

## Detección y manejo de síntomas no motores en la enfermedad de Parkinson: impacto en su prevalencia

MAYELA RODRÍGUEZ-VIOLANTE<sup>1,2</sup>, AMIN CERVANTES-ARRIAGA<sup>1,3</sup>

### Detection and management of non-motor symptoms in Parkinson's disease: impact on their prevalence

**Background:** Non-motor symptoms are common among patients with Parkinson disease and include cognitive, psychiatric, sleep and autonomic dysfunctions. **Aim:** To determine if the detection of non-motor symptoms along with the appropriate referral to a specialist has an impact on their prevalence after one year follow-up. **Material and Methods:** We included 60 patients diagnosed with Parkinson's disease attending to the Movement Disorder Clinic. The presence of non-motor symptoms was determined by the non-motor symptom questionnaire (NMSQuest). **Results:** The mean NMSQuest scores at baseline and at one year follow up were  $12.6 \pm 6.2$  and  $9.9 \pm 5.6$ , respectively ( $p < 0.01$ ). The non-motor symptoms that showed a statistically significant differences in frequency between baseline and the final assessment, were constipation ( $p = 0.04$ ), urinary urgency ( $p = 0.02$ ), hallucinations ( $p = 0.04$ ), dizziness ( $p = 0.02$ ) and vivid dreams ( $p = 0.04$ ). **Conclusions:** Intentional search for non-motor symptoms in patients with Parkinson's disease along with a multidisciplinary approach has an impact on their prevalence. The change in specific symptoms is probably related to adjustments in dopaminergic management.

(Rev Med Chile 2011; 139: 1032-1038).

**Key words:** Movement disorders; Parkinson disease; Questionnaires.

<sup>1</sup>Laboratorio Clínico de Enfermedades Neurodegenerativas.

<sup>2</sup>Clínica de Movimientos Anormales.

<sup>3</sup>Medicina Interna. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, México.

Declaración de conflictos de interés. No existe conflicto de interés alguno.

Este proyecto se realizó con el apoyo financiero del Consejo Nacional de Ciencias y Tecnología (CONACyT) a través del fondo número 87675.

Recibido el 25 de abril de 2011, aceptado el 12 de mayo de 2011.

Correspondencia a: Dra. Mayela Rodríguez Violante  
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Insurgentes Sur 3877, Col. La Fama, Tlalpan, México D.F. 14269  
Tel. 56063822 Ext. 5018.  
Fax. 51716456  
E-mail: mrodriguez@innn.edu.mx

La enfermedad de Parkinson (EP) es una enfermedad neurodegenerativa clínicamente caracterizada por bradicinesia, temblor en reposo y rigidez. La pérdida de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra se correlaciona con las manifestaciones motoras de la enfermedad de Parkinson<sup>1</sup>. La progresión de estos síntomas cardinales es insidiosa y el diagnóstico de la enfermedad es hecho comúnmente después de la aparición de las manifestaciones motoras<sup>2</sup>.

Por otra parte, los síntomas no motores (SNM) en la EP son frecuentes en todos los estadios de la enfermedad, y representan frecuentemente las principales quejas y molestias de los pacientes, de manera que estos influyen en la calidad de vida

del paciente. Los SNM en la EP son heterogéneos e incluyen disfunción cognitiva (demencia), trastorno psiquiátrico (desde depresión y ansiedad hasta alucinaciones y psicosis), trastornos del sueño (somnolencia excesiva de día y trastorno del comportamiento de la fase de sueño MOR) y disfunción autonómica (estreñimiento, hipotensión postural, disfunción eréctil y trastornos genitourinarios)<sup>3</sup>.

El presente estudio tiene el objetivo de determinar si la detección y búsqueda intencionada de los síntomas no motores en conjunto con el tratamiento específico o en su caso la referencia al subespecialista correspondiente tiene un impacto en la frecuencia de los mismos tras un año de seguimiento.

## Pacientes y Método

Se incluyeron 60 pacientes consecutivos con diagnóstico de enfermedad de Parkinson de acuerdo a los criterios del Banco de Cerebros del Reino Unido<sup>4</sup> atendidos por primera vez en la Clínica de Movimientos Anormales del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Las variables demográficas registradas incluyeron género, edad en años cumplidos y lateralidad. Las variables clínicas analizadas incluyeron edad al diagnóstico o inicio de los síntomas, duración de la enfermedad, tipo de inicio (tremorígeno o rígido-bradicinético), el estadio de la enfermedad de acuerdo a la clasificación de Hoehn y Yahr (HY)<sup>5</sup> basal y al término del período de seguimiento.

