

Revisión de trastornos psiquiátricos en enfermedad de Parkinson (EP) A propósito de un caso

Ennio Vivaldi¹, Reunión Clínica Sector 4

Resumen

La Enfermedad de Parkinson se inicia generalmente en las personas entre los 50 y 60 años, La mayoría de los pacientes de Parkinson se encuentran en situación de doble vulnerabilidad: vejez y discapacidad.

El objetivo del tratamiento es reducir la velocidad de progresión de la enfermedad, controlar los síntomas y los efectos secundarios derivados de los fármacos que se usan para tratarla.

La presentación de las alteraciones psiquiátricas se caracteriza por episodios de alucinaciones, trastornos confusionales, trastornos del control de los impulsos, hipersexualidad o Parasomnias, siendo de presentación habitualmente vespertina. Estos pueden evolucionar llegando a cuadros de psicosis, estados confusionales crónicos, ideas delirantes en forma permanente, con alto contenido paranoide, existiendo un gran riesgo de intentos suicidas.

Palabras claves: Enfermedad de Parkinson, alteraciones psiquiátricas, psicosis, intentos suicidas.

Review of psychiatric disorders in Parkinson's disease (PD) About a case

Summary

Parkinson's disease usually begins in people between the ages of 50 and 60. Most Parkinson's patients are in a situation of double vulnerability: old age and disability.

The goal of treatment is to reduce the rate of progression of the disease, control of the symptoms and side effects derived from the drugs used to treat it.

The presentation of the psychiatric alterations is characterized by episodes of hallucinations, confusional disorders, disorders of the control of the impulses, hypersexuality or Parasomnias, being usually of evening presentation. These can evolve into psychosis, chronic confusional states, persistent delusional ideas, with high paranoid content, and there is a high risk of suicide attempts.

Key words: Parkinson's disease, psychiatric disorders, psychosis, suicide attempts

1. Residente 1° año Psiquiatría.

Descripción

La Enfermedad de Parkinson se inicia generalmente en las personas entre los 50 y 60 años, aunque se puede presentar en personas de menor edad; es crónica y progresiva, causando una pérdida paulatina de la capacidad física y mental, hasta llegar a la discapacidad total. La mayoría de los pacientes de Parkinson se encuentran en situación de doble vulnerabilidad: vejez y discapacidad. (Avello A, 2012)

En el Reino Unido, el 2% de la población mayor de 65 años está afectado por la EP. La mortalidad por EP es 1.65 veces mayor en hombres que en mujeres. La mortalidad se concentró fundamentalmente en los grupos etarios 70-79 y >80 años. Se observó una tendencia al alza en la mortalidad por EP, principalmente durante los últimos años, cuya causa parece ser externa a la patología. (Chaná P. y cols., 2013)

En concreto, en el DSM-IV se manejan cifras que sugieren que la demencia se presenta en aproximadamente el 20-60% de los sujetos con enfermedad de Parkinson, siendo más frecuente en personas mayores o en las que presentan una enfermedad más grave o avanzada, y todos los pacientes con EP presentan deterioro cognitivo leve con la evolución de la enfermedad. (Pezoa Rodolfo. 2012)

La depresión está causada parcialmente por un desequilibrio químico cerebral, como es frecuente en los ancianos o por diversos factores, y el paciente no suele relacionarla con otros síntomas precoces del Parkinson. (Ministerio de Sanidad, 2014)

La Enfermedad de Parkinson es un proceso neurodegenerativo progresivo. La lesión fundamental de la EP recae en la parte compacta de la sustancia negra (SN), que forma parte de los ganglios basales (GB). La causa es desconocida, aunque probablemente es multifactorial, siendo los principales factores etiológicos de naturaleza genética y ambiental. (Enfermedad de Parkinson, Guía GES, 2010)

El objetivo del tratamiento es reducir la velocidad de progresión de la enfermedad, controlar los síntomas y los efectos secundarios derivados de los fármacos que se usan para combatirla. Hasta el momento, la Enfermedad de Parkinson no tiene cura y el tratamiento se basa en el alivio de los síntomas

Caso clínico

Paciente M. E, Masculino, 62 años, Separado. Escolaridad: Tercero básico Cocinero en empresa constructora hasta el 2013. Cesante desde entonces por ACV.

