

Enfermedad de parkinson: criterios diagnósticos, factores de riesgo y de progresión, y escalas de valoración del estadio clínico

Parkinson's disease: diagnostic criteria, risk factors and progression, and assessment scales clinical stage

Aracelly Castro Toro (1), Omar Freddy Buriticá (2)

RESUMEN

La enfermedad de Parkinson es la segunda enfermedad degenerativa más común en el mundo después del Alzheimer. En Colombia hay una prevalencia estimada de 4,7 (IC95%: 2,2 a 8,9) por 1,000 habitantes y se detecta con mayor frecuencia en personas mayores de 60 años, lo que representa un alto costo para las familias y para el sistema de salud. Actualmente se utilizan para el diagnóstico los criterios del Banco de Cerebros del Reino Unido, sin embargo, hay otros criterios que pueden ser útiles para proyectos de investigación. Se ha demostrado que hay múltiples factores de riesgo y de progresión asociados con la enfermedad, y que deben tenerse en cuenta durante la evaluación clínica, la cual debería siempre realizarse en conjunto con las escalas de seguimiento.

PALABRAS CLAVE: Enfermedad de Parkinson asociada a criterios diagnósticos, discapacidad, disfunción cognitiva, disfunción motora, escalas de valoración, factores de progresión, factores pronósticos, factores de riesgo, pronóstico (DECS).

SUMMARY

Parkinson's disease is the second most common degenerative disease in the world after Alzheimer's disease. Colombia has an estimated prevalence of 4.7 (95% CI 2.2 to 8.9) per 1,000 people, more frequently found in people over 60 years, which represents a high financial burden imposed on families and health care system. The criteria currently used for the diagnostic are those compiled in the Brain Bank of the UK; however, other criteria may be useful for research. There are multiple risk and progression factors which have been proven to have an association with parkinson's disease, and that should be considered during clinical assessment, which should always be carried out additionally with follow scales.

KEY WORDS. Diagnostic criteria associated Parkinson's disease, disability, cognitive disfunction, motor disfunction, evaluation scales, progression factors, prognosis factors, risk factors, prognosis.(MeSH).

EPIDEMIOLOGIA

La enfermedad de Parkinson es la segunda enfermedad degenerativa más común en el mundo después del Alzheimer (1). En Colombia, en el estudio EPINEURO realizado entre el 95 y el 96 se encontró una prevalencia de 4,7 (IC95%: 2,2 a 8,9) por 1,000 habitantes (lo que equivale a 470 por 100,000 habitantes). La enfermedad se detectó con mayor frecuencia en personas mayores de 60 años, y más de la mitad de los pacientes vivían en la región norocci-

dental del país (2). En el estudio EPINEURO inicialmente se realizó una encuesta de tamizaje puerta a puerta a una población calculada según las prevalencias reportadas en la bibliografía médica general, debido a la falta de estudios poblacionales previos propios de nuestra población. Se favoreció la participación de personas mayores de 50 años para detectar un mayor número de casos de afectados por enfermedades neurológicas que, como el Parkinson, son más frecuentes a mayor edad. Por estas circunstancias los autores del estudio debieron hacer un ajuste a las prevalencias

(1) M.D. Residente de Neurología, Universidad de Antioquia.

(2) M.D. Neurólogo, especialista en trastornos del movimiento, Profesor del departamento de Neurología de la Universidad de Antioquia.

según la distribución por edades, de manera que la nueva prevalencia calculada podría no ser muy precisa. Debido a la gran variabilidad en la metodología de los estudios poblacionales al rededor del mundo y a las dificultades para la confirmación histopatológica de la enfermedad, se estima una incidencia de entre 1.5 a 22 por 100,000 personas por año, y en personas entre 55 y 65 años un rango entre 410 y 529 por 100,000 personas por año (1). Dos meta-análisis de estudios de incidencia han mostrado una mayor incidencia en hombres que en mujeres en una tasa de 1.46 a 1.49 (3-4). Y en una revisión basada en 12 estudios poblacionales de alta calidad se estimó una prevalencia de 950 por 100,000 (5).

