

Latencia diagnóstica y percepción de síntomas prodrómicos en pacientes con enfermedad de Parkinson en Yucatán

Diagnostic latency and perception of prodromal symptoms in patients with Parkinson's disease in Yucatán

Luis Enrique Parra-Medina¹,  Roberto Leal-Ortega²,  Jorge Efraín Salazar-Ceballos³ 

DOI: 10.19136/hs.a22n2.5390

Artículo Original

• Fecha de recibido: 26 de octubre de 2022 • Fecha de aceptado: 22 de febrero de 2023 • Fecha de publicación: 28 de abril de 2023

Autor de correspondencia

Luis Enrique Parra Medina. Dirección postal: Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez. Avenida Insurgentes Sur No. 3877 Colonia La Fama, Alcaldía Tlalpan, CP. 14269, Ciudad de México. México.
Correo electrónico: leparramed@gmail.com

Resumen

Objetivo: Determinar la latencia diagnóstica en la enfermedad de Parkinson (EP), así como su relación con variables clínicas y demográficas. Determinar la percepción de síntomas no motores: disfunción olfatoria, trastorno conductual del sueño MOR, depresión y estreñimiento, previos al diagnóstico de EP.

Materiales y métodos: Estudio transversal realizado en Yucatán, México en sujetos con EP. Se analizó la asociación entre la latencia diagnóstica con variables clínicas y demográficas usando las pruebas estadísticas no paramétricas: U de Mann Whitney y Kruskal-Wallis.

Resultados: Se incluyeron un total de 60 sujetos con una edad promedio de 66.7 años. El tiempo promedio transcurrido desde el inicio del primer síntoma motor hasta el diagnóstico fue de 20.8 meses. El tener antecedentes familiares de EP se asoció significativamente ($p=0.031$) con una latencia diagnóstica más prolongada en comparación con aquellos pacientes que no refirieron familiares con EP. En cualquier momento antes del diagnóstico de EP: el 36.6% de los pacientes percibieron estreñimiento, 15% depresión, 13.3% trastorno conductual del sueño MOR y 11.6% disfunción olfatoria, 51.7% no refirió ninguno.

Conclusiones: La latencia diagnóstica promedio de un grupo de 60 pacientes con EP diagnosticados en Yucatán fue de 20.8 meses. La latencia diagnóstica no se asoció significativamente con el tipo de servicio médico de neurología que realizó en diagnóstico de EP (público o privado), ni con otras variables clínicas ni demográficas además del antecedente familiar de EP.

Palabras clave: Diagnóstico; Enfermedad de Parkinson; Manifestaciones Neurológicas.

Abstract

Objective: To determine the diagnostic latency in Parkinson's disease (PD), and its relationship with clinical and demographic variables. To determine the perception of non-motor symptoms: olfactory dysfunction, REM sleep behavior disorder, depression, and constipation, prior to the diagnosis of PD.

Materials and methods: Cross-sectional study conducted in Yucatan, Mexico in subjects with PD. The association between diagnostic latency with clinical and demographic variables was analyzed using the non-parametric statistical tests: Mann Whitney U and Kruskal-Wallis.

Results: A total of 60 subjects with a mean age of 66.7 years were included. The average time elapsed from the onset of the first symptom to diagnosis was 20.8 months. A family history of PD was significantly associated ($p=0.031$) with a longer diagnostic latency compared to those patients who did not have relatives with PD. Before the diagnosis of PD: 36.6% of the patients perceived constipation, 15% depression, 13.3% REM sleep behavior disorder and 11.6% olfactory dysfunction, 51.7% did not report any.

Conclusions: The mean diagnostic latency of a group of 60 patients with PD diagnosed in Yucatan was 20.8 months. Diagnostic latency was not significantly associated with the type of neurological medical service that performed the diagnosis (public or private), or with other clinical or demographic variables in addition to a family history of PD.

Keywords: Diagnosis; Parkinson's disease; Neurologic Manifestations.

¹ Médico Cirujano por la Universidad Autónoma de Yucatán. Residente de Neurología del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, Alcaldía Tlalpan, Ciudad de México, México.