Hijos: 5 (45, 40, 38, 31 años). Vive con: Hija, hijastra y 3 nietos.

Hábitos: Tabaco desde los 16 a 61 años, Alcohol: desde los 18 a 60 años, todos los fines de semana una botella de espumante de 250 cc Niega consumo de otras drogas.

Antecedentes médicos: Epilepsia (2001), Enfermedad de Parkinson (2003) Hipertensión arterial (2013), DM2 (2013), ACV secuelado con hemiparesia derecha (2013). No contamos con más datos del ACV. En control en neurología en Hospital del Salvador.

Antecedentes psiquiátricos: Primera hospitalización, Niega antecedentes familiares

Medicamentos

Fenitoína 100 mgs 1-1-1, Pramipexol 1 mg v.o 5 veces al día, Levodopa 500 mgs 5 veces al día, Metformina 850 mgs 1-1-1, Aspirina 100 mgs 1-0-0, Hidroclorotiazida 50 mgs 1-0-0, Diazepam 10 mgs v.o 1-0-1, Quetiapina 25 mgs v.o 1-0-0, Risperidona 1 mg v.o 1-1-1

Anamnesis de Urgencia

"Paciente derivado del Hospital del Salvador por intentos suicidas reiterados. Intentó ahorcarse y cortarse con un cuchillo. Refiere que está aburrido de su vida. Con ideas de muerte, ánimo bajo, sin afectación del apetito".

Examen mental de Ingreso en sector 4

Aspecto: Desarreglado, algo desaseado, representa más que su edad cronológica, parcialmente edentado. Orientación: Vigil, lúcido, orientado en espacio y aparentemente en tiempo. Contacto: conservado, afecto: modulado, no impresiona humor depresivo. Psicomotricidad: Movimientos disquinéticos de E.E.S.S. y E.E.I.I, hipomímico. Lenguaje: Mal articulado, de bajo volumen siendo a veces difícil comprenderlo. Léxico pobre. Pensamiento: Pobre, concreto, de velocidad conservada. Sin ideación suicida, niega haber realizado intento suicida, sino que relata que "sus hijas mal interpretaron la situación". Ideas de soledad.

Ideas delirantes, de contenido religioso de aparente larga data asociado a productividad alucinatoria visual. Conciencia parcial de la enfermedad respecto a conflictos familiares, pero no enjuicia ideas delirantes.

Diagnósticos de Ingreso: Síndrome suicidal remitido, Deterioro psicoorgánico, ACV, Psicosis, Observación de base orgánica secundaria a fármacos dopaminérgicos, HTA, DM2 NIR.

Evolución

Manejo: Se descartó infección y delirium. Se suspendieron benzodiazepinas y Risperidona. Se disminuyó levodopa y se mantuvo pramipexol por indicación de su neurólogo Se mantuvo Quetiapina

Evolución: Sintomatología psicótica cede a la semana de ingreso. Sin ideación suicida y desajustes conductuales.

Actualmente en proceso de resolver conflicto familiar para poder gestionar alta.

Revisión de Trastornos psiquiátricos en enfermedad de Parkinson (EP)

La presentación de las alteraciones psiquiátricas se caracteriza por episodios de alucinaciones, trastornos confusionales, trastornos del control de los impulsos, hipersexualidad o parasomnias, siendo de presentación habitualmente vespertina. Estos pueden evolucionar llegando a cuadros de psicosis, estados confusionales crónicos, ideas delirantes en forma permanente, con alto contenido paranoídeo, existiendo un gran riesgo de intentos suicidas. (Enfermedad de Parkinson, Guía GES, 2010) (Bosboom JLW. 2004)

James Parkinson

Parálisis Agitante (Paralysis Agitans)

Movimiento tembloroso involuntario, con disminución de la fuerza muscular, en partes que no están activas e incluso cuando reposan; con tendencia a inclinar el tronco adelante y a cambiar de un ritmo de paseo al de carrera; los sentidos y la inteligencia están ilesos.