COSTOS

Investigadores estadounidenses del departamento de neurología del centro médico de la Universidad de Rochester estudiaron las tasas proyectadas de crecimiento en los cinco países más grandes de Europa occidental: Francia, España, Alemania, Reino Unido e Italia. También estudiaron esas tasas en las 10 naciones más pobladas del mundo: China, India, Indonesia, Estados Unidos, Brasil, Pakistán, Bangladesh, Nigeria, Japón y Rusia. Posteriormente analizaron la prevalencia de la enfermedad por grupos de edad en cada país. Los resultados revelaron que el número de individuos con Parkinson en esos 15 países aumentará de 4,1 millones a 8,7 millones para el año 2030. Y a pesar de que el número de enfermos de Parkinson se duplicará en países como Estados Unidos para alcanzar 610,000 casos, el mayor crecimiento ocurrirá en los países en desarrollo (6). En Colombia, con el último censo poblacional del año 2005 se encontró que el 8.6% (3,972 personas) de la población son personas mayores de 60 años (7), y se proyecta que para el 2050 serán aproximadamente 15,440 personas mayores de 60 años, con un índice de envejecimiento proyectado para el 2050 de 19 (8); lo que quiere decir que por cada 100 personas menores de 15 años, habrá 19 personas mayores de 60 años. Así también el índice de dependencia calculado para esta población será de 28; es decir, 28 personas mayores de 65 años serán dependientes, por cada 100 personas de edades entre 15 y 64 años (8). En una revisión de la literatura realizada por J. P. Reese et al. publicada en 2012, se encontró que la enfermedad de Parkinson tiene un alto costo entre €13,000 y €33,000 anuales por cada paciente, lo que equivaldría en a COP\$30,426'080.06 y COP\$77'235,434.01 (con un promedio de \$54'000,000), respectivamente (9). Teniendo en cuenta estos datos podemos calcular que para el 2050 tendremos alrededor de 72,568 pacientes con Parkinson (Prevalencia de 470/100,000 en estudio EPINEURO y 15,440 personas mayores de 60 años en 2050) para un costo anual por paciente aproximado de \$3,918'672.000.

DIAGNÓSTICO

No hay marcadores bioquímicos o radiológicos específicos para diagnosticar esta enfermedad y actualmente se utilizan los criterios del Banco de Cerebros del Reino Unido. Estos proponen que el diagnóstico se haga en presencia de bradiquinesia además de al menos uno de los siguientes: rigidez, temblor de reposo o inestabilidad postural (10). En una revisión de la literatura sobre los criterios diagnósticos de la enfermedad de Parkinson, realizada por Douglas J. et al. publicada en 1999 (11) se proponen los criterios diagnósticos dividiendo las características en dos grupos: el grupo de características de la enfermedad de Parkinson (grupo A) y el grupo de características sugestivas de otras alternativas diagnósticas (grupo B). La combinación de estas características da tres opciones de diagnóstico: posible, probable y definitivo; este último requiere la confirmación histopatológica. Para el diagnóstico de Parkinson posible se debe cumplir al menos dos condiciones entre bradiquinesia, temblor, rigidez e inicio asimétrico, y al menos uno de estos debe ser temblor o bradiquinesia. Además debe haber ausencia de diagnósticos alternativos como inestabilidad postural temprana, congelamiento, alucinaciones, o parálisis supranuclear de la mirada, disautonomía severa, o la presencia de condiciones conocidas que causen síntomas de parkinsonismo. El último criterio es tener respuesta a las drogas dopaminérgicas. El diagnóstico probable de Parkinson requiere, entonces, de al menos 3 de los 4 síntomas principales, de la ausencia de características de otros diagnósticos, y de una respuesta substancial y sostenida a drogas dopaminérgicas. Por su parte, el diagnóstico definitivo requiere del cumplimiento de todos los criterios de Parkinson posible más la confirmación histopatológica (11). Estos últimos criterios son principalmente utilizados para investigación (12).

En un estudio realizado en Medellín entre 1994 y 1999 se seleccionaron 302 pacientes consecutivos con síntomas de parkinsonismo. La composición del grupo se describe a continuación: 147 mujeres (48,7%) y 155 varones (51,3%); edad: 66,8 años (11,4) (intervalo 13-90); escolaridad: 7,5 (4,3) (intervalo 0-20); evaluados en los servicios de neurología de Medellín (Colombia). Estos fueron clasificados según si cumplían los criterios diagnósticos para los principales tipos de parkinsonismo como enfermedad de Parkinson idiopática, parálisis supranuclear progresiva y atrofia sistémica múltiple, entre otros. Para enfermedad de Parkinson idiopática se usaron los criterios de Calne et al. y Larsen et al. Se les aplicó un protocolo estructurado y cuantitativo, y entre sus resultados el parkinsonismo más frecuente fue el idiopático en 132 sujetos (43,7%) (13).