La presencia de síntomas no motores se determinó de acuerdo al cuestionario de síntomas no motores (NMSQuest)<sup>6</sup> el cual ya ha sido validado para población mexicana<sup>7</sup>. La aplicación de dicho instrumento se realizó de forma basal y al cumplir el año de seguimiento. Los reactivos del instrumento son de respuesta "Sí/No" por lo cual para el análisis de la muestra se codificaron como presencia o ausencia del síntoma expresado en términos de porcentaje. La puntuación total del instrumento corresponde a la cantidad de síntomas no motores presentes al momento de la aplicación del cuestionario.

Se registró de igual forma el uso de otros medicamentos como antidepresivos, ansiolíticos, inductores del sueño y antipsicóticos, así como tipo y dosis de tratamiento antiparkinsoniano de forma basal y al cumplir el año de seguimiento. El ajuste del tratamiento se realizó de forma programada trimestralmente o menor en caso de así requerirse. Posterior a la aplicación del NMSQuest se realizaron las modificaciones terapéuticas pertinentes por parte del especialista en movimientos anormales y de ser necesario se refirió a los servicios de medicina interna, clínica de sueño y neuropsiquiatría según correspondiera. En todos los casos el paciente recibió el mejor tratamiento médico a consideración de cada especialista y de forma individualizada.

Se obtuvo el consentimiento informado de todos los participantes. El estudio fue aprobado tanto por el comité local de investigación como por el de ética. Todos los procedimientos realizados respetaron las normas éticas concordantes con la Declaración de Helsinki así como con las buenas prácticas clínicas.

## Análisis estadístico

Se llevó a cabo un análisis univariado para evaluar la calidad de los datos recolectados en términos de datos faltantes y completos. Se realizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central y dispersión; para las variables numéricas con distribución normal se calculó media y desviación estándar; mientras que en aquellas con distribución no normal o de tipo ordinal se utilizaron mediana y rangos. En el caso de variables nominales se determinaron porcentajes. Para el análisis bivariado se utilizó la prueba de t de Student para mediciones repetidas para la comparación de medias o su equivalente no paramétrico y la prueba de McNemar para variables nominales y ordinales. El nivel de significancia estadística se estableció como  $< 0,05$ .

## Resultados

Se reclutaron un total de 60 pacientes de los cuales seis se perdieron durante el seguimiento por lo que la muestra final con seguimiento a un año fue de 54 pacientes. Las principales características demográficas y clínicas se muestran en la Tabla 1. La distribución de acuerdo a la severidad fue la siguiente: 26 (48,1%) pacientes con enfermedad leve (HY 1-2), 26 (48,1%) con enfermedad moderada (HY 2.5 a 3) y 2 pacientes con enfermedad grave. Al inicio del estudio, 66,7% ( $n = 36$ ) de los pacientes recibía un solo antiparkinsoniano, 29,6% ( $n = 16$ ) recibía dos o más antiparkinsonianos y solo dos pacientes se encontraban sin tratamiento. La dosis media de equivalentes de levodopa ( $n = 54$ ) basal fue de  $545,5 \pm 461,5$ , mientras que la final fue de  $498,4 \pm 362,7$  ( $p = 0,34$ ). La dosis de levodopa

**Tabla 1. Características demográficas y clínicas de la muestra (n = 54)**

Variable	Medida de resumen
Género femenino	24 (44,4%)
Edad al ingreso (años)	64,5 $\pm$ 10,4*
Edad al diagnóstico (años)	57,9 $\pm$ 10,7*
Tiempo de evolución (años)	5,6 $\pm$ 4*
Hoehn y Yahr al ingreso	2,3 $\pm$ 0,7*

\*Media  $\pm$  Desviación estándar.

**Tabla 2. Diferencia en la frecuencia de uso del tratamiento antiparkinsonico (n = 54)**

Medicamento	Basal (%)	Final (%)	p
Levodopa	64,8	70,4	0,08
Agonistas dopaminérgicos	57,4	57,4	> 0,99
Inhibidores de la MAO	7,4	16,7	0,13
Inhibidores de la COMT	3,7	3,7	> 0,99
Anticolinérgicos	18,5	24,1	0,41
Neurólépticos	3,7	1,9	0,56
Antidepresivos	29,6	31,5	0,49
Benzodiazepinas	24,1	18,5	0,41
Amantadina	5,6	14,8	0,03*

\*Estadísticamente significativo.