Descripción de cambios mentales:

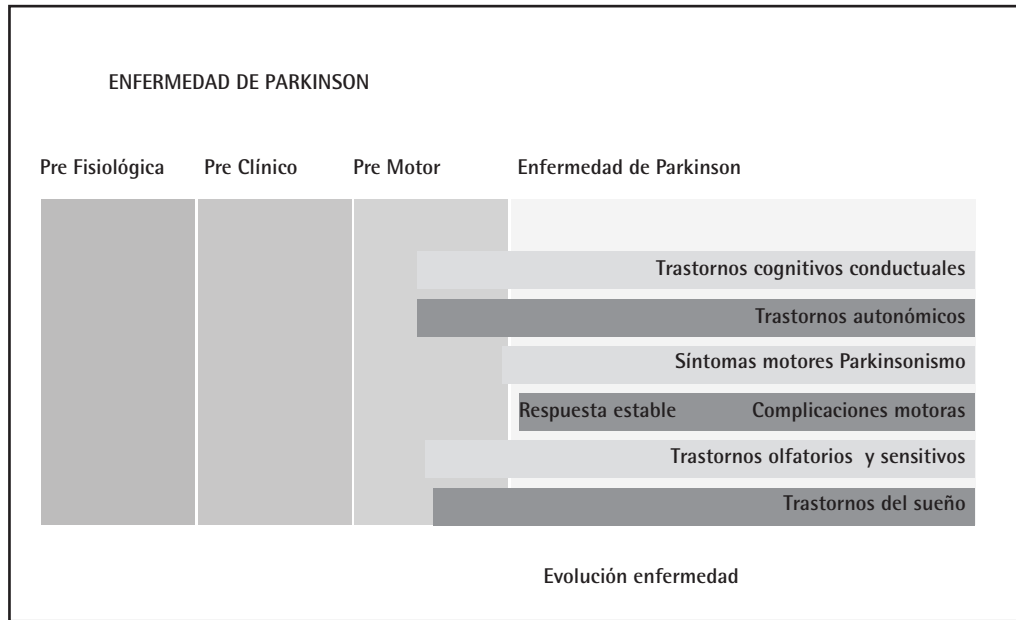
"Entre el pensamiento y la acción hay un considerable espacio de tiempo. El pensamiento puede llevarse a la acción luego de un gran esfuerzo" (Charcot 1872)

Charcot y Vulpian en 1891: "En un momento dado la mente se nubla y la memoria se pierde" (Goetz Ch, 2011)

Alteraciones motoras: Bradiquinesia, hipoquinesia, rigidez, temblor, falta de estabilidad postural.

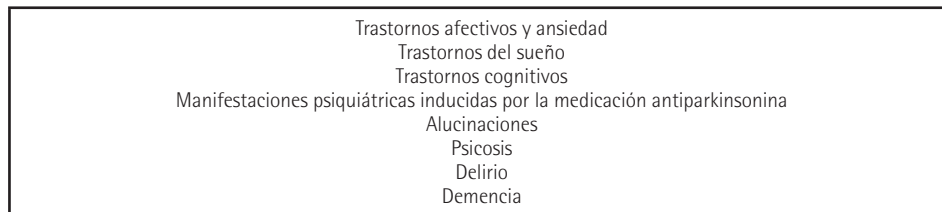
Alteraciones no motoras: Alteraciones cognitivas, depresión, ansiedad, psicosis descontrol de impulsos, suicidalidad. (Ffytche DH et al, 2017) (Bosboom JLW. 2004) (Figura 1)

Figura N°1
Síntomas motores y no motores forman parte de un continuo



Movement Disorders. Vol. 27, Nº 5, 608 2012

Figura N°2
Manifestaciones Neuropsiquiátricas en la enfermedad de Parkinson



(Chaná P. y cols Trastornos Neuropsiquiátricos en la enfermedad de Parkinson)

Epidemiología

E.P es la segunda enfermedad neurodegenerativa más común. Aproximadamente 1 a 2% de la población mayor de 65 años sufre EP. 3%-5% en aquellos mayores de 85 años. (Chaná P. y cols, 2013).

