1	0	CASCABEL	1	0
PECERA	1	0	PEZUÑA	1	0
GUIARRA	1	0	EXTINTOR	1	0
BOMBILLA	1	0	PESTILLO	1	0
Total					

3. ATENCIÓN MANTENIDA

Instrucciones: mientras el examinador lee una serie de números y letras, el sujeto debe ir contando el número de letras nombradas.

Fin del ejercicio: el ejercicio se realiza completo.

Puntuación: un punto por cada serie realizada correctamente. Las dos primeras series son ejemplos y no se puntúan.

	Respuesta correcta
2 L T (EJEMPLO)	2 letras
8 A 9 (EJEMPLO)	1 letra
2 P 6 5 4	1 letra
3 A 6 K L	3 letras
B 9 0 4 L T	3 letras
3 C P 5 7 3	2 letras
3 9 5 L 4 Z A	3 letras
i 1 A S Q 4 1	4 letras
7 5 D A 4 T B 2	4 letras
9 6 8 4 3 7 L C	2 letras
Z 4 9 A T D 3 8 4	4 letras
9 5 M D 4 S C 3 E	5 letras
Total	

4. WORKING MEMORY

Instrucciones: el examinador lee 10 series de números y letras. El sujeto debe repetir las pero cambiando el orden, diciendo en primer lugar los números y después las letras.

Fin del ejercicio: el ejercicio finaliza cuando se fallan las dos series de un mismo bloque.

Puntuación: un punto por cada serie realizada correctamente. Las dos primeras series son ejemplos y no se puntúan.

	Respuesta correcta
L 2 T (EJEMPLO) 8 A 9 (EJEMPLO)	2 L T 8 9 A
M 3 7 P	3 M 7 P
G 8 M 9 i 6	8 G M 6 9 i
T 0 4 A 7 V 6 J	0 4 A T 6 7 J V
M 6 4 N i 3 5 S G C	4 6 i M N 3 5 C G S
1 R 9 V B 3 M 2 7 4 Z 9	1 3 9 B R V 2 4 7 9 M Z
Total	

5. DIBUJO Y COPIA DE UN RELOJ

DIBUJO DE UN RELOJ

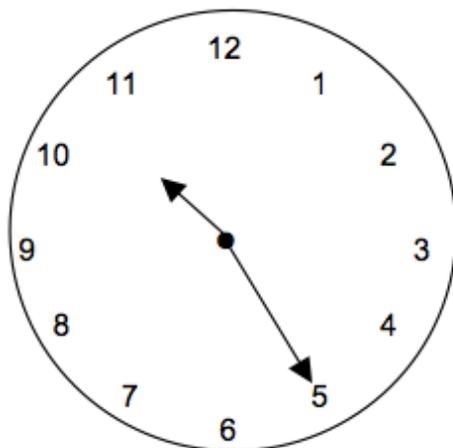
Instrucciones: el paciente debe dibujar un reloj marcando las 10:25 en el reverso de la hoja.

Puntuación: un punto por cada ítem realizado correctamente.

COPIA DE UN RELOJ

Instrucciones: se muestra al paciente el dibujo de un reloj y se le pide que lo copie.

Puntuación: un punto por cada ítem realizado correctamente.



	Dibujo		Copia	
	SÍ	NO	SÍ	NO
Corrección				
La figura se identifica como un reloj				
No hay líneas o marcas de sectores				
Espacio entre los números proporcionado (simetría)				
Sólo aparecen los números del 1-12				
Secuencia 1-12 intacta (sin omisiones ni intrusiones)				
Sólo hay dos manecillas				
Las dos manecillas están representadas como flechas				
La manecilla corta señala la hora y la larga los minutos				
No aparece ninguna palabra escrita				
No aparece escrito el número "25"				
Puntuación				

6. MEMORIA VERBAL DIFERIDA

Instrucciones: se pide al paciente que nombre todas aquellas palabras que recuerde del primer ejercicio.

Puntuación: un punto por cada palabra recordada.