FACTORES DE RIESGO

Entre los factores de riesgo más ampliamente estudiados se encuentran los de tipo genético; en la enfermedad de Parkinson familiar, hasta el año 2010 se habían relacionado 11 genes y 3 locus con el riesgo de desarrollar la enfermedad, con un patrón autosómico dominante y autosómico recesivo, y frecuentemente relacionados con el inicio temprano de la enfermedad. El primer gen identificado en asociación con la enfermedad de Parkinson fue el alfa-Synuclein (SNCA) (PARK1) (14), y la severidad de su manifestación clínica depende del número de repeticiones del gen. Desde entonces se han descrito numerosos genes hasta el PARK16. Además de las mutaciones altamente penetrantes, variantes específicas en los genes están asociadas a la susceptibilidad de la enfermedad (1, 15-17).

La exposición a pesticidas y herbicidas muestra un aumento del riesgo con relación a la dosis acumulada en la mayoría de los estudios; sin embargo, un meta-análisis de estudios de casos y controles realizados entre 1989 y 1999, mostró un riesgo por exposición a pesticidas de 1.94 (95% CI 1.49–2.53), y no relacionado con la dosis (18).

La exposición ocupacional estuvo asociada al incremento del riesgo en dos estudios de casos y controles (19-20); otros estudios de casos y controles no mostraron esta relación, y solo hay un estudio prospectivo que tampoco demostró incremento del riesgo por exposición a solventes (21).

La historia ocupacional también se ha estudiado como factor de riesgo para la enfermedad de Parkinson; en un estudio de series de casos con 2,200 pacientes de varias ciudades de Estados Unidos, hubo más médicos y maestros de lo esperado (22). En otro estudio con resultados similares, proponen como posible agente causal la exposición a múltiples infecciones virales (23).

Varios estudios han mostrado una relación inversa entre fumar y la enfermedad de Parkinson (24-27). Se han realizado varios meta-análisis, entre los que uno reporta un RR de 0,59 (IC 95% 0.54 hasta 0.63) para los siempre fumadores frente los que nunca fumaron, 0.39 (IC 95%: 0,32 hasta 0,47) en comparación con los fumadores actuales y los que nunca fumaron, y 0.80 (IC 95% 0.69 a 0.83) para los exfumadores en comparación con los que nunca fumaron (28). Otro meta-análisis calculó un riesgo relativo combinado de la enfermedad de Parkinson (en adelante, EP) relacionado con el tabaquismo en los pacientes con y sin antecedentes familiares de EP, que fue de 0.82 (95% CI 0.44–1.53) en los que tenían historia familiar, y 0.77 (95% CI 0.59–1.01) en los que no tenían historia familiar (29). Un meta-análisis de 11 estudios de Estados Unidos antes mencionados informaron de una asociación inversa poco precisa para el tabaco de mascar después de ajustar para

otros tipos de fumadores (OR 0.66, IC 95% 0.43-1.02) (30). Una muy pequeña reducción del riesgo se reportó para los fumadores de menos de 10 años de antigüedad, sugiriendo que se requiere fumar por muy largo tiempo para una reducción del riesgo (31). En resumen hay una reducción del riesgo en un 50% (1).

Es posible que exista una leve relación inversa entre el alcohol y la EP, pero hay pocos estudios con diferentes tipos de bebidas, indicando una relación mayor con la cerveza que con el vino u otro licor (32,33).

Para la ingesta de café un meta-análisis muestra un riesgo relativo de 0.69 (95% CI 0.59–0.80) para los bebedores de café versus los que no beben, y adicionalmente un riesgo relativo de 0.75 (95% CI 0.64–0.86) por 3 tazas adicionales de café al día (34). Se encontró una relación similar para el té (35). El mecanismo implicado es, al parecer, su efecto antagonista en los receptores de adenosina en modelos animales.

La disfunción olfatoria es común en los pacientes con EP, y hay una clara relación con la presencia de cuerpos de Lewy en el bulbo olfatorio (36-37). Varios estudios con familiares de pacientes con EP, comparando quienes tienen hiposmia con los que no, han mostrado un aumento del riesgo en quienes tienen hiposmia, y en todos se demostró una alteración en el transportador de dopamina que, al parecer, precede los síntomas de Parkinson en 2 a 7 años (1).

La historia de enfermedad mental está asociada con un incremento en el riesgo para EP; sin embargo, similar al temblor esencial, los estudios no pueden descartar que los síntomas psiquiátricos o el temblor sean manifestaciones tempranas de la enfermedad de Parkinson. La evidencia epidemiológica de un factor etiológico compartido entre demencia y EP no es constante en los estudios (1).

Más recientemente se ha indicado un efecto protector del ácido úrico y una mayor lentitud en la progresión de la enfermedad, por lo cual se ha iniciado un ensayo clínico con inosina, que aumenta los niveles de ácido úrico (1).