Frecuente presencia de condiciones cognitivas y neuropsiquiátricas. En más del 60 % de los pacientes están presentes síntomas tales como: Depresión, ansiedad, apatía, alucinaciones, dificultad para controlar impulsos. (Aarslanda D. et al, (2015) (Figura 2)

Síntomas psiquiátricos (S.P)

- Indicadores de calidad de vida de pacientes y sus cuidadores.
- Factor predictor para contratar cuidadores externos
- Estos síntomas son subestimados y subtratados: El diagnóstico precoz y tratamiento de estas complicaciones es de suma importancia

(Aarslanda D. et al, (2015) (Bosboom JLW. 2004)

Clasificación clínica manifestaciones psiquiátricas

Síntomas simples o alteraciones psiquiátricas leves: aquellos cuadros que presentan alucinaciones aisladas en que se conserva el alerta y orientación del paciente, cuadros confusionales aislados y transitorios, trastornos del control de los impulsos, hipersexualidad o parasomnias, siendo de presentación habitualmente vespertina.

Síntomas complejos o alteraciones psiquiátricas graves: se incluye cuadros de psicosis, estados confusionales crónicos, ideas delirantes en forma permanente, con alto contenido paranoide existiendo un gran riesgo de intentos suicidas. (Rodríguez-Violante, Mayela. 2011)

Clínica y Diagnóstico

S.P varían entre pacientes con E.P y durante el curso de la enfermedad. Sobreposición de los síntomas no motores y los motores dificulta el diagnóstico.

Deterioro cognitivo

1. Déficit de memoria.
El déficit de memoria especialmente tipo procedural y de trabajo siendo de aparición tardía
El screening con mini-mental test es poco sensible
2. Alteraciones de las funciones ejecutivas
3. Alteración de la fluencia verbal y del manejo visoespacial.
4. Fluctuaciones del estado cognitivo
5. Sensibilidad de Neurolépticos

Escalas

Neuropsychiatric Inventory-NPI, Non Motor Symptom Scale, Unified Parkinson's Disease Rating Scale. Sirven para screening, evaluar severidad de síntomas y cambio de síntomas en el tiempo.

Depresión: Frecuencia 20% a 40%. Prevalencia aumenta mientras más avanzada la enfermedad y en pacientes con demencia
Factores de riesgo: Sexo femenino, Historia personal y familiar de depresión, comienzo temprano de Parkinson, parkinsonismo atípico, comorbilidad psiquiátrica.

Fisiopatología: SP están asociados con desbalances en sistema catecolaminérgico y serotoninérgico asociado a aumento de niveles de dopamina, ligados al tratamiento.

Sistema límbico hiper e hipo dopaminérgico contribuye con impulsividad, depresión y apatía. Depresión en E.P puede estar relacionada con baja de adrenalina y dopamina en sistema límbico.

Elementos a considerar: Se ha observado que puede generar deterioro cognitivo. Puede sobre o sub diagnosticarse por sobreponerse con: Síntomas motores de la E.P, apatía y demencia. (Aarslanda D. et al, (2015)

Clasificación en Subgrupos

1. **Ansioso depresivo:** Más en mujeres, ansiedad generalizada, mayor discapacidad, mayor avance de enfermedad y comienzo más temprano
2. **Depresión Apática:** Mayor deterioro cognitivo
3. **Ansioso:** Perfil similar a Trastorno de Ansiedad Generalizada
4. **Psicológicamente sanos:** Grupo más prevalente, más en hombres, mayor edad de comienzo de E.P, menor duración de la E.P, menor cantidad de síntomas motores, menor discapacidad y medicación

Diagnóstico

Se recomienda uso de Escalas validadas en E.P:

- Depresión: MADRS (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale), HDS (Hamilton Rating Depression Scale S88% E85%), GDS (Geriatric Depression Scale S94%, E 81%)
- Estadios avanzados de E.P con demencia: Escala NPI (Neuropsychiatric Inventory Questionnaire)
- Screening de Depresión en pacientes con demencia: Escala de Cornell (S90%, E75%)
(Espinoza RT. Et al, 2017) (Figura 3)

1. Depresión

Tratamiento: No hay un claro consenso en el uso de antidepresivos en pacientes con E.P y Depresión (Tarsy D., May 2017)

Desipramina y Citalopram misma eficacia, Paroxetina y Venlafaxina mejoran depresión y no empeoran síntomas motores, Atomoxetina no fue beneficiosa, Amitriptilina fue efectiva, pero poco segura, Pramipexol fue efectivo

Recomendación: Iniciar con IRSS (principal precaución trastornos motores)

Evitar tricíclicos, dejándolos para segunda línea o cuando el síntoma predominante es temblor.