² Médico Cirujano por la Universidad Autónoma de Yucatán. Especialista en Neurología de Adultos por la Universidad Nacional Autónoma de México. Subespecialista en Enfermedad de Parkinson y Trastornos de Movimiento por el Hospital Clínic de Barcelona. Instituto Mexicano del Seguro Social. Hospital Faro del Mayab, Mérida, Yucatán, México.

³ Médico Cirujano por la Universidad Autónoma de Yucatán. Especialista en Neurología de Adultos por la Universidad Nacional Autónoma de México. Hospital Regional del ISSSTE "Elvia Carrillo Puerto", Mérida, Yucatán, México.



Introducción

Se calcula que existen en el mundo aproximadamente 6.2 millones de personas con enfermedad de Parkinson (EP) y se estima que para el 2040 la prevalencia aumentará hasta 14.2 millones a nivel mundial. Debido a su crecimiento exponencial aún antes de la pandemia de COVID-19 algunos autores han considerado declarar a la EP una pandemia no infecciosa¹. Aunque existen diversas hipótesis, la evidencia actual no avala un aumento del riesgo de desarrollar EP en quienes han padecido infección por SARS-CoV-2^{2,3}.

La enfermedad de Parkinson (EP) se caracteriza por síntomas motores y no motores^{4,5}. Los síntomas motores representan la base del diagnóstico clínico de la EP, siendo necesaria la presencia de bradicinesia y al menos uno de los siguientes síntomas: rigidez muscular, temblor en reposo (4 a 6 Hz) e inestabilidad postural, cuyo origen no sea visual, vestibular, cerebeloso o propioceptivo; estos cuatro síntomas son llamados síntomas cardinales y son los criterios diagnósticos de la enfermedad⁶. Si bien en su ensayo James Parkinson describió la enfermedad como un trastorno de síntomas motores, en las últimas décadas se han identificado también manifestaciones no motoras, como: la disfunción olfatoria, el trastorno conductual del sueño de Movimientos Oculares Rápidos (MOR), la depresión y el estreñimiento^{7,8}. Son estos cuatro síntomas los que se han asociado con un mayor riesgo de desarrollar la EP y pueden presentarse: ya establecida la EP, unos años antes del diagnóstico de EP o incluso una o dos décadas antes del inicio de los síntomas motores, por lo que son considerados síntomas prodrómicos^{9,10,11}. Las personas con más de uno de estos síntomas tienen una mayor probabilidad de desarrollar la EP⁹. En algunos estudios dichos síntomas no motores pueden considerarse equivocadamente como factores de riesgo, cuando en realidad son manifestaciones tempranas del proceso neurodegenerativo de la EP¹².

A pesar de los más de doscientos años de su primera descripción y de su conocimiento universal, el diagnóstico de la enfermedad sigue ocurriendo en forma tardía, por lo que suele estar subdiagnosticada^{13,14}. Se considera que un diagnóstico temprano y preciso de la EP es el primer paso para un manejo óptimo del paciente, de esta forma puede recibir un tratamiento oportuno y no verse severamente impedido en la realización de sus actividades¹³.

Latencia diagnóstica es el período de tiempo desde la detección del primer síntoma motor por parte del paciente, hasta el momento de la confirmación diagnóstica por un neurólogo^{13,14,15,16,17}. Algunos autores han denominado a la latencia diagnóstica como “retraso diagnóstico”, lo cual podría no ser el término más adecuado puesto que algunos pacientes podrían tener inicialmente un único síntoma

motor, lo cual impide hacer el diagnóstico de la enfermedad de acuerdo a los criterios diagnósticos de la enfermedad¹⁷.

Los factores asociados a una latencia diagnóstica más o menos prolongada en distintos estudios se conocen como factores determinantes¹⁷. Los factores determinantes asociados con una latencia diagnóstica más extensa en la EP reportados en la literatura hasta el momento son: presentar como síntoma motor inicial: trastorno de la marcha, rigidez o bradicinesia; el sexo masculino, presentar un mayor número de síntomas no motores prodrómicos, un inicio de síntomas motores antes de los 40 años, antecedente de tener un familiar de primer grado con EP, consultas médicas iniciales con médicos no especialistas en neurología y una mayor severidad de manifestaciones motoras¹⁷. Se han estudiado otros factores clínicos y demográficos que podrían estar asociados con la latencia diagnóstica como: la escolaridad, el tabaquismo, lateralidad predominante afectada, lugar de residencia rural o urbano, etc.^{14,15,16}. Otros factores como el tipo de servicio médico neurológico público o privado que hizo el diagnóstico, nunca han sido estudiados.

