



## Artículo de Revisión

### Latencia diagnóstica en la enfermedad de Parkinson y su relación con los síntomas prodrómicos motores y no motores

Diagnostic latency in Parkinson's disease and its relationship with motor and non-motor prodromal symptoms

Parra-Medina Luis Enrique<sup>1</sup>, Arankowsky-Sandoval Gloria<sup>1</sup>, Salazar-Ceballos Jorge Efraín<sup>2</sup>, Góngora-Alfaro José Luis<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Neurociencias, Centro de Investigaciones Regionales "Dr. Hideyo Noguchi", Universidad Autónoma de Yucatán, Mérida, Yucatán, México. <sup>2</sup>Hospital Regional del ISSSTE "Elvia Carrillo Puerto", Mérida, Yucatán, México.

Recibido: 23 de septiembre de 2019

Aceptado: 21 de octubre de 2019

Puedes encontrar este artículo en: [www.uv.mx/eneurobiologia/vols/2019/25/25.html](http://www.uv.mx/eneurobiologia/vols/2019/25/25.html)

#### Resumen

El diagnóstico de la enfermedad de Parkinson (EP) se basa en la presencia obligatoria de bradicinesia y al menos uno de los siguientes síntomas: rigidez muscular, temblor en reposo, o inestabilidad postural. Se ha estimado que la duración promedio de la fase prodrómica de la EP es de 10 años antes de su diagnóstico. En la fase prodrómica pueden presentarse algunos trastornos motores leves, imposibilitando integrar el diagnóstico en ausencia de otros síntomas. La latencia diagnóstica de la EP es el tiempo transcurrido entre la aparición del primer síntoma motor hasta el diagnóstico realizado por un neurólogo. Latencias diagnósticas prolongadas se han asociado significativamente con: iniciar la sintomatología motora con rigidez, trastorno de la marcha o bradicinesia, sufrir un mayor número de síntomas prodrómicos no motores, sexo masculino, aparición temprana de síntomas motores (<40 años), tener un familiar de primer grado con EP y consultas médicas iniciales con médicos no neurólogos. Durante la fase prodrómica muchos pacientes también pueden padecer uno o varios de los siguientes síntomas no motores: disfunción olfatoria, trastorno conductual del sueño MOR, depresión, estreñimiento, hipotensión ortostática, somnolencia diurna y disfunción urinaria o eréctil, entre los cuales los cuatro primeros se han asociado con un mayor riesgo de desarrollar la EP, especialmente si se padece más de uno. Sin embargo, no todos los pacientes con EP reportan haber experimentado alguno de los síntomas no motores antes del diagnóstico. Estudios futuros permitirán determinar si los síntomas no motores podrían usarse para acortar la latencia diagnóstica de la EP.

**Palabras clave:** Latencia diagnóstica, Enfermedad de Parkinson, Factores determinantes, Fase prodrómica, Síntomas prodrómicos motores y no motores, Retraso en el diagnóstico.

#### Abstract

The diagnosis of Parkinson's disease (PD) relies on the mandatory presence of bradykinesia and at least one of the following symptoms: muscle stiffness, tremor at rest or postural instability. It has been estimated that the average duration of the prodromal phase of PD is 10 years before its diagnosis. In the prodromal phase, some mild motor disorders may be present, making it impossible to integrate the diagnosis in the absence of other symptoms. The diagnostic latency of PD is the time elapsed between the appearance of the first motor symptom until the diagnosis made by a neurologist. Prolonged diagnostic latencies have been significantly associated with the following factors: starting motor symptoms with stiffness, gait disorder or bradykinesia, suffer a greater number of non-motor prodromal symptoms, male sex, early onset of motor symptoms (<40 years), having a first-degree relative with PD, and initial medical consultations with non-neurologist physicians. During the prodromal phase, many patients may also suffer from one or more of the following non-motor symptoms: olfactory dysfunction, rapid eye movement sleep behavior disorder, depression, constipation, orthostatic hypotension, daytime sleepiness, urinary dysfunction, and erectile dysfunction, among which the first four have been linked with an increased risk of developing PD, especially if more than one is suffered. However, not all patients with PD report experiencing any of the non-motor symptoms before their diagnosis. Future studies will determine whether non-motor symptoms could be used to shorten the diagnostic latency of PD.