**Tabla 3. Frecuencia de los síntomas no motores reportados a través del NMSQuest**

Dominio	Basal (%)	Final (%)	p
Babeo	19 (35,2%)	11 (20,4%)	0,06
Pérdida de gusto/olfato	24 (44,4%)	16 (29,6%)	0,08
Dificultad para deglutir	18 (33,3%)	15 (27,8%)	0,51
Vómito/Náuseas	10 (18,5%)	8 (14,8%)	0,73
Estreñimiento	37 (68,5%)	29 (53,7%)	0,04*
Incontinencia fecal	8 (14,8%)	5 (9,3%)	0,51
Vaciamiento intestinal incompleto	23 (42,6%)	17 (31,5%)	0,31
Urgencia urinaria	37 (68,5%)	28 (51,9%)	0,02*
Nicturia	38 (70,4%)	33 (61,1%)	0,40
Dolor inexplicable	26 (48,1%)	17 (31,5%)	0,09
Cambio de peso inexplicable	15 (27,8%)	12 (22,2%)	0,58
Alteraciones en memoria	28 (51,9%)	21 (38,9%)	0,92
Apatía	22 (40,7%)	15 (27,8%)	0,92
Alucinaciones	15 (27,8%)	8 (14,8%)	0,04*
Problemas de concentración	25 (46,3%)	17 (31,5%)	0,06
Tristeza	37 (68,5%)	36 (66,7%)	> 0,99
Ansiedad	28 (51,9%)	24 (44,4%)	0,34
Cambio en líbido	26 (48,1%)	17 (31,5%)	0,06
Dificultades en la actividad sexual	23 (42,6%)	19 (35,2%)	0,45
Mareo	33 (61,1%)	22 (40,7%)	0,02*
Caídas	17 (31,5%)	17 (31,5%)	> 0,99
Somnolencia diurna	17 (31,5%)	12 (22,2%)	0,30
Insomnio	30 (55,6%)	22 (40,7%)	0,12
Sueños vívidos	25 (46,3%)	15 (27,8%)	0,04*
Trastornos del sueño MOR	18 (33,3%)	16 (29,6%)	0,78
Piernas inquietas	27 (50%)	26 (48,1%)	> 0,99
Edema	13 (24,1%)	12 (22,2%)	> 0,99
Sudoración excesiva	20 (37%)	18 (33,3%)	0,80
Delirios	6 (11,1%)	4 (7,4%)	0,69

**Tabla 4. Diferencia en el porcentaje sobre el máximo por dominio del NMSQuest**

<b>Dominio</b>	<b>Basal (%)</b>	<b>Final (%)</b>	<b>p</b>
NMSQuest Total	42 ± 21	33 ± 19	0,025*
Digestivo	37 ± 27	27 ± 23	0,002*
Urinario	70 ± 37	56 ± 40	0,041*
Memoria-Atención-Apatía	47 ± 39	33 ± 32	0,002*
Alucinaciones / Delirio	19 ± 33	11 ± 29	0,073
Depresión / Ansiedad	60 ± 42	57 ± 43	0,438
Sexual	46 ± 41	34 ± 40	0,052
Cardiovascular	42 ± 36	32 ± 34	0,055
Sueño	43 ± 33	34 ± 31	0,026*
Miscelánea	34 ± 24	28 ± 25	0,035*

\* Estadísticamente significativo.

inicial fue de  $676,7 \pm 352,4$  mg ( $n = 35$ ) y la final ( $n = 38$ ) fue de  $584,4 \pm 253,6$  mg ( $p = 0,12$ ).

La comparación en la frecuencia de uso de medicamentos entre la evaluación basal y la final tras concluir el seguimiento se muestra en la Tabla 2. Cabe mencionar que en el caso de los antidepresivos, la frecuencia de uso no presentó diferencias significativas, sin embargo, de forma específica el uso de inhibidores de la recaptura de serotonina aumentó de 20,4 a 25,9% mientras que el uso de tricíclicos disminuyó de 9,3% a 5,6%.