Palabras recordadas	
SEMÁFORO	
SEDA	
ARENA	
PESTAÑA	
ARROZ	
CORBATA	
PIZARRA	
BICICLETA	
ESTRELLA	
LEÓN	
ANILLO	
PERFUME	
Total	

7. FLUENCIA VERBAL ALTERNANTE

Instrucciones: durante 60 segundos el paciente debe decir palabras que empiecen por la letra "s" y nombres de prendas de vestir de forma alternante. Los nombres propios no son válidos.

Puntuación: un punto por cada palabra nombrada correctamente siguiendo la alternancia correcta.

8. FLUENCIA VERBAL DE ACCIÓN

Instrucciones: durante 60 segundos el paciente debe decir cosas que la gente puede hacer (acciones, verbos). Las acciones deben nombrarse como una sola palabra, en todo caso no son válidas diferentes acciones constituidas por un mismo verbo (ej. jugar a fútbol, jugar a tenis...)

Puntuación: un punto por cada palabra nombrada correctamente.

Total	

PUNTUACIONES

Ítem	Puntos
1. Memoria verbal de fijación	
2. Denominación	
3. Atención mantenida	
4. Working memory	
5. Dibujo de un reloj	
6. Copia de un reloj	
7. Memoria verbal diferida	
8. Fluencia verbal alternante	
9. Fluencia verbal de acción	
PUNTUACIÓN SUBCORTICAL	
PUNTUACIÓN CORTICAL	
PUNTUACIÓN TOTAL	

ANEXO VIII: CUESTIONARIO BREVE DE SINTOMATOLOGÍA DEPRESIVA

(16 PUNTOS)

(SEGÚN LAS EXPERIENCIAS DEL O DE LA PACIENTE) QUIDS-SR16

Por favor, en cada punto, marque la respuesta que mejor describa cómo se ha sentido en los últimos 7 días.

Durante los últimos 7 días...

1. Conciliar el sueño:

[0] Nunca tardé más de 30 minutos para dormirme.

[1] Tardé por lo menos 30 minutos para dormirme, menos de la mitad de las veces.

[2] Tardé por lo menos 30 minutos para dormirme, más de la mitad de las veces.

[3] Tardé más de 60 minutos para dormirme, más de la mitad de las veces.

2. Sueño nocturno:

[0] No me desperté durante la noche.

[1] Tuve el sueño liviano e intranquilo; todas las noches me desperté varias veces por corto tiempo.

[2] Me desperté al menos una vez cada noche, pero me volví a dormir fácilmente.

[3] Me desperté más de una vez cada noche y me quedé despierto

(a) durante 20 minutos o más,

(b) más de la mitad de las veces.

3. Despertarse demasiado temprano:

[0] La mayor parte de las veces me desperté no más de 30 minutos antes de que fuera necesario levantarme.

[1] Más de la mitad de las veces me desperté más de 30 minutos antes de que fuera necesario levantarme.

[2] Casi siempre me desperté por lo menos una hora o más antes de lo necesario, pero finalmente me volví a dormir.

[3] Me desperté por lo menos una hora antes de lo necesario y no me pude volver a dormir.

4. Dormir demasiado:

[0] Dormí no más de 7 a 8 horas por noche, sin haber dormido durante el día.

[1] Dormí no más de 10 horas en un período de 24 horas, incluyendo dormir en el día.

[2] Dormí no más de 12 horas en un período de 24 horas, incluyendo dormir en el día.

[3] Dormí más de 12 horas en un período de 24 horas, incluyendo dormir en el día.

5. Sensación de tristeza:

[0] No me sentí triste.

[1] Me sentí triste menos de la mitad de las veces.

[2] Me sentí triste más de la mitad de las veces.

[3] Me sentí triste casi todas las veces.

Por favor, responda sólo el punto 6 o el punto 7 (no los dos)

6. Disminución del apetito:

- [0] No tuve cambios en mi apetito normal.
- [1] Comí con un poco menos de frecuencia, o comí menores cantidades de lo habitual.
- [2] Comí mucho menos de lo habitual y sólo haciendo un esfuerzo personal.
- [3] Casi nunca comí durante un período de 24 horas y sólo haciendo un tremendo esfuerzo personal, o cuando otras personas me convencieron de comer.