**Keywords:** Diagnostic latency, Parkinson's disease, Determining factors, Prodromal phase, Prodromal motor and non-motor symptoms, Delay in the diagnosis.

\*Correspondencia en: Centro de Investigaciones Regionales "Dr. Hideyo Noguchi", Universidad Autónoma de Yucatán Avenida Itzáes, No. 490. E-mail: [jlgoncoralf@gmail.com](mailto:jlgoncoralf@gmail.com)

Este es un artículo de libre acceso distribuido bajo los términos de la licencia de Creative Commons, (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>), que permite el uso no comercial, distribución y reproducción en algún medio, siempre que la obra original sea debidamente citada.



## 1. Introducción

Se calcula que existen en el mundo aproximadamente 6.2 millones de personas con enfermedad de Parkinson (EP), la cual es la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente, sólo superada por la enfermedad de Alzheimer. Se estima que para el 2040 existirán en el mundo 14.2 millones de personas con EP y debido a su crecimiento exponencial algunos autores han considerado declararla una pandemia no infecciosa.<sup>1</sup> Actualmente se reconoce que la EP es un trastorno neurodegenerativo de origen multifactorial, que resulta de una compleja interacción entre las características genéticas de los individuos, las patologías degenerativas crónicas que padecen, diversos hábitos y múltiples factores ambientales, los cuales pueden aumentar o reducir el riesgo de padecer esta enfermedad.<sup>2,4</sup>

## 2. Etiopatogenia de la EP

El hallazgo patológico más constante en la EP es la muerte de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra pars compacta (SNpc) del mesencéfalo, muchas de las cuales contienen inclusiones citoplásmicas llamadas cuerpos de Lewy, cuyo componente principal es la proteína  $\alpha$ -sinucleína.<sup>5</sup> Se ha propuesto que la EP comienza por la formación de agregados insolubles de  $\alpha$ -sinucleína en células del epitelio intestinal y que va migrando a través del nervio vago y el tallo cerebral en un patrón caudal a rostral, alcanzando de esta manera a las neuronas pigmentadas de la SNpc.<sup>6</sup>

## 3. Cuadro clínico y diagnóstico

Los síntomas motores representan la base del diagnóstico clínico de la EP, siendo obligatoria la presencia de bradicinesia y al menos uno de los siguientes síntomas: rigidez muscular, temblor en reposo (4 a 6 Hz) o inestabilidad postural, cuyo origen no sea visual, vestibular, cerebeloso o propioceptivo,<sup>7</sup> sin embargo, la EP también presenta una gran variedad de síntomas no motores que pueden clasificarse en trastornos sensoriales, del dormir, alteraciones vegetativas (sialorrea,

estreñimiento, disfunción urinaria) y trastornos neuropsiquiátricos, como la depresión mayor.<sup>8,9</sup> Los trastornos motores de la EP son el resultado de la pérdida progresiva de la inervación dopaminérgica del cuerpo estriado (núcleos caudado y putamen) como consecuencia de la muerte de las neuronas dopaminérgicas de la SNpc.<sup>4,10</sup> Se estima que el primer síntoma motor de la EP se manifiesta hasta que el contenido de dopamina en el cuerpo estriado decrece al menos un 70%, dejando ver la enorme capacidad de compensación que presenta el sistema dopaminérgico nigroestriatal.<sup>11</sup>