2. Ansiedad

Epidemiología: Prevalencia 40-50%, más prevalente en E.P que en población general Ansiedad y depresión son los más fuertes predictores de mala calidad de vida en E.P

Clínica: Presentación más común es TAG seguido de crisis de pánico y fobias. Asociada con aumento subjetivo de síntomas

Figura N°3
Screening de Depresión en pacientes con demencia

Test de Depresión de Cornell Alexopoulos et al, 1989				
Puntuaciones deben basarse en la presencia de síntomas durante la última semana				
A: Signos relacionados con el ánimo				
1. Ansiedad: expresión facial de ansiedad, rumiaciones y preocupaciones.	a	0	1	2
2. Tristeza, expresión triste, voz triste, llanto.	a	0	1	2
3. Anhedonia: Ausencia de reactividad frente a actividades placenteras	a	0	1	2
4. Irritabilidad: se exaspera con facilidad, pérdida de serenidad	a	0	1	2
B: Alteraciones conductuales:				
5. Agitación: inquietud motora, movimientos estereotipados de la mano.	a	0	1	2
6. Lentificación: movimientos lentos, discurso lento, reacciones lentas.	a	0	1	2
7. Quejas físicas múltiples: (puntuación o solo en síntomas GI)	a	0	1	2
8. Pérdida de intereses: disminución de actividades habituales (punto si el cambio ha ocurrido hace 1 mes)	a	0	1	2
C: Signos biológicos:				
9. Apetito disminuido: come menos de lo habitual.	a	0	1	2
10. Pérdida de peso (puntuación 2 si ha subido más de 2,5 kg. en 1 mes)	a	0	1	2
11. Disminución de energía: se fatiga fácilmente, dificultad para sostener actividades (asignar puntuación si el cambio ha ocurrido hace menos de 1 mes)	a	0	1	2
D: Variaciones del ciclo sueño - vigilia:				
12. Variación diaria de los síntomas del ánimo: es peor en las mañanas.	a	0	1	2
13. Dificultad para conciliar el sueño: se duerme más tarde que lo usual para el sujeto	a	0	1	2
14. Dormir intermitente	a	0	1	2
15. Despertar precoz (despertar antes de lo habitual para el sujeto)	a	0	1	2
E: Alteraciones ideacionales (pensamiento):				
16. Suicidio.	a	0	1	2
17. Autoestima pobre: sentimiento de culpa, fracaso, desvalorización.	a	0	1	2
18. Pesimismo: anticipar lo peor.	a	0	1	2
19. Ideas delirantes congruentes con el estado de ánimo: ideas de pobreza, enfermedad y pérdida.	a	0	1	2
TOTAL				
PUNTUACIÓN				
0: Ausencia				
1: Síntomas moderados o intermitentes				
2: Síntomas severos				
INTERPRETACIÓN: 8 o más puntos sugiere presencia de síntomas depresivos importantes. No permiten establecer diagnósticos.				

motores y problemas de la marcha, disquinesias, freezing y descenso en calidad de vida

3. Psicosis

Manifestaciones psiquiátricas inducidas por la medicación antiparkinsoniana. (Rodríguez-Constenla Iria, 2010) (Rodríguez-Violante M, 2015)

Epidemiología: Presente en 15-30% de los pacientes, si consideramos presentaciones leves llega al 60%, se puede presentar en cualquier estadio de la enfermedad, pero aumentan en frecuencia con avance de E.P

Contribuye a: Disminuir la calidad de vida, discapacidad y necesidad de cuidadores de enfermería, mortalidad

Estudio PRIAMO: a 2 años del comienzo de síntomas psicóticos > presencia de deterioro cognitivo

Clínica

- Ilusiones: Sensación de movimiento en la periferia y sensación de presencia extracampina, mayor que en población general
- Delirios de contenido autorreferente
- Síndrome de Capgras
- Alucinaciones: Auditivas y olfatorias.