- O -

7. Aumento del apetito:

- [0] No tuve cambios en mi apetito habitual.
- [1] Sentí la necesidad de comer con más frecuencia de lo habitual.
- [2] A menudo comí con más frecuencia y/o más cantidad de comida de lo habitual.
- [3] Sentí un gran deseo de comer más de la cuenta, tanto a las horas de comer como entre comidas.

Por favor, responda sólo el punto 8 o el punto 9 (no los dos)

8. Pérdida de peso (durante los últimos 14 días):

- [0] No tuve cambios en mi peso.
- [1] Siento como si hubiera perdido un poco de peso.
- [2] He perdido 1 kg. (2 lb.) o más.
- [3] He perdido 2 kg. (5 lb.) o más.

- O -

9. Aumento de peso (durante los últimos 14 días):

- [0] No tuve cambios en mi peso.
- [1] Siento como si hubiera aumentando un poco de peso.
- [2] He aumentado 1 kg. (2 lb.) o más.
- [3] He aumentado 2 kg. (5 lb.) o más.

10. Concentración / Toma de decisiones:

- [0] No tuve cambios en mi capacidad habitual para concentrarme o tomar decisiones.
- [1] A veces me sentí indeciso(a) o me di cuenta de que perdía la concentración.
- [2] La mayor parte del tiempo tuve que esforzarme para mantener la atención o para tomar decisiones.
- [3] No me pude concentrar lo suficientemente bien para leer, o ni siquiera pude tomar pequeñas decisiones.

11. Opinión de mí mismo(a):

- [0] Me sentí igualmente valioso(a) y merecedor(a) que las demás personas.
- [1] Me sentí más culpable de lo habitual.
- [2] En gran medida, pensé que soy causante de problemas para otras personas.

[3] Pensé casi constantemente tanto en mis grandes defectos como en los pequeños.

12. Pensamientos de muerte o suicidio:

[0] No pensé en el suicidio o la muerte.

[1] Sentí que mi vida era vacía o me pregunté si valía la pena vivir.

[2] Pensé en el suicidio o la muerte varias veces en la semana durante varios minutos.

[3] Pensé en el suicidio o la muerte varias veces al día con cierto detalle, o hice planes específicos de cómo suicidarme, o realmente intenté quitarme la vida.

13. Interés general:

[0] No tuve cambios en cuanto a mi interés habitual en otras personas o actividades.

[1] He notado que estoy menos interesado(a) en la gente o en actividades.

[2] Me he dado cuenta de que sólo me interesa una o dos de las actividades que solía hacer.

[3] No tuve prácticamente ningún interés en las actividades que solía hacer.

14. Nivel de energía:

[0] No tuve cambios en mi nivel de energía habitual.

[1] Me cansé más fácilmente de lo habitual.

[2] Tuve que hacer un gran esfuerzo para empezar o terminar mis actividades diarias habituales (por ejemplo: hacer las compras, estudiar, cocinar o ir a trabajar).

[3] Realmente, no pude realizar la mayoría de mis actividades diarias habituales porque simplemente no tenía energías.

15. Sensación de lentitud:

[0] Pensaba, hablaba, y me movía a mi nivel de velocidad habitual.

[1] Me di cuenta de que mi mente se volvía lenta, o de que mi voz sonaba tediosa o sin emoción.

[2] Tardaba varios segundos para responder a la mayoría de las preguntas y estaba seguro(a) de que mi mente se volvía lenta.

[3] Con frecuencia, fui incapaz de responder a preguntas sin hacer un grandísimo esfuerzo.

16. Sensación de inquietud:

[0] No me sentí inquieto(a).

[1] Con frecuencia estaba intranquilo(a), me apretaba las manos, o necesitaba cambiar la posición en la que estaba sentado(a).

[2] Tenía impulsos de estar en movimiento y me sentía bastante inquieto(a).

[3] Por momentos, me resultaba imposible quedarme sentado(a) y necesitaba caminar de un lado a otro.