## 4. Historia natural de la EP

La Sociedad Internacional de Parkinson y de Trastornos de Movimiento ha propuesto que la evolución natural de la EP sea dividida en tres etapas: 1) una fase preclínica, cuando los procesos neurodegenerativos ya han comenzado pero aún no existen síntomas o signos clínicos manifiestos; 2) una fase prodrómica, cuando algunos de los síntomas y signos están presentes pero son insuficientes para el diagnóstico de la enfermedad; y 3) una fase clínica, cuando ya es posible el diagnóstico de EP basado en la presencia de signos motores.<sup>12</sup>

En el año 2015 la Sociedad Internacional de Parkinson y Trastornos de Movimiento catalogó a algunos síntomas no motores como marcadores clínicos de la fase prodrómica de la EP, pues se ha visto que éstos pueden anteceder en varios años a los síntomas motores. Los principales síntomas prodrómicos no motores son: depresión, estreñimiento, disfunción urinaria, disfunción eréctil, disfunción olfatoria, somnolencia diurna, hipotensión ortostática y el trastorno conductual del sueño de movimientos oculares rápidos (MOR).<sup>12</sup> En un porcentaje importante de pacientes con EP el estreñimiento es un síntoma temprano que puede anteceder más de una década a los trastornos motores, lo cual ha llevado a la hipótesis de que se produce como resultado

de la formación de agregados de  $\alpha$ -sinucleína en el sistema nervioso entérico que precede al depósito de dicha proteína en el cerebro; a esta se conoce como la hipótesis de Braak.<sup>13</sup> El trastorno conductual del sueño MOR, la depresión y la disfunción olfatoria también han sido relacionados con el depósito de  $\alpha$ -sinucleína a distintos niveles del encéfalo.<sup>14,15</sup>

Debido a la gran variabilidad de la fase prodrómica de la EP entre individuos aún no existe un consenso de su duración, pues mientras algunos autores han propuesto que en promedio inicia 10 años antes del diagnóstico, otros han afirmado que puede comenzar hasta dos décadas antes del mismo.<sup>12,16-18</sup>

## 5. Latencia diagnóstica en la EP y síntomas motores

A pesar de su rápido incremento, la EP sigue siendo subdiagnosticada, existiendo un retraso temporal entre la detección del primer síntoma motor por parte del paciente o algún familiar hasta el momento de la confirmación diagnóstica por parte de un médico neurólogo; a este período se le conoce como latencia diagnóstica.<sup>19-22</sup> Aunque algunos denominan a este intervalo como “retraso diagnóstico”, no es muy apropiado puesto que algunos pacientes podrían tener inicialmente un único síntoma motor, lo cual impide hacer el diagnóstico de la enfermedad de acuerdo al criterio establecido.

Al periodo de tiempo en el que están presentes síntomas motores leves pero aún no es posible integrar el diagnóstico de EP se le ha llamado la fase prodrómica tardía de la EP.<sup>18,23</sup> Algunos factores, como el tipo de síntoma motor inicial y el sexo del paciente, pueden influir en la duración de la latencia diagnóstica.<sup>19,20,21</sup> Así, se ha reportado que el tiempo transcurrido desde que se manifiesta el primer síntoma motor hasta la visita al médico de atención primaria es en promedio más prolongado en los hombres que en las

mujeres.<sup>20</sup> Hay evidencias de que los pacientes cuyo síntoma inicial es el temblor tienen una latencia diagnóstica más corta, mientras que los que inician con alteraciones de la marcha tienen latencias diagnósticas más largas.<sup>20,21</sup> La latencia diagnóstica más breve en los pacientes con temblor<sup>20,21</sup> podría guardar relación con el hecho de que es el síntoma motor inicial que con mayor frecuencia motiva a los pacientes para acudir a consulta con un médico.<sup>20-22</sup> No obstante, a pesar de ser un síntoma muy notorio, algunos pacientes desestiman el temblor cuando no les produce limitaciones, lo cual podría retrasar su visita al médico dando como resultado una latencia diagnóstica más prolongada.<sup>22</sup> También se debe considerar que algunos pacientes con EP inicialmente acudirán al médico presentando síntomas motores leves (por ejemplo, temblor) pero ante la falta de otros síntomas motores no se podrá integrar el diagnóstico de EP. Se ha reportado que un porcentaje de casos reciben el diagnóstico inicial de temblor esencial, pero posteriormente se reclasifican como EP.<sup>24</sup>