FACTORES PRONÓSTICOS

La enfermedad de Parkinson (EP) tiene un curso muy heterogéneo que varía de paciente a paciente, por lo que al buscar información sobre los factores pronósticos estudiados como marcadores de la progresión de la enfermedad se encuentran múltiples estudios y revisiones de la literatura al respecto. Entre estos, hay algunos en los que se intenta relacionar las características de los pacientes con EP y la velocidad de progresión de su enfermedad, principalmente en el grado de deterioro motor y en el grado de discapacidad. No obstante, el número de estos estudios no es comparable respecto de los estudios de factores de riesgo.

Entre los factores pronósticos más estudiados en relación con la progresión de la EP se encuentran: edad, edad de inicio de la enfermedad, duración de la enfermedad, puntaje en la escala motora de la UPDRS, subtipo clínico, lateralidad, depresión, demencia, y las comorbilidades.

La presentación clínica de EP sin temblor ha sido relacionada con un pobre pronóstico y con una progresión más rápida en las escalas de UPDRS y HY (38-42). Otros hallazgos relacionados con un pobre pronóstico son la pérdida temprana de la independencia, el signo de Babinski y las alteraciones cognitivas en el primer año de inicio de los síntomas; sin embargo estos pueden ser secundarios a otras enfermedades de base (43). Los pacientes de mayor edad han mostrado una progresión más rápida en su discapacidad pero no en el incremento del deterioro motor (38,40). Cada período 10 años de incremento en la edad de inicio fue asociado con OR 2.41 (IC 95% 1.24-4.66) con una mayor progresión (44-45); pero en otros estudios no se encontró relación con la edad de inicio y el incremento en la UPDRS (43,46). El inicio simétrico de la enfermedad fue también reportado como un factor pronóstico de más rápida progresión en el estudio de Sydney (45). La relación con la presencia de depresión de base ha sido contradictoria; un estudio que comparó la presencia de depresión mayor con la depresión menor y con la ausencia de depresión, mostró que la depresión mayor se relacionaba con una mayor progresión en la escala de HY y en la escala de discapacidad de Northwestern (47). Los pacientes con mutaciones del gen Parkin parecen tener un curso más benigno (48,43).

Louis et al. (46) reportaron una tasa anual de incremento del 1.5% en el puntaje de la UPDRS III (examen motor) y observaron que el temblor era la única variable que no tenía un cambio significativo; además mostraron como factores pronósticos el aumento anual en la UPDRS, un puntaje <70% en la escala SE (Schwab & England activities of daily living scale), y una duración prolongada de la enfermedad (>6.8 años). Sin embargo Goetz et al. mostraron que la duración de base de la enfermedad no modificaba la tasa de progresión del deterioro motor y mostraron altas tasas de progresión en pacientes con UPDRS inicialmente baja (49). En otros estudios se observó un deterioro motor significativo en pacientes con tratamiento a los 5 años del diagnóstico, y de predominio en la bradiquinesia (50).

En resumen, en una revisión del 2007 realizada por B. Post et al. (51) se encontró que la mayor edad al inicio de la EP cuenta con evidencia contradictoria para ser entendida como factor pronóstico para el deterioro motor, pero fuerte evidencia para entenderse como factor de la progresión de la discapacidad. El subtipo dominante sin temblor al inicio de la EP tiene evidencia limitada respecto a la progresión de la discapacidad y ninguna respecto al deterioro motor. Igualmente, un puntaje bajo en la UPDRS, la demencia y

un puntaje <70% en la SE, tienen limitada evidencia para la progresión del deterioro motor y la duración prolongada de la enfermedad tiene evidencia contradictoria. Un alto puntaje en la inestabilidad postural y la dificultad para la marcha tiene una fuerte evidencia en relación a la progresión de la discapacidad, mientras que respecto a lo mismo, la bradiquinesia, el inicio simétrico, la depresión y el sexo femenino tienen evidencia limitada o contradictoria (51).

En una revisión realizada por la Academia Americana de Neurología (AAN) (52) se encontró una relación de las comorbilidades de base del paciente con EP con la progresión de la enfermedad; sin embargo, B. Post et al. no encontraron estudios de alta calidad para verificar esta asociación (51).

Schrag et al. (53) reportaron en 2007 una tasa promedio de progresión anual, en la severidad clínica de la enfermedad, de 2.4% a 7.4%. El estudio mostró que la progresión del deterioro motor se vuelve lenta a medida que avanza la enfermedad en estadio y con un seguimiento más largo, en contraste con la progresión continua de la discapacidad. Mientras que otro estudio publicado recientemente mostró una media anual de 3.1% y 3.2% en el deterioro de la escala motora de la UPDRS y la HY respectivamente (54). En este estudio, la edad, edad al inicio de la enfermedad, duración de la enfermedad, y los síntomas que se cree son debidos a estructuras cerebrales no dopaminérgicas (deterioro cognitivo y demencia), fueron predictores de mayor deterioro motor y discapacidad. Pero ambos estudios describen grupos de pacientes con alta prevalencia de Parkinson y fueron seleccionados los sobrevivientes, subestimando la progresión de la enfermedad, por lo que sus resultados solo pueden ser aplicados a este grupo de pacientes.