El presente estudio tiene como objetivos: 1) Determinar la latencia diagnóstica de la EP y compararla de acuerdo con factores clínicos y demográficos. 2) Determinar la frecuencia de la percepción de inicio de los síntomas no motores prodrómicos: disfunción olfatoria, trastorno conductual del sueño MOR, depresión y estreñimiento.

Materiales y métodos

Se trata de un estudio transversal, retrospectivo, en una muestra no aleatoria, realizado entre septiembre de 2018 a octubre de 2019 con pacientes diagnosticados con EP en Yucatán, México; pertenecientes al grupo de apoyo Unidos en Movimiento con Parkinson (UMPAC) con sede en Yucatán, así como pacientes de la consulta externa de neurología que aceptaran una entrevista. El estudio fue sometido y aprobado por un revisor científico, así como un sínodo como parte del examen profesional del autor principal. Fueron incluidos pacientes diagnosticados con EP idiopática, diagnosticados por un médico especialista en neurología en Yucatán, México. Fueron excluidos del estudio pacientes con otros trastornos de movimiento. Se trató de una muestra no probabilística por conveniencia conformada por 60 pacientes, quienes cumplieron los criterios de inclusión durante el tiempo que duró el estudio.

Las variables de interés para el presente estudio fueron: sexo, edad, edad de inicio de los síntomas motores, edad de diagnóstico de EP, los meses transcurridos desde la aparición del primer síntoma motor hasta que le fue diagnosticada la EP por un médico neurólogo (latencia diagnóstica), el tipo de síntoma motor inicial: temblor, rigidez-bradicinesia

(agrupados así siguiendo la metodología de Cervantes Arriaga), o inestabilidad postural; servicio médico de neurología donde se realizó el diagnóstico (público o privado), edad de inicio de síntomas prodrómicos no motores, tener antecedentes familiares con EP, número de síntomas prodrómicos, etc. A cada participante que aceptara participar en el estudio se le aplicó una encuesta para conocer dichas variables. Fueron utilizados en este estudio los ítems del cuestionario de síntomas no motores validado en español (NMS Quest) referentes a disfunción olfatoria, depresión y estreñimiento, para definir operacionalmente dichas variables, la encuesta también incluyó una pregunta de cribado sobre trastorno conductual del sueño MOR de alta sensibilidad y especificidad descrita por Postuma *et al.*^{18,19}. Los pacientes que respondieron afirmativamente a la presencia de alguno de los síntomas no motores se les preguntó a partir de qué edad recuerdan que presentaron dicho síntoma, siguiendo la misma metodología utilizada en el estudio Gaenslen *et al.*¹⁰.

Para obtener la variable del síntoma motor inicial a los pacientes se les enseñó una lista de los síntomas motores cardinales explicándoles en qué consistía cada uno de ellos para que señalaran cuál fue el primer síntoma que presentó, se les preguntó la edad de inicio del síntoma motor, así como los meses que transcurrieron desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico de EP por un médico neurólogo.

Para analizar si la distribución de los datos era normal o no, se utilizó la prueba de Shapiro-Wilk. Se analizó la asociación entre la duración de la latencia diagnóstica y diversas variables clínicas y demográficas usando las pruebas estadísticas U de Mann Whitney, Kruskal-Wallis o sus equivalentes paramétricos.

Resultados

Se incluyeron un total de 60 sujetos con EP con una edad promedio de 66.7 ± 8.2 años de los cuales 22 fueron mujeres (36.6%) con una edad promedio de 65.9 ± 6.6 y 38 hombres (63.3%) con una edad promedio de 67.2 ± 9.1 . El tiempo promedio transcurrido desde el inicio del primer síntoma motor hasta el diagnóstico (latencia diagnóstica) fue de 20.8 ± 25.7 meses. La edad promedio de inicio de los síntomas motores fue de 57.6 ± 10.7 y la edad de diagnóstico media de 59.6 ± 10.4 años. Los resultados anteriores se expresan mediante medias y desviaciones estándar. Del total de la muestra la edad de inicio de síntomas motores más común fue de pacientes ≥ 51 años de edad. En la tabla 1 se presentan el número y proporción de diversas características clínicas del grupo de pacientes, expresadas mediante frecuencias absolutas y porcentajes.