La mayor latencia diagnóstica en los pacientes con bradicinesia.<sup>20,21</sup> podría deberse al hecho de que esta se puede manifestar como micrografía, pobre expresión facial (hipomimia) o ausencia de braceo al caminar, los cuales son síntomas que no suelen asociarse con la EP.<sup>22</sup>

Una investigación realizada en Alemania estudió la autopercepción de inicio de los síntomas prodrómicos motores y no motores en 115 pacientes con EP, encontrando que durante la fase prodrómica los síntomas percibidos con mayor frecuencia fueron el temblor en reposo y la bradicinesia unilaterales, pero generalmente estos se manifestaron en la fase prodrómica tardía.<sup>23</sup> En este mismo estudio se encontró que la mayoría de los pacientes (99%) que percibieron como síntoma motor inicial el temblor o la bradicinesia recibieron el diagnóstico de EP en el transcurso del año tras notar dichos síntomas.<sup>23</sup>

En un estudio realizado en México se encontró que el inicio de los síntomas motores de la EP a una edad inferior a los 40 años y el antecedente de tener un familiar de primer grado con EP se asoció con una

mayor latencia diagnóstica.<sup>22</sup> En la tabla 1 se señalan factores asociados significativamente con una latencia diagnóstica prolongada en distintos estudios.<sup>19-22</sup>

**Tabla 1. Factores asociados a una latencia diagnóstica más prolongada en la EP**

Presentar como síntoma motor inicial: rigidez, trastorno de la marcha o bradicinesia
Mayor número de síntomas no motores prodrómicos
Sexo masculino
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 neurólogos
Mayor severidad de los síntomas motores

## 6. Duración de la latencia diagnóstica

En un estudio llevado a cabo en centros de referencia hospitalaria de las tres principales ciudades de México (Ciudad de México, Guadalajara y Monterrey) se reportó un tiempo promedio de latencia diagnóstica de 29.5 meses<sup>22</sup>, lo que es más del doble de los 12 meses de latencia diagnóstica en pacientes de Inglaterra<sup>20</sup> y 50% más que los 19.1 meses promedio reportados en Chile.<sup>19</sup> En un reciente estudio realizado en China se reportó una latencia diagnóstica promedio de 15 meses<sup>21</sup> En la tabla 2 se resumen las latencias diagnósticas promedio en estudios de diferentes países.<sup>19-22</sup>

Las experiencias personales de los pacientes al buscar un diagnóstico para sus síntomas pueden ser negativas.<sup>25</sup> Las investigaciones en enfermedades como el cáncer muestran que los pacientes tienden a

perder la confianza en su médico de cabecera si este no reconoce inmediatamente la naturaleza de los síntomas consultados y si se necesitan múltiples visitas antes de llegar a un diagnóstico concluyente.<sup>25</sup>

El diagnóstico temprano y preciso de la EP es el primer paso para un óptimo manejo del paciente y para mejorar su calidad de vida, en especial la de los más jóvenes, pues pueden encontrarse activos laboralmente y es en ellos donde la EP presenta una peor evolución.<sup>19,20</sup> Así, una latencia diagnóstica más prolongada puede dar como resultado un deterioro más severo de la función motora.<sup>21</sup> Se han descrito las numerosas ventajas de la intervención terapéutica temprana de la EP, las más evidentes serían la reducción de los síntomas motores debido a una medicación adecuada, la independencia y el mejoramiento de la calidad de vida.