Un estudio realizado por B. Post en 2011(55), que incluyó 129 pacientes con diagnóstico de novo de EP y con seguimiento durante 3 años mostró una progresión de 3 puntos por año en la UPDRS III para deterioro motor. En este, el sexo femenino se relacionó con disminución en la velocidad de la progresión del deterioro motor y de la calidad de vida, la edad mayor al inicio de la EP y mayor duración de la enfermedad se relacionaron con mayor deterioro motor, y los síntomas considerados no dopaminérgicos, por responder poco a la levodopa (levantarse de una silla, postura, estabilidad postural y marcha), se relacionaron con mayor discapacidad y menor calidad de vida. Los síntomas del humor y las comorbilidades mostraron mayor relación con la calidad de vida. De este mismo estudio en 2013 se publicó una segunda parte de seguimiento a los 5 años luego de la primera evaluación (56), en el cual se ratificó que un deterioro motor más rápido se presenta en el sexo masculino y en quienes tienen compromiso cognitivo al momento del diagnóstico. Así mismo, se estableció que los principales determinantes de una mayor progresión en

la discapacidad son los siguientes factores: mayor edad al inicio de la enfermedad, compromiso cognitivo, y presencia de síntomas que no responden a levodopa.

INSTRUMENTOS PARA LA VALORACIÓN

Desde 1960 se han publicado una variedad de escalas para evaluar la EP (57). Las primeras evaluaban los signos y síntomas más importantes de la enfermedad en relación a la severidad de la discapacidad generada, como la de Hoehn y Yahr en 1967 (42). Estas escalas también fueron utilizadas para evaluar la eficacia de los tratamientos disponibles, y a mediados de 1970 se resaltó la importancia de las complicaciones motoras y mentales, para lo que se adicionaron nuevos ítem a las escalas nuevas. En 1987 apareció la Escala Unificada de Valoración de la Enfermedad de Parkinson (UPDRS) (58) y la Escala intermedia para la Evaluación de la Enfermedad de Parkinson (ISAPD), con el objetivo de lograr una medida uniforme, válida para la evaluación de la EP (57). Se han creado muchas y variadas escalas, y variantes de varias de estas, para ser utilizadas en diferentes estudios; esto dificulta su comparación y la interpretación de sus resultados. Para solucionar este problema se propuso que se usara como instrumento común de evaluación una escala validada y ampliamente utilizada. Con esta intención se desarrollaron la UPDRS y la ISAPD. Todas las escalas han sido evaluadas con el fin de valorar el cumplimiento de los criterios de calidad métricos para cada característica de cada escala de forma simultánea. La puntuación de la evaluación a la escala va de 0 a 10, lo que significa que a mayor puntuación, mejor es la escala (47). Así la UPDRS está entre las mejor valoradas para seguimiento de la progresión general de la enfermedad, y la escala de Hoehn y Yahr es utilizada para estratificación estática.

En 2008 la Sociedad de Trastornos del Movimiento (Movement Disorder Society – MDS) presentó una evaluación clinimétrica de la revisión patrocinada de la UPDRS (MDS-UPDRS), basada en una crítica a la UPDRS publicada en 2007, demostrando un excelente factor de validez. La MDS-UPDRS incluyó nueve elementos nuevos a la evaluación del paciente: ansiedad, síndrome de desregulación de la dopamina, problemas urinarios, estreñimiento, fatiga, pasatiempos, acostarse y levantarse de la cama, tapping con los pies y el congelamiento. Además, modificó la manera de calificar varios de los síntomas y signos del paciente para facilitar su valoración con instrucciones específicas para

cada ítem, y se asoció la definición de ON y OFF a la parte III de la UPDRS, para garantizar mayor uniformidad entre los evaluadores (59).

La escala de Hoehn y Yahr es fácil de administrar para clasificar al paciente de acuerdo a su severidad. Indica la severidad basada en la lateralidad del compromiso, el compromiso de la movilidad y los reflejos posturales, y la discapacidad. Aunque inicialmente se diseñó como una escala de 5 puntos (42), en 1990 se adicionaron los estadios 1.5 y 2.5 (60), esta fue incluida, pero nunca fue validada, dentro de la batería de la UPDRS (58). La escala de Hohen y Yahr (HY) se puede utilizar como un índice de progresión clínica en el análisis de supervivencia (60), y se ha observado una buena correlación entre esta y la UPDRS (61), también se correlaciona bien con las características de las imágenes y la patología (62).