Tabla 1. Número y proporción de diversas características clínicas en pacientes con EP (n=60).

Variable	Categoría	n (%)
Edad de inicio de síntomas motores	≤ 50 años	16 (26.6)
	≥ 51 años	44 (73.3)
Síntoma motor inicial	Temblor	25 (41.6)
	Rigidez/Bradicinesia	32 (53.3)
	Inestabilidad postural	3 (5)
Síntomas prodrómicos no motores	Ninguno	31 (51.7)
	Estreñimiento	22 (36.6)
	Trastorno conductual del sueño de Movimientos Oculares Rápidos	8 (13.3)
	Depresión	9 (15)
	Disfunción olfatoria	7 (11.6)
Número de síntomas prodrómicos no motores	0	31 (51.7)
	1	16 (26.6)
	2	9 (15)
	3	4 (6.6)
Servicio médico donde se diagnosticó	Público	31 (51.6)
	Privado	29 (48.3)

Fuente: Elaboración propia

La latencia diagnóstica difiere significativamente entre los grupos comparados al ser mayor en el grupo con parientes con EP que en el grupo complementario, de pacientes que no refirieron antecedentes familiares de EP, tabla 2. Con respecto al servicio médico que realizó el diagnóstico de EP, 31 pacientes (51.6%) fueron diagnosticados en servicios de neurología públicos y 29(48.3%) fueron diagnosticados en servicios privados. La latencia diagnóstica no se asoció significativamente con ningún tipo de servicio médico de neurología ($p=0.399$).

Con respecto a la percepción de síntomas no motores prodrómicos: depresión, trastorno conductual del sueño MOR, disfunción olfatoria y estreñimiento en la tabla 1 se presentan el número y proporción de dichos síntomas en cualquier momento antes del diagnóstico de EP. El 48.3% (n=29) de los pacientes indicaron haber presentado uno o más de dichos síntomas no motores antes del diagnóstico de EP. Por otro lado, 10 o más años antes del diagnóstico de EP, el 25% (n=15) de los pacientes indicaron ya haber

presentado estreñimiento, 8.3% (n=5) depresión, 5% (n=3) trastorno conductual del sueño MOR y 5% (n=3) disfunción olfatoria.

Tabla 2. Latencia diagnóstica en meses de acuerdo con diversas variables demográficas y clínicas

Variable	n	Categoría	Latencia diagnóstica en meses (mediana, *RIQ)	p
Género	22	Femenino	12,(24-6)	0.577†
	38	Masculino	12,(24-2.75)	
Edad de inicio de síntomas motores	16	≤ 50 años	12,(24-3.75)	0.857†
	44	≥ 51 años	12,(24-6)	
Síntoma motor inicial	25	Temblor	18,(24-6)	0.187*
	32	Rigidez/Bradícinia	12,(24-3)	
	3	Inestabilidad postural	48,(48-2)	
Síntoma prodrómico no motor inicial	31	Ninguno	12,(24-6)	0.369*
	10	Estreñimiento	15,(24-5.25)	
	3	Trastorno conductual del sueño de Movimientos Oculares rápidos	36,(36-24)	
	11	Depresión	6,(24-3)	
	5	Disfunción olfatoria	15,(24-6)	
Número de síntomas prodrómicos	31	0	12,(24-6)	0.966*
	16	1	18,(24-6)	
	9	2	6,(30-4.5)	
	4	3	19.5,(24-3.75)	
Servicio médico donde se diagnosticó	31	Público	12,(24-6)	0.399†
	29	Privado	11,(30-2)	
Antecedentes familiares de EP	14	Parientes con Parkinson	24,(54-6)	0.031†
	46	Parientes sin Parkinson	12,(24-3)	

Nota: Simbología usada *Rangointercuartil * Prueba Kruskal-Wallis †Prueba U de Mann Whitney

Fuente: Elaboración propia

Discusión

En el presente estudio se encontró una latencia diagnóstica con la media de 20.8 ± 25.7 meses, cifra que es 8.7 meses menor al promedio reportado en nuestro país con una muestra considerablemente mayor de pacientes (1,062) que acudieron a tres distintos hospitales de concentración¹⁶.