**Tabla 2. Latencia diagnóstica promedio en la EP en diferentes estudios**

Autor	País	n	Latencia diagnóstica media (meses)
Breen et al., 2013	Inglaterra	239	12
Cervantes-Arriaga et al., 2014	México	1,062	29.5 ± 28.6
Lay-Son et al., 2015	Chile	200	19.1 ± 13.8
Wan et al., 2019	China	131	15

### **7. Síntomas prodrómicos no motores como criterios diagnósticos de la EP**

Como se mencionó anteriormente, durante la fase prodrómica de la EP pueden presentarse síntomas no motores que comienzan a manifestarse varios años antes que los síntomas motores. Se ha propuesto que los síntomas no motores son el reflejo de un daño neurológico que precede a la degeneración de las neuronas dopaminérgicas que ocasiona los trastornos del movimiento, llevando a proponer que el estudio de los síntomas no motores prodrómicos abre una ventana de oportunidad para una mejor comprensión de la fisiopatología de la EP, ya que en este lapso se podrían estudiar los procesos que ocasionan la neurodegeneración en sus etapas tempranas, lo que eventualmente podría conducir a su prevención.<sup>16</sup> Igualmente, por su aparición temprana, se ha propuesto que los síntomas no motores podrían ser usados como criterios para un diagnóstico precoz de la EP, motivo por el cual son objeto de investigaciones aún en curso.<sup>26, 27</sup>

En un estudio retrospectivo de 93 pacientes con EP, el 92.8% dijo haber experimentado cuando menos un síntoma de tipo no motor antes de ser diagnosticados.<sup>28</sup> Los pacientes reportaron haber

experimentado un promedio de 4.2 síntomas no motores diferentes en el período transcurrido desde el inicio del primer síntoma no motor hasta el diagnóstico de EP, entre los cuales estuvieron: ansiedad, apatía, alteración en la discriminación visual de los colores, sialorrea, pesadillas, trastorno conductual del sueño MOR, depresión, disfunción olfatoria, hipotensión ortostática y estreñimiento,<sup>28</sup> entre otros. En este estudio los pacientes reportaron haber padecido depresión (23.7%), disfunción olfatoria (38.7%) y trastorno conductual del sueño MOR (31.2%), que en promedio iniciaron 10.2, 11.2 y 12 años antes del diagnóstico de EP, respectivamente. Entre los síntomas autonómicos, los pacientes refirieron haber tenido hipotensión ortostática (19.4%) y estreñimiento (24.7%), que en promedio iniciaron 8.1 y 16.8 años previos al diagnóstico de EP.<sup>28</sup> Es importante destacar que no todos los pacientes con EP presentan todos los síntomas prodrómicos no motores. Asimismo, en este último estudio no se indagó la ocurrencia de somnolencia diurna, disfunción eréctil y disfunción urinaria, los cuales si fueron incluidos en el conjunto de ocho síntomas prodrómicos no motores propuestos por la Sociedad Internacional de Parkinson y Trastornos de Movimiento.<sup>12</sup>

Los síntomas prodrómicos no motores que más se han asociado con el riesgo de

desarrollar la EP son la hiposmia, el trastorno conductual del sueño MOR, la depresión y el estreñimiento.<sup>26,28</sup> Cada vez existe más evidencia de que las personas que padecen más de uno de estos marcadores prodrómicos tienen un mayor riesgo de padecer la EP en el futuro.<sup>11,16,29</sup> Por su inicio temprano, el conocimiento de las manifestaciones prodrómicas no motoras podría servir a los médicos de atención primaria como una herramienta para integrar un diagnóstico de posible EP, especialmente si además ya empiezan a manifestarse uno o varios de los síntomas cardinales de la EP, como el temblor, la bradicinesia, la inestabilidad postural y la rigidez, dando así mayor solidez clínica para referir al paciente a un servicio de neurología que lo diagnostique con mayor certeza.<sup>12,19</sup> Considerando lo anterior, hay esfuerzos crecientes en desarrollar estrategias para diagnosticar la EP durante la fase prodrómica, educando a la población general y a los médicos sobre los síntomas no motores prodrómicos para reducir la latencia diagnóstica.<sup>23</sup> El impacto adverso de carecer de esta información se pone de manifiesto con los resultados de un estudio realizado en China, en el que se observó una latencia diagnóstica más prolongada entre los pacientes con EP que padecieron más síntomas de tipo no motor, posiblemente porque produjeron un deterioro de la calidad de vida tan severo que condujo a menospreciar los síntomas motores y a una demora para considerarlos como motivo de consulta.<sup>21</sup>