La MDS-UPDRS ha sido la escala más ampliamente utilizada, y tiene por objeto cubrir el espectro clínico de la EP y por lo general toma un promedio de 16-17 minutos para completar. La MDS-UPDRS se compone de las siguientes cuatro sub-escalas: 1- la parte I (cuatro ítem), sobre el estado mental, el comportamiento y estado de ánimo, 2- la parte II (13 ítem) sobre las actividades de la vida diaria, que pueden ser anotados como estados de “on” o “off”, 3- parte III (14 ítem), el examen motor (esta sección produce 27 resultados debido a la evaluación de varios elementos en las diferentes partes partes del cuerpo), y 4- parte IV complicaciones (11 ítem), que consta de cuatro elementos para las discinesias, cuatro elementos de las fluctuaciones y los tres elementos de otras complicaciones. La HY y la Schwab and England Scales, se han añadido a la UPDRS, por lo que constituye una auténtica batería de evaluación (57).

Se ha visto como una mayor edad al momento del diagnóstico de la EP, una duración prolongada de la enfermedad, y un puntaje alto en la UPDRS, están relacionados con una progresión significativamente más rápida a través de varios estadios de HY (63).

Agradecimientos: especiales agradecimientos a los profesores del departamento de Neurología de la Universidad de Antioquia quienes de ofrecieron sus conocimientos y asesorías para la realización de este trabajo; la Dra. Sandra Isaza, Dr. Carlos Santiago Uribe y el Dr. David Pineda.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. WIRDEFELDT K, ADAMI H-O, COLE P, TRICHOPOULOS D, MANDEL J. Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence. *European journal of epidemiology* 2011;26:S1–58.
2. Gustavo Pradilla A., 1 Boris E. Vesga A., 2 3 FEL-S3 y grupo G. Estudio neuroepidemiológico nacional (EPINEURO) colombiano. *Pan Am J Public Health*. 2003;14(2):104 - 110.
3. WOOTEN GF, CURRIE LJ, BOVBJERG VE, LEE JK PJ. Are men at greater risk for Parkinson's disease than women? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75:637-639.
4. TAYLOR KS, COOK JA CC. Heterogeneity in male to female risk for Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78:905 - 906.
5. HIRTZ D, THURMAN DJ, GWINN-HARDY K, MOHAMED M, CHAUDHURI A R, ZALUTSKY R. How common are the "common" neurologic disorders? *Neurology*. 2007, Jan, 30;68(5):326–327.
6. 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;68(5):384–386.
7. DANE (Departamento Administrativo Nacional de Estadística); Centro Andino de Altos Estudios CANDANE. Proyecciones nacionales y departamentales de población 2005 - 2020.
8. PMU iniciativa del I y del C. Monográfico sobre Colombia Indicadores básicos. Portal Mayores. 2011; <http://www.imsersomayores.csic.es/internacional/iberoamerica/colombia/indicadores.html>
9. REESE JP, DAMS J, WINTER Y, BALZER-GELDSETZER M, OERTEL WH, DODEL R. Pharmacoeconomic considerations of treating patients with advanced Parkinson's disease. *Expert Opin. Pharmacother*. 2012;13(7):939–58.
10. DANIEL SE, KILFORD L, LEES AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 1992;55:181–184.
11. GELB DJ, OLIVER E, GILMAN S. Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Archives of neurology*. 1999, Jan;56(1):33–39.
12. BAUMANN CR. Epidemiology, diagnosis and differential diagnosis in Parkinson's disease tremor. *Parkinsonism & related disorders*. 2012, Jan;18 Suppl 1:S90–92.
13. D.A. PINEDA A B, O. BURITICA A, C, J.L. SÁNCHEZ A, C, C.S. URIBE A, D AA. Síndromes parkinsonianos en Medellín (Colombia). *Revista De Neurología*. 2000;31(10):936–943.