En lo referente a los síntomas no motores la puntuación media total en el NMSQuest fue de  $12,6 \pm 6,2$  y la puntuación final fue de  $9,9 \pm 5,6$ . La diferencia media de 2,7 puntos entre ambas fue estadísticamente significativa (IC 95% 1,7 a 3,6,  $p < 0,0001$ ).

Los síntomas no motores que presentaron una diferencia estadísticamente significativa en su frecuencia entre la medición basal y la final fueron el estreñimiento ( $p = 0,04$ ), urgencia urinaria ( $p = 0,02$ ), alucinaciones ( $p = 0,04$ ), mareo ( $p = 0,02$ ) y sueños vívidos ( $p = 0,04$ ). La totalidad de los síntomas no motores al inicio y final del estudio se presentan en la Tabla 3.

Al analizar por porcentaje de respuestas por dominio se encontraron diferencias en el dominio gastrointestinal ( $p < 0,01$ ), urinario ( $p = 0,04$ ), memoria/atención/apatía ( $p < 0,01$ ), sueño ( $p = 0,03$ ) y misceláneas ( $p = 0,04$ ). Los porcentajes sobre el máximo de cada uno de los dominios del instrumento de síntomas no motores se muestran en la Tabla 4.

## Discusión

Los síntomas no motores de la enfermedad de Parkinson son frecuentes, sin embargo, se ha reportado que hasta 65% de los mismos no son reportados al médico por lo que deben interrogarse intencionadamente<sup>8</sup>. El sustrato anatómico de estos síntomas no motores es distinto a los motores; de acuerdo a lo propuesto por Braak y cols<sup>9</sup> la agregación de alfa-sinucleína comienza en la médula oblongada y progresa rostralmente hacia el mesencéfalo y áreas subcorticales para finalmente llegar a la corteza. Por otra parte, también se ha demostrado la presencia de cuerpos de Lewy en bulbo olfatorio, núcleos del vago, terminaciones nerviosas simpáticas cardiacas y plexos mientéricos<sup>10,11</sup>. En base a lo anterior, un número importante de síntomas no motores tienen un sustrato distinto a la alteración dopaminérgica nigroestriatal; actualmente se considera que la base fisiopatológica de la sintomatología no motora involucra los sistemas glutamatérgico (alteraciones cognitivas y apatía), colinérgico (alteraciones mnésicas), serotoninérgico (depresión y trastornos del sueño), adrenérgico (hipotensión ortostática) y gabaérgico (dolor)<sup>12</sup>.

Desde el punto de vista clínico se ha reportado al deterioro de la movilidad como el factor de riesgo individual más importante asociado a una pobre calidad de vida del paciente con EP, sin embargo, también se ha destacado que la sintomatología no motora tomada de forma global ejerce un mayor efecto en el decremento en la calidad de

vida<sup>13</sup>. Asimismo se ha descrito que hasta 28% de los pacientes califican como más discapacitantes a las fluctuaciones no motoras en comparación a las motoras<sup>14</sup>. En base a lo anterior es relevante conocer el efecto que tiene la detección y tratamiento de los síntomas no motores en la prevalencia de los mismos de forma longitudinal.

En lo referente al tratamiento antiparkinsoniano en la población estudiada destaca una disminución en la dosis de levodopa de 677 a 584 mg al día. Esta diferencia no alcanzó significancia estadística, sin embargo, algunos de los síntomas no motores, como los gastrointestinales, pueden estar asociados a este medicamento por lo que esta disminución pudiera explicar parcialmente la mejoría de estas manifestaciones. En términos generales la reducción en la dosis de levodopa se acompañó de una modificación en el horario o bien de agregar un agonista dopaminérgico o un inhibidor de la monoamino-oxidasa. El único medicamento en el cual se encontró una diferencia en la frecuencia de uso fue la amantadina la cual es utilizada para el manejo de discinesias.

En nuestra muestra se obtuvo una diferencia de casi 3 puntos, equivalente a 3 síntomas no motores, entre la puntuación basal del NMSQuest y la final la cual fue estadísticamente significativa. En términos generales la prevalencia de todos los síntomas no motores explorados disminuyeron, aunque en distinto grado. Los síntomas que mostraron una reducción estadísticamente significativa fueron el estreñimiento, urgencia urinaria, alucinaciones, mareo y sueños vívidos; de estos por lo menos la mejoría en el estreñimiento y alucinaciones se puede explicar por el ajuste en la dosificación de la levodopa. Los sueños vívidos se han asociado a la terapia dopaminérgica<sup>15</sup> y también se relacionan directamente con las alucinaciones diurnas<sup>16</sup>, por lo que la disminución de los síntomas de este trastorno del sueño se puede explicar por los cambios en la dosis de levodopa y reducción de alucinaciones. Finalmente, en lo que respecta a la urgencia urinaria, esta generalmente es la manifestación de una sobreactividad del detrusor, sin embargo, el papel de los medicamentos dopaminérgicos sobre esta alteración aún no es concluyente<sup>17</sup>.