HOJA DE PUNTUACIÓN DEL QIDS-SR16

Para calcular la puntuación en el QIDS-SR16:

Escriba el número de respuesta más alto que se ha marcado entre los 4 puntos del 1 al 4 sobre el sueño (anteriormente)

Punto 5

Escriba el número de respuesta más alto que se ha marcado entre los puntos del 6 al 9 sobre apetito y peso

Punto 10

Punto 11

Punto 12

Punto 13

Punto 14

Escriba el número de respuesta más alto que se ha marcado entre los 2 puntos psicomotores (puntos 15 y 16)

20. Puntuación total (Escala: 0 - 27)

ANEXO IX: CUESTIONARIO DE CALIDAD DE VIDA EN ENFERMEDAD DE PARKINSON (PDQ-39)

SEÑALE CON QUÉ FRECUENCIA HA PRESENTADO, COMO CONSECUENCIA DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON Y DURANTE EL ÚLTIMO MES, LAS SIGUIENTES SITUACIONES.

Como consecuencia de la Enfermedad de Parkinson, ¿con qué frecuencia ha tenido durante el último mes los siguientes problemas o sentimientos?

	Nunca	Ocasionalmente	Algunas veces	Frecuentemente	Siempre o incapaz de hacerlo (si aplicable)
1. Dificultad para realizar las actividades de ocio que le gustaría hacer					
2. Dificultad para realizar tareas de la casa (por ejemplo, efectuar reparaciones, cocinar, ordenar cosas, decorar, limpieza,...)					
3. Dificultad para cargar con paquetes o las bolsas de la compra					
4. Problemas para caminar una distancia de unos 750 metros					
5. Problemas para caminar unos 100 metros					
6. Problemas para dar una vuelta alrededor de casa con tanta facilidad como le gustaría					
7. Problemas para moverse en sitios públicos					
8. Necesidad de que alguien le acompañara cuando salía a la calle					
9. Sensación de miedo o preocupación por si se caía en público					
10. Permanecer confinado en casa más tiempo del que usted desearía					
11. Dificultades para su aseo personal					
12. Dificultades para su aseo personal					
13. Problemas para abotonarse la ropa o atarse los cordones de los zapatos					
14. Problemas para escribir con claridad					

	Nunca	Ocasionalmente	Algunas veces	Frecuentemente	Siempre o incapaz de hacerlo (si aplicable)
15.Dificultad para cortar los alimentos.					
16. Dificultad para sostener una taza o vaso					
17.Sensación de depresión					
18.Sensación soledad y aislamiento					
19.Sensación de estar lloroso o con ganas de llorar					
20.Sensación de enfado o amargura					
21.Sensación de ansiedad o nerviosismo					
22.Preocupación acerca de su futuro					
23.Tendencia a ocultar su Enfermedad de Parkinson a la gente					
24.Evitar situaciones que impliquen comer o beber en público					
25.Sentimiento de vergüenza en público debido a tener la Enfermedad de Parkinson					
26.Sentimiento de vergüenza en público debido a tener la Enfermedad de Parkinson					
27.Problemas en las relaciones personales con las personas íntimas					
28.Falta de apoyo de su esposo/a o pareja de la manera que usted necesitaba (Si usted no tiene esposo/a o pareja marque esta casilla, por favor)					
29.No ha recibido apoyo de sus familiares o amigos íntimos de la manera que usted necesitaba					
30.Quedarse inesperadamente dormido durante el día					
31.Problemas para concentrarse; por ejemplo, cuando lee o ve la televisión					
32.Sensación de que su memoria funciona mal					
33. Alucinaciones o pesadillas inquietantes					
34.Dificultad al hablar					
35. Incapacidad para comunicarse adecuadamente					

con la gente
36. Sensación de que la gente le ignora

	Nunca	Ocasionalmente	Algunas veces	Frecuentemente	Siempre o incapaz de hacerlo (si aplicable)
37. Calambres musculares o espasmos dolorosos					
38. Molestias o dolores en las articulaciones o en el cuerpo					
39. Sensaciones desagradables de calor o frío					