14. POLYMERPOULOS MH, LAVEDAN C, LEROY E, IDE SE, DEHEJIA A, DUTRA A ET AL. Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science*. 1997;276:2045 - 2047.
15. LILL CM, ROEHR JT, MCQUEEN MB, KAVVOURA FK, BAGADE S, SCHJEIDE B-MM, ET AL. Comprehensive Research Synopsis and Systematic Meta-Analyses in Parkinson's Disease Genetics: The PDGene Database. *PLoS Genetics*. 2012, Mar, 15;8(3):1–10.
16. MCCULLOCH CC, KAY DM, FACTOR SA, SAMII A, NUTT JG, HIGGINS DS ET AL. Exploring gene-environment interactions in Parkinson's disease. *Hum Genet*. 2008;123:257–65.
17. HUTTON M, LENDON CL, RIZZU P, BAKER M, FROELICH S, HOULDEN H ET AL. Association of missense and 50-splice-site mutations in tau with the inherited dementia FTDP-17. *Nature*. 1998;393:702–705.
18. PRIYADARSHI A, KHUDER SA, SCHAUB EA SS. A meta-analysis of Parkinson's disease and exposure to pesticides. *Neurotoxicology*. 2000;21:435 - 440.
19. SEIDLER A, HELLENBRAND W, ROBRA BP, VIEREGGE P, NISCHAN P, JOERG J ET AL. Possible environmental, occupational, and other etiologic factors for Parkinson's disease: a case-control study in Germany. *Neurology*. 1996;46:1275–1284.
20. WECHSLER LS, CHECKOWAY H, FRANKLIN GM CL. A pilot study of occupational and environmental risk factors for Parkinson's disease. *Neurotoxicology*. 1991;12:387–392.
21. ASCHERIO A, CHEN H, WEISSKOPF MG, O'REILLY E, MCCULLOUGH ML, CALLE EE ET AL. Pesticide exposure and risk for Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2006;60:197–203.
22. GOLDMAN SM, TANNER CM, OLANOW CW, WATTS RL, FIELD RD LJ. Occupation and parkinsonism in three movement disorders clinics. *Neurology*. 2005;65:1430–1435.
23. TSUI JK, CALNE DB, WANG Y, SCHULZER M MS. Occupational risk factors in Parkinson's disease. *Can J Public Health*. 1999;90:334–337.
24. HF. D. Tobacco consumption and mortality from cancer and other diseases. *Public Health Rep*. 1959;74:581–593.
25. HA. K. The Dorn study of smoking and mortality among U.S. veterans: report on eight and one-half years of observation. *Natl Cancer Inst Monogr*. 1966;19:1–125.
26. EC. H. Smoking in relation to the death rates of one million men and women. *Natl Cancer Inst Monogr*. 1966;19:127–204.
27. DOLL R PR. Mortality in relation to smoking: 20 years' observations on male British doctors. *Br Med J*. 1976;2:1525–1536.
28. HERNAN MA, TAKKOUICHE B, CAAMANO-ISORNA F G-OJ. A meta-analysis of coffee drinking, cigarette smoking, and the risk of Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2002;52:276–284.
29. ALLAM MF, DEL CASTILLO AS NR. Parkinson's disease, smoking and family history: meta-analysis. *Eur J Neurol*. 2003;10:59–62.
30. RITZ B, ASCHERIO A, CHECKOWAY H, MARDER KS, NELSON LM, ROCCA WA ET AL. Pooled analysis of tobacco use and risk of Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2007;64:990–997.
31. CHEN H, HUANG X, GUO X, MAILMAN RB, PARK Y, KAMEL F ET AL. Smoking duration, intensity, and risk of Parkinson disease. *Neurology*. 2010;74:878–884.
32. A. P-H. Risk factors for parkinson's disease: the leisure world cohort study. *Neuroepidemiology*. 2001;20:118–124.
33. WIRDEFELDT K, GATZ M, PAWITAN Y PN. Risk and protective factors for Parkinson's disease: a study in Swedish twins. *Ann Neurol*. 2005;57:27–33.
34. HERNAN MA, TAKKOUICHE B, CAAMANO-ISORNA F G-OJ. A meta-analysis of coffee drinking, cigarette smoking, and the risk of Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2002;52:276–284.