Otro estudio realizado en Latinoamérica, pero esta vez en Chile reportó una latencia diagnóstica media de 19.1 meses, analizando una muestra de 200 pacientes con EP¹⁴. Un reciente estudio realizado en China con 131 pacientes reportó una latencia diagnóstica promedio de 15 meses¹⁵. Un estudio más realizado en Inglaterra con 239 pacientes reporta una latencia diagnóstica media de 12 meses¹³. La latencia diagnóstica promedio reportada en nuestro estudio podría orientar futuras investigaciones en poblaciones similares, como se puede ver existe una variabilidad en la latencia promedio en distintos países, probablemente influenciada por la metodología empleada, el tipo de muestra y los determinantes sociales de salud. Al no ser nuestra muestra una muestra aleatoria se debe considerar también la influencia del sesgo de selección.

Al igual que un estudio previo realizado en México sobre latencia diagnóstica en la EP, encontramos que tener un antecedente familiar de EP se asoció con una latencia diagnóstica más prolongada, comparado con aquellos pacientes que no refirieron familiares con Parkinson¹⁶. Como se ha propuesto se esperaría que personas con antecedentes familiares de EP acudan de forma más temprana al neurólogo, sin embargo no fue así y esto podría explicarse por cuestiones culturales o por la falta de tratamientos capaces de modificar el curso de la enfermedad¹⁶. También se podría hipotetizar que los efectos adversos de la medicación a largo plazo, como son el caso de las discinesias podrían desmotivar a los pacientes a acudir a un servicio de neurología para ser diagnosticados de forma temprana.

Un estudio descriptivo realizado con 115 pacientes alemanes evaluó manifestaciones no motoras previas al diagnóstico de EP, encontrando que el síntoma no motor prodrómico más frecuente fue la disfunción olfatoria (28.7%), seguida de depresión (13%), trastorno conductual del sueño MOR (8.7%) y estreñimiento (7.8%)²⁰. Las frecuencias de los síntomas en dicho estudio contrastan totalmente con el nuestro, lo cual se puede deber al sesgo de memoria inherente en esta clase de investigaciones así como a diferencias metodológicas. El sesgo de memoria ocurre cuando los participantes de un estudio de investigación o ensayo clínico no recuerdan con exactitud un evento pasado, o se olvidan de detalles cuando los notifican. Lo ideal al estudiar la frecuencia de manifestaciones no motoras en la EP sería comparar la prevalencia de esta sintomatología con la población general de adultos de la misma edad y sexo, por lo que para estudios futuros se propone un diseño de casos y controles.

En nuestros resultados encontramos que incluso 10 años o más antes del diagnóstico de EP el síntoma no motor más frecuente fue el estreñimiento seguido por la depresión. Un estudio de casos y controles en Reino Unido reportó que el estreñimiento fue el síntoma no motor más frecuente 10 años

antes del diagnóstico de EP y que la incidencia fue incluso mayor en personas que desarrollaron EP, comparado con controles que no presentaron la enfermedad²¹. Se ha dicho que las manifestaciones no motoras de la fase prodrómica de la EP pueden ayudar a mejorar la comprensión de la etiología de la EP ya que este lapso permitiría estudiar su desarrollo en su etapa temprana, lo que eventualmente podría conducir a su prevención o retraso de su inicio¹². Sin embargo, en el presente estudio no todos los pacientes (51.6%) refieren haber manifestado estos síntomas antes del diagnóstico de EP o por lo menos no los percibieron, existen muchos otros síntomas no motores pero los mayormente asociados con un futuro desarrollo de EP son los cuatro considerados en el presente estudio^{10,11}.