Visuales más frecuentes: animales y personas. ER para alucinaciones visuales: Comienzo tardío de E.P, depresión, desorden de sueño REM, disminución de sentido olfatorio Alucinaciones visuales pueden presagiar deterioro cognitivo. A medida que avanza la enfermedad se pierde el enjuiciamiento. (Figura 4)

MDS-UPDRS: Movement Disorder Society United PD Rating Scale: mide el compromiso de la E.P a través de 4 ítems (experiencia motora y no motora, exploración motora y complicaciones motoras).

Mecanismos y factores de riesgo de Psicosis: Psicosis exógenas: delirium, Cambios en el sistema visual, Trastornos del sueño, Efectos de la medicación (Ffytche DH et al, 2017) (Figura 5)

Efectos de la medicación

De mayor a menor riesgo de síntomas del espectro psicótico (alucinaciones visuales) (Enfermedad de Parkinson, Guía GES, 2010)

- Anticolinérgicos
- Amantadina
- IMAO

- COMT Inhibidores
- Agonistas dopaminérgicos (pramipexol)
- Terapia de reemplazo (Levodopa)

Estudio PPMI: (Parkinson's Progression Markers Initiative)

Objetivo: Evaluar factores de riesgo de psicosis temprana en E.P. (clínicos y biomarcadores). Método: Estudio longitudinal prospectivo multicéntrico internacional (16 centros USA, 5 Europa). Cohorte de 423 pacientes. **Resultados:** 27% reportó síntomas psicóticos en alguna de las encuestas de los 4 años de seguimiento. (Ffytche DH et al. 2017)

Estudio PRIAMO

Objetivo: Evaluar la prevalencia de psicosis asociada a E.P. Método: Estudio longitudinal observacional de 2 años de duración en que participaron 55 centros italianos. Cohorte de 495 pacientes en estadio temprano de E.P **Resultado:** Prevalencia de psicosis a los 12 meses (5,4%) a los 24 meses (7,7%) (Morgante L. Et al, 2012) (Figura 6)

Tratamiento: 1ª línea: Quetiapina 12,5 a 100 mgrs/d. 2ª línea: Clozapina: 12,5 a 50 mgrs/d Primavanserina: Aprobada por FDA en 2016.

4. Trastorno de descontrol de impulsos

Clínica: Más frecuente en pacientes jóvenes y en los que reciben tratamiento de reemplazo. Apuestas y compras compulsivas, hipersexualización

FP: Asociado con hiperestimulación dopaminérgica

En pacientes en tratamiento con agonistas dopaminérgicos se ha observado la resolución de síntomas con discontinuación o reducción de la terapia

5. Comportamiento suicidal

Clínica: Ideación suicida; Gestos suicidas; Intentos suicidas, eventualmente asociado a depresión. Descontrol de impulsos es factor de riesgo.

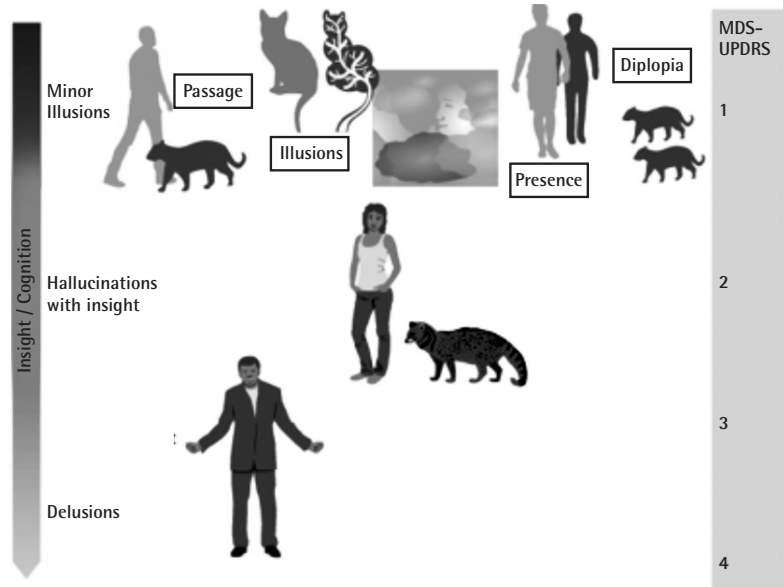
Asociado a cambios psicosociales: autovalencia y disminución de dopamina después de retiro de medicamentos