Por otra parte, los síntomas en los que la reducción fue prácticamente nula fueron piernas inquietas, caídas y edema. El síndrome de piernas inquietas es tratado con un incremento en la dosis dopaminérgica habitualmente con la inclusión de

pramipexol o ropinirol<sup>18</sup>. En nuestra serie la dosis diaria de equivalentes de levodopa no cambió significativamente y al momento del estudio el ropinirol aún no se encontraba disponible en México.

Al analizar de forma global los dominios explorados mediante el NMSQuest se encontró una diferencia estadísticamente significativa en los dominios digestivo, urinario, memoria-atención-apatía, sueño y miscelánea. En el dominio de alucinaciones/delirio no se alcanzó dicha significancia a pesar de la disminución en la frecuencia de alucinaciones por lo que esto puede explicarse por el discreto cambio en el ítem de delirios. Los dominios de las áreas sexual y cardiovascular presentaron tendencia a la significancia, sin embargo, en el área de depresión/ansiedad no la hubo.

Una posible explicación para la falta de respuesta en el manejo de depresión puede ser la tasa de recaídas. A la fecha no hay estudios con tamaño de muestra suficientes acerca de este aspecto, sin embargo, el estudio de Menza y cols<sup>19</sup> reportó una tasa de respondedores a la nortriptilina de 53% y una tasa de remisión a las 8 semanas de sólo 41%. La extensión a 24 semanas del mismo estudio reportó una tasa de recaídas de 20%<sup>20</sup>, cabe destacar que el número de participantes en esta fase fue extremadamente bajo. Por otra parte, en nuestro estudio no se documentó la dosis de los antidepresivos utilizados, tiempo de tratamiento activo ni apego al mismo; estos factores potencialmente pudieron impactar en la efectividad del manejo.

Una de las limitaciones del estudio es que no se aplicó ninguna escala de medición de calidad de vida. Como ya se mencionó, los síntomas no motores se relacionan fuertemente con la calidad de vida de los pacientes con EP<sup>21</sup> y por lo mismo puede ser utilizado como otro marcador de eficacia de la detección y manejo de la disfunción no motora. Por otra parte, el NMSQuest utilizado en el presente estudio ofrece las ventajas de ser auto-aplicable y fácil de responder, sin embargo, posee la limitación de ser dicotómico y no permitir graduar la frecuencia o severidad de los síntomas. Existen otros instrumentos clinimétricos como la escala de síntomas no motores (NMSS)<sup>22</sup> o los cuestionarios del SCOPA (*Scales for Outcomes in Parkinson's Disease*)<sup>23</sup> que ofrecen la posibilidad de graduar estos síntomas. Durante el seguimiento hubo una pérdida de 10% lo cual puede considerarse aceptable<sup>24</sup> adicionalmente se corroboró mediante llamada telefónica que todas las pérdidas

se debieron a imposibilidad de los sujetos para transportarse a la Ciudad de México desde otros estados del país y no a cuestiones relacionadas a la enfermedad de Parkinson; dado que estos sujetos no recibieron seguimiento adecuado de la sintomatología no motora no fueron incluidos en el análisis.

Podemos concluir que debido al espectro tan amplio de los síntomas no motores en la EP se requiere no sólo de la intervención del neurólogo, sino también de otros especialistas como médicos internistas, geriatras, cardiólogos y urólogos entre otros. La búsqueda intencionada de los síntomas no motores de las personas con EP así como el abordaje multidisciplinario de los mismos impacta en su prevalencia de forma global como se demuestra en la puntuación total del NMSQuest. El cambio en los síntomas específicos difiere de forma notoria y en la mayor parte de los casos parece estar en relación con ajustes en el manejo dopaminérgico.

**Agradecimientos:** Este proyecto se realizó con el apoyo financiero del Consejo Nacional de Ciencias y Tecnología (CONACyT) a través del fondo número 87675.