Aunque no todos los pacientes presentan síntomas no motores prodrómicos, el conocimiento de las manifestaciones podría servir a los médicos del primer nivel de atención como una herramienta sugerente de diagnóstico de EP, particularmente si además de estos síntomas no motores se manifiestan también uno o varios de los síntomas motores de la EP^{14,22}. En nuestro estudio 15% de los pacientes percibieron dos síntomas no motores prodrómicos antes del diagnóstico de EP y 6.7% refirieron hasta tres. Interrogar este tipo de manifestaciones no motoras (depresión, disfunción olfatoria, trastorno conductual del sueño MOR y estreñimiento) podría otorgar mayor solidez clínica al médico de primer nivel para referir a un paciente un servicio de neurología y disminuir el tiempo de latencia diagnóstica. Las limitaciones del estudio son la falta de aleatoriedad al tratarse de una muestra no probabilística y que la posible asociación entre los antecedentes familiares de EP con la latencia diagnóstica podría estar influenciada por otras variables conocidas como confusores, por lo que en estudios futuros se sugiere un diseño de casos y controles para poder realizar un análisis multivariado.

Conclusión

Los resultados de este estudio sugieren que la latencia diagnóstica promedio de un grupo de pacientes con EP diagnosticados en Yucatán, fue superior a la descrita en países considerados desarrollados, como Inglaterra. El tener un antecedente familiar de EP se relacionó con una latencia diagnóstica más prolongada. La latencia diagnóstica no se asoció significativamente con el tipo de servicio médico de neurología que se realizó en diagnóstico de EP (público o privado), ni con otras variables clínicas ni demográficas. Aunque que no todos los pacientes refieren presentar síntomas no motores prodrómicos, el conocimiento de estos podría servir como una herramienta de diagnóstico cuando además de ellos se presentan uno o más síntomas motores. Desafortunadamente los resultados provienen de un muestreo

no probabilístico en el que la inferencia podría estar afectada, por lo que en futuras investigaciones se sugiere un muestreo aleatorio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Contribución de los autores

Conceptualización y diseño, L.E.PM.; Metodología, L.E.PM.; Adquisición de datos y Software, R.L.O., J.E.S.C.; Análisis e interpretación de datos, L.E.PM., R.L.O., J.E.S.C.; Investigador Principal, L.E.PM., Investigación, L.E.PM., R.L.O., J.E.S.C., Redacción del manuscrito— Preparación del borrador original, L.E.PM., R.L.O., J.E.S.C.; Redacción revisión y edición del manuscrito, L.E.PM., Visualización, L.E.PM., R.L.O., J.E.S.C.; Supervisión, R.L.O., J.E.S.C.; Adquisición de fondos, L.E.PM.

Agradecimientos

Agradecemos al grupo Unidos en Movimiento con Parkinson (UMPAC) con sede en el estado de Yucatán, México por las facilidades prestadas para la realización de este estudio.

Referencias

1. Dorsey ER, Bloem BR. The Parkinson pandemic - A call to action. *JAMA Neurol.* 2018 75(1):9-10. DOI: 10.1001/jamaneurol.2017.3299
2. Conte C. Possible Link between SARS-CoV-2 Infection and Parkinson's Disease: The Role of Toll-Like Receptor 4. *Int J Mol Sci.* 2021;22(13):7135. DOI:10.3390/ijms22137135
3. Brundin P, Nath A, Beckham JD. Is COVID-19 a Perfect Storm for Parkinson's Disease? *Trends Neurosci.* 2020;43(12):931-33. DOI: 10.1016/j.tins.2020.10.009
4. Postuma RB, Gagnon JF, Montplaisir J. Clinical prediction of Parkinson's disease: planning for the age of neuroprotection. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010; 81:1008-13. DOI: 10.1136/jnnp.2009.174748
5. Munhoz RP, Moro A, Silveira-Moriyama L, Teive HA. Non-motor signs in Parkinson's disease: a review. *Arq Neuropsiquiatr.* 2015; 73:454-62. DOI.org/10.1590/0004-282X20150029
6. Bhidayasiri R, Brenden N. 10 commonly asked questions about Parkinson disease. *Neurologist.* 2011; 17:57-62. DOI: 10.1097/NRL.0b013e3181e5c6