Conclusiones

Con el envejecimiento de la población, está aumentando la prevalencia de E.P y sus complicaciones. (Avello a, 2012)

Estas son comunes en la Enfermedad de Parkinson, constituyendo un indicador de calidad de vida y un factor predictor para contratar cuidadores externos. (Ministerio de Sanidad, 2014)

Figura N°4



(Fytche DH, 2017)

Figura N°5
Manejo de Psicosis en EP

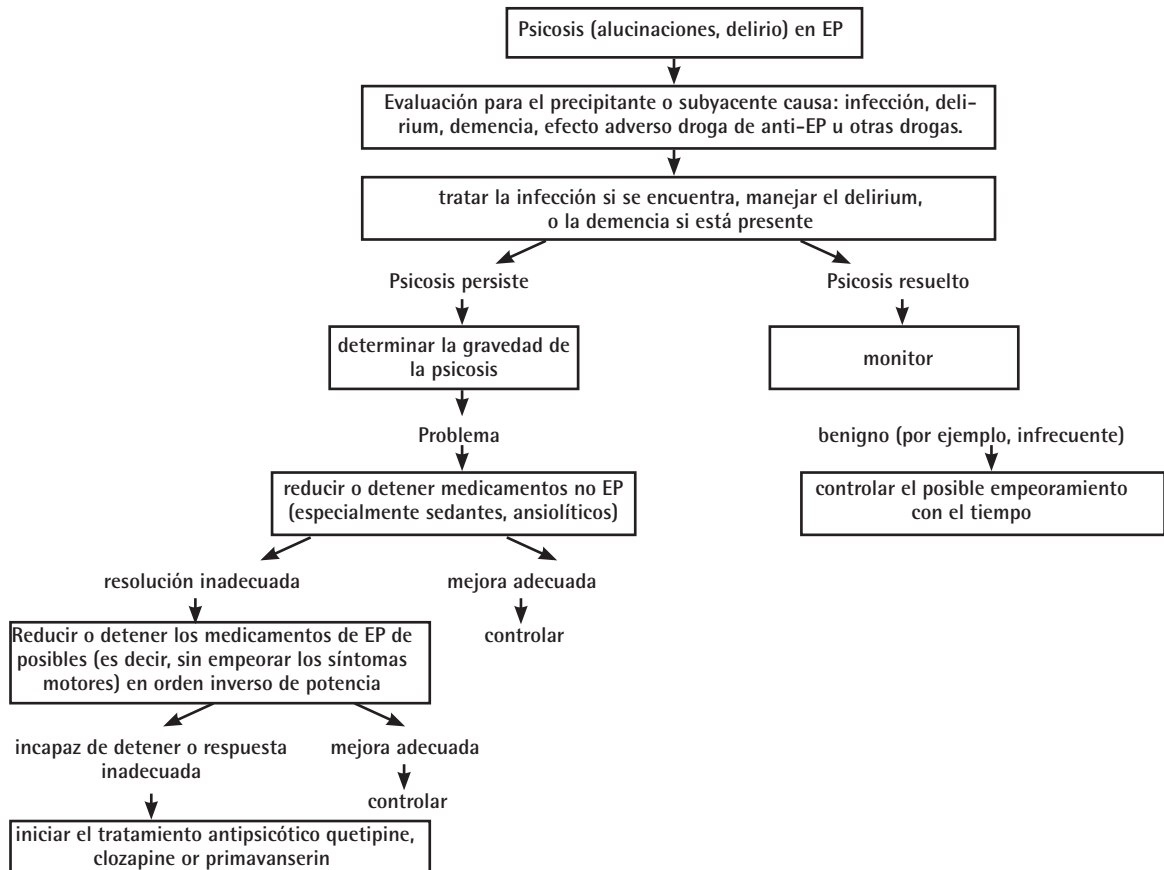


Figura N°6
Neurolépticos atípicos en trastornos neuropsiquiátricos EP

	% Respuesta	% deterioro parkinsonismo	Uso
Olanzapina	77	42	No recomendado
Risperidona	77	28	No recomendado
Quetiapina	85	13	Recomendado
Clozapina	81	-	Recomendado