## Referencias

- Hornykiewicz O. The discovery of dopamine deficiency in the parkinsonian brain. *J Neural Transm* 2006; 70: 9-15.
- Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 368-76.
- Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol* 2006; 5: 235-45.
- Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51: 745-752.
- Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967; 17: 427-442.
- Chaudhuri KR, Martínez-Martín P, Schapira AH, Stocchi F, Sethi K, Odin P, et al. International multicenter pilot study of the first comprehensive self-completed nonmotor symptoms questionnaire for Parkinson's disease: the NMSQuest study. *Mov Disord* 2006; 7: 916-23.
- Cervantes-Arriaga A, Rodríguez-Violante M, Villar-Velarde A, López-Gómez M, Corona T. Propiedades métricas de instrumentos de disfunción no motora en enfermedad de Parkinson en población mexicana. *Rev Invest Clin* 2010; 62: 8-14.
- Chaudhuri KR, Prieto-Jurcynska C, Naidu Y, Mitra T, Frades-Payo B, Tluk S, et al. The nondeclaration of nonmotor symptoms of Parkinson's disease to health care professionals: an international study using the nonmotor symptoms questionnaire. *Mov Disord* 2010; 25: 697-701.
- Braak H, Del Tredici K, Rub U, De Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003; 24: 197-211.
- Braak H, De Vos RA, Bohl J, Del Tredici K. Gastric alpha-synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Auerbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology. *Neurosci Lett* 2006; 396: 67-72.
- Orimo S, Uchihara T, Nakamura A, Mori F, Kakita A, Wakabayashi K, et al. Axonal alpha-synuclein aggregates herald centripetal degeneration of cardiac sympathetic nerve in Parkinson's disease. *Brain* 2008; 131: 642-50.
- Barone P. Neurotransmission in Parkinson's disease: beyond dopamine. *Eur J Neurol* 2010; 17: 364-76.
- Bjelland-Forsaa E, Petter-Larsen J, Wentzel-Larsen T, Herlofson K, Alves G. Predictors and course of health-related quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008;
- Witjas T, Kaphan E, Azulay JP, Blin O, Ceccaldi M, Pouglet J, et al. Nonmotor fluctuations in Parkinson's disease: frequent and disabling. *Neurology* 2002; 59: 408-13.
- Sharf B, Moskovitz C, Lupton MD, Klawans HL. Dream phenomena induced by chronic levodopa therapy. *J Neural Transm* 1978; 43: 143-51.
- Arnulf I, Leu S, Oudiette D. Abnormal sleep and sleepiness in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol* 2008; 21: 472-7.
- Sakakibara R, Uchiyama T, Yamanishi T, Kishi M. Genitourinary dysfunction in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010; 2-12.
- Trenkwalder C, García-Borreguero D, Montagna P, Lainey E, de Weerd AW, Tidswell P, et al. Ropinirole in the treatment of restless leg syndrome: results from the TREAT RLS 1 study, a 12 week randomized placebo controlled study in 10 European countries. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 92-7.
- Menza M, Dobkin RD, Marin H, Mark MH, Gara M, Buyske S, et al. A controlled trial of antidepressants in patients with Parkinson's disease and depression. *Neurology* 2009; 72: 886-92.
- Menza M, Dobkin RD, Marin H, Mark MH, Gara M, Buyske S, et al. The impact of treatment of depression on quality of life, disability and relapse in patients with



- Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009; 24: 1325-32.
21. Qin Z, Zhang L, Sun F, Fang X, Meng C, Tanner C, et al. Health related quality of life in early Parkinson's disease: impact of motor and non-motor symptoms, results from Chinese levodopa exposed cohort. *Parkinsonism Relat Disord* 2009; 15: 767-71.
  22. Chaudhuri KR, Martínez-Martin P, Brown RG, Sethi K, Stocchi F, et al. The metric properties of a novel non-motor symptoms scale for Parkinson's disease: Result from an international pilot study. *Mov Disord* 2007; 13: 1901-11.
  23. Scales for Outcomes of Parkinson's disease (SCOPA). <http://www.scopa-propark.eu/>. [Consultado el 19 de noviembre de 2010].
  24. Kristman V, Manno M, Cote P. Loss to follow-up in cohort discussion: how much is too much? *Eur J Epidemiol* 2004; 19: 751-60.