35. TAN LC, KOH WP, YUAN JM, WANG R, AU WL, TAN JH ET AL. Differential effects of black versus green tea on risk of Parkinson's disease in the Singapore Chinese Health Study. *Am J Epidemiol.* 2008;167:553–560.
36. DOTY RL, DEEMS DA SS. Olfactory dysfunction in parkinsonism: a general deficit unrelated to neurologic signs, disease stage, or disease duration. *Neurology.* 1988;38:1237–1244.
37. HAWKES CH, SHEPARD BC DS. Olfactory dysfunction in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1997;62:436–446.
38. GUILLARD A, CHASTANG C FG. Long-term study of 416 cases of Parkinson disease: prognostic factors and therapeutic implications. *Rev Neurol (Paris).* 1986;142:207–214.
39. GUILLARD A, CC. Long-term prognostic factors in Parkinson's disease. *Rev Neurol (Paris).* 1978;134:341–354.
40. GOETZ CG, TANNER CM, STEBBINS GT BA. Risk factors for progression in Parkinson's disease. *Neurology.* 1988;38:1841–1844.
41. JANKOVIC J KA. Functional decline in Parkinson disease. *Arch Neurol.* 2001;58:1611–1615.
42. HOEHN MM YM. Parkinsonism: onset, progression, and mortality. *Neurology.* 1967;17:427–442.
43. CONNIE MARRAS, MD; PAULA ROCHON, MD, MPH; ANTHONY E. LANG M. Predicting Motor Decline and disability in Parkinson Disease. A Systematic Review. *Arch Neurology.* 2002;59:1724–1728.
44. DIAMOND SG, MARKHAM CH, HOEHN MM, MCDOWELL FH MM. Effect of age at onset on progression and mortality in Parkinson's disease. *Neurology.* 1989;39:1187–1190.
45. HELY MA, MORRIS JG, TRAFICANTE R, REID WG, O'SULLIVAN DJ WP. The Sydney multicentre study of Parkinson's disease: progression and mortality at 10 years. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999;67:300–307.
46. LOUIS ED, TANG MX, COTE L, ALFARO B, MEJIA H MK. Progression of parkinsonian signs in Parkinson disease. *Arch Neurol.* 1999;56:334–337.
47. STARKSTEIN SE, MAYBERG HS, LEIGUARDA R, PREZIOSI TJ RR. A prospective longitudinal study of depression, cognitive decline, and physical impairments in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1992;55:377–382.
48. LUCKING CB, DURR A, BONIFATI V ET AL. Association between early-onset Parkinson's disease and mutations in the parkin gene. *N Engl J Med.* 2000;342:1560–1567.
49. GOETZ CG, STEBBINS GT BL. Differential progression of motor impairment in levodopa treated Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2000;15:479–484.
50. MCDERMOTT MP, JANKOVIC J, CARTER J, ET AL. For TPGS. Factors predictive of the need for levodopa therapy in early, untreated Parkinson's disease. *Arch Neurol.* 1995;52:565–570.
51. POST B, MERKUS MP, DE HAAN RJ, SPEELMAN JD. Prognostic factors for the progression of Parkinson's disease: a systematic review. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society.* 2007;22(13):1839–1851.
52. SUCHOWERSKY O, REICH S, PERLMUTTER J, ZESIEWICZ T, GRONSETH G WW. Practice Parameter: diagnosis and prognosis of new onset Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2006;66:968–975.
53. SCHRAG A, DODEL R, SPOTTKA A, BORNSCHEIN B, SIEBERT U QN. Rate of clinical progression in Parkinson's disease. A prospective study. *Mov Disord.* 2007;22:938–945.
54. ALVES G, WENTZEL-LARSEN T, AARSLAND D LJ. Progression of motor impairment and disability in Parkinson disease: a population-based study. *Neurology.* 2005;65:1436–1441.
55. POST B, MUSLIMOVIC D, VAN GELOVEN N, SPEELMAN JD, SCHMAND B, DE HAAN RJ. Progression and prognostic factors of motor impairment, disability and quality of life in newly diagnosed Parkinson's disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society.* 2011;26(3):449–456.
56. VELSEBOER D, BROEDERS M, POST B. Prognostic factors of motor impairment, disability, and quality of life in newly diagnosed PD. *Neurology.* 2013;80:627–33.
57. MARTI P, CUBO N-M* AE. Scales to measure parkinsonism. In: *Handbook of Clinical Neurology, Vol. 83 (3rd series) Parkinson's disease and related disorders, Part I.* 2007: 291–327.
58. Fahn S, Elton RL M of the UDC(1987). Unified Parkinson's disease rating scale. S Fahn, CD Marsden, DB Calne MG (Eds., editor. *Recent Developments in Parkinson's Disease, Vol. 2, Macmillan Health Care Information, F. 153–164.*
59. Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, Stebbins GT, Fahn S, Martinez-Martin P, et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord.* 2008; 23(15):2129–2170.
60. 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. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society.* 2004;19(9):1020–1028.
61. STEBBINS GT, GOETZ CG LA ET AL. Factor analysis of the motor section of the Unified Parkinson's Disease Rating scale during the off-state. *Mov Disord.* 1999;14:585–589.
62. EIDELBERG D, MOELLER JR IT ET AL. Assessment of disease severity in parkinsonism with fluorine-18-fluorodeoxyglucose and PET. *J Nucl Med.* 1995;36:378–383.
63. ZHAO YJ, WEE HL, CHAN Y-H, SEAH SH, AU WL, LAU PN, ET AL. Progression of Parkinson's disease as evaluated by Hoehn and Yahr stage transition times. *Mov Disord.* 2010;25(6):710–716.