7. González Maldonado R, Morata Pérez JM y Luque Durán JD: Un ensayo sobre la parálisis agitante, Edición bilingüe: An essay on the shaking palsy (James Parkinson, 1817). Rafael González Maldonado (Editor), Madrid. 2013; pp.20-21.
8. Cronin Golomb A. Emergence of nonmotor symptoms as the focus of research and treatment of Parkinsons disease: Introduction to the special section on nonmotor dysfunctions in Parkinsons disease. *Behav Neurosci.* 2013; 127:135-8. DOI: 10.1037/a0032142.
9. Chen H. The changing landscape of parkinson epidemiologic research. *J Parkinsons Dis.* 2018; 8:1-12. DOI: 10.3233/JPD-171238
10. Gaenslen A, Swid I, Liepelt-Scarfone I, Godau J, Berg D. The patients' perception of prodromal symptoms before the initial diagnosis of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2011; 26:653-8. DOI: 10.1002/mds.23499
11. Mantri S, Morley JF, Siderowf AD. The importance of preclinical diagnostics in Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2018; S1353-8020:1-29. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2018.09.011
12. Parra-Medina LE, Álvarez-Cervera FJ, Góngora-Alfaro JL. Potenciales fuentes de sesgo en los estudios de factores de riesgo y protección asociados a la Enfermedad de Parkinson. *Archivos de Neurociencias.* 2020; 25 (2): 6-18. <https://doi.org/10.31157/an.v25i2.232>.
13. Breen DP, Evans JR, Farrell K, Brayne C, Barker RA. Determinants of delayed diagnosis in Parkinson's disease. *J Neurol.* 2013; 260:1978-81. DOI: 10.1007/s00415-013-6905-3
14. Lay-Son L, Eloiza C, Trujillo-Godoy O. Delay in the diagnosis of Parkinson's disease in a Chilean public hospital. *Rev Med Chil.* 2015; 143:870-3. DOI:10.4067/S0034-98872015000700007
15. Wan Y, Zhu Y, Luo Y, Han X, Li Y, Gan J, et al. Determinants of diagnostic latency in Chinese people with Parkinson's disease. *BMC Neurol.* 2019; 19:120. DOI: 10.1186/s12883-019-1323-5
16. Cervantes-Arriaga A, Rodríguez-Violante M, Camacho-Ordóñez A, González-Latapi P, López-Ruiz M, Estrada-Bellmann I. Tiempo desde el inicio de los síntomas motores hasta el diagnóstico de enfermedad de Parkinson (EP) en México. *Gac Med Mex.* 2014; 150(Suppl: 2):242-7.
17. Parra-Medina LE, Arankowsky-Sandoval G, Salazar-Ceballos JE, Góngora-Alfaro JL. Latencia diagnóstica en la enfermedad de Parkinson y su relación con los síntomas prodrómicos motores y no motores. *Eneurobiología.* 2019; 10(25):211019. Disponible en: <https://www.uv.mx/eneurobiologia/vols/2019/25/Parra-Medina/HTML.html>
18. Palacios E, Silva MA, Vergara JP, Perdomo CJ, Patiño HM. Síntomas no motores en la enfermedad de Parkinson ¿relación con la lateralidad al inicio de la enfermedad? *Acta Neurol Colomb.* 2015; 31(3): 261-6. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-87482015000300006&lng=en&nrm=iso
19. Postuma RB, Arnulf I, Hogl B, Iranzo A, Miyamoto T, Dauvilliers Y, et al. A Single-Question Screen for REM Sleep Behavior Disorder: A Multicenter Validation Study. *Mov Disord.* 2012; 27(7):913-6. DOI: 10.1002/mds.25037
20. Walter U, Kleinschmidt S, Rimmele F, Wunderlich C, Gemende I, Benecke R, Busse K. Potential impact of self-perceived prodromal symptoms on the early diagnosis of Parkinson's disease. *J Neurol.* 2013; 260:3077-85. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70287-X
21. Schrag A, Horsfall L, Walters K, Noyce A, Petersen I. Prediagnostic presentations of Parkinson's disease in primary care: a case-control study. *Lancet Neurol.* 2015; 14:57-64. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70287-X
22. Berg D, Postuma RB, Adler CH, Bloem BR, Chan P, Dubois B, et al. MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015; 30:1600-11. DOI: 10.1002/mds.26431