Chana P. y cols. Trastornos neuropsiquiátricos en la enfermedad de Parkinson

Sin embargo, estos síntomas son subestimados y subtratados. Entre las causas se encuentra la sobreposición con síntomas clásicos de EP, ejemplo: abulia y depresión. (Aarslanda D. et al, (2015) (Ffytche DH et al. 2017)

Es fundamental que los médicos, y especialmente los neurólogos y psiquiatras, conozcamos las particularidades que las

enfermedades psiquiátricas presentan en los pacientes con EP, actuando con alta sospecha clínica, para diagnosticar y tratar precoz y adecuadamente. (Ministerio de Sanidad, 2014)

Agradecimiento: a todo el equipo del sector 4 del Instituto psiquiátrico José Horwitz Barak.

Bibliografía

1. Aarslanda D. et al, Neuropsychiatric Symptoms in Parkinson's Disease, Journal of Parkinson's Disease 5, 2015; 659-667
2. Avello A, Rodrigo et al. Consenso Nacional de Expertos: recomendaciones para el manejo del paciente con enfermedad de Parkinson. Rev. chil. neuro-psiquiatr. [online]. 2012, vol.50, n.4 [citado 2017-10-02], pp.255-264
3. Bosboom JLW., Corona T., Wolters E. CH., Psicosis en la Enfermedad de Parkinson, Arch neurocienc 2004; vol. 9(1):25-33.
4. Chaná P. y cols., Mortalidad por enfermedad de Parkinson en Chile, Rev Med Chile 2013; 141: 327-33
5. Chaná P. y cols Trastornos Neuropsiquiátricos en la enfermedad de Parkinson. En: cetram.org/files/em/ep_emc_TNP.ppt
6. Espinoza RT. Et al, Diagnosis and management of late-life unipolar depression, Uptodate 2017
7. Ffytche DH et al. Risk Factors for early psychosis in PD. Insights from the Parkinson's progression Markers Initiative, J Neurol Neurosurg Psychiatry 2017;88:325-331.
8. Fytche DH, Pereira JB, Ballard C, et al. Risk Factors for early psychosis in PD. Insights from the Parkinson's progression Markers Initiative J Neurol Neurosurg Psychiatry 2017;88:325-331.
9. Ffytche DH et al, The psychosis spectrum in Parkinson disease, Neurology, 2017, 1-15.
10. Enfermedad de Parkinson, Guía GES, 2010. En: www.bibliotecaminsal.cl/wp/wp-content/uploads/2016/04/GPC-Parkinson-2010.pdf
11. Goetz Ch, The History of Parkinson's Disease: Early Clinical Descriptions and Neurological Therapies. Cold Spring Harb Perspect Med. 2011 Sep; 1(1): a008862
12. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Enfermedad de Parkinson. 2014
13. Morgante L. Et al, Psychosis Associated to Parkinson's disease in the early stage: relevance of cognitive decline and depression. J Neurol NeuroSurg Psychiatry 2012; 83: 76-82
14. Pezoa Rodolfo. Manifestaciones psiquiátricas en la enfermedad de Parkinson: a propósito de un caso. Rev Latinoam Psiquiatría 2012;11(3):116-122
15. Rodríguez-Constenla Iria, Cabo-López Iria, Bellas-Lamas Paula, Cebrián Ernesto. Trastornos cognitivos y neuropsiquiátricos en la enfermedad de Parkinson. Rev Neurol 2010; 50 (Supl 2): S33-S39.
16. Rodríguez-Violante M, Velázquez-Osuna S, Cervantes-Arriaga A, Corona-Vázquez T, de la Fuente-Sandoval C. [Prevalence, associated factors and phenomenology of psychosis in patients with Parkinson's disease]. Gac Med Mex. 2015 Mar-Apr;151(2):169-75
17. Rodríguez-Violante, Mayela y CERVANTES-ARRIAGA, Amin. Detección y manejo de síntomas no motores en la enfermedad de Parkinson: impacto en su prevalencia. Rev. méd. Chile [online]. 2011, vol.139, n.8 [citado 2017-10-02], pp.1032-1038.
18. Tarsy D., Management of nonmotor symptoms in Parkinson disease. Uptodate. May 2017