## 8. Conclusiones

Esta revisión propone que el término de latencia diagnóstica en la EP es más apropiado que el de retraso diagnóstico, pues en algunos casos los pacientes tendrán de inicio un único síntoma motor y ningún otro, siendo así imposible integrar el diagnóstico de la enfermedad. Dicho periodo de tiempo cuando están presentes síntomas motores leves pero aún no es posible integrar el diagnóstico de EP es considerada

como la fase prodrómica tardía de la EP. Los síntomas prodrómicos no motores de la EP son: depresión, disfunción urinaria, disfunción eréctil, disfunción olfatoria, somnolencia diurna, estreñimiento, hipotensión ortostática y trastorno conductual del sueño Movimientos Oculares Rápidos (MOR);<sup>12</sup> sin embargo, es importante destacar que no todos los pacientes con EP presentan todos los síntomas prodrómicos no motores.<sup>28</sup> Los factores determinantes asociados con una latencia diagnóstica prolongada en la EP reportados en la literatura son: presentar como síntoma motor inicial: rigidez, trastorno de la marcha o bradicinesia; presentar un mayor número de síntomas no motores prodrómicos, el sexo masculino, 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 neurólogos y una mayor severidad de los síntomas motores.<sup>19-22</sup> Investigar dichos factores durante la consulta podría ser de gran utilidad para diagnosticar la EP en sus fases iniciales, lo cual repercutiría en la reducción de la latencia diagnóstica y en el inicio de un tratamiento más oportuno para mejorar la calidad de vida de los pacientes.

## 9. Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## 10. Agradecimientos

Agradecemos a la Secretaría de Salud de México por el apoyo otorgado a L. E. Parra-Medina para realizar su Servicio Social en Investigación en Salud en el laboratorio de Neurofisiología del CIR-UADY, del 1 de agosto de 2018 al 31 de julio de 2019.

## 11. Referencias

1. Dorsey ER, Bloem BR. The Parkinson pandemic - A call to action. *JAMA Neurol.* 2018 75:9-10.

2. Przedborski S. The two-century journey of Parkinson disease research. *Nat Rev Neurosci.* 2017 18:251-259.
3. Trinh J, Farrer M. Advances in the genetics of Parkinson disease. *Nat Rev Neurol.* 2013;9:445-454.
4. Poewe W, Seppi K, Tanner CM, Halliday GM, Brundin P, Volkman J, Schrag AE, Lang AE. Parkinson disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:1-21.
5. Adams RD, Victor M, Roope AH. Adams RD y Victor M (Eds): *Principios de Neurología.* Mcgraw Hill Interamericana, México. 2011; pp.1033-1045.
6. Morales-Briceño H, Cervantes-Arriaga A, Rodríguez-Violante M. Diagnóstico premotor de la enfermedad de Parkinson. *Gac Méd Méx* 2011;147:22-32.
7. Bhidayasiri R, Brenden N. 10 commonly asked questions about Parkinson disease. *Neurologist.* 2011;17:57-62.
8. Postuma RB, Gagnon JF, Montplaisir J. Clinical prediction of Parkinson's disease: planning for the age of neuroprotection. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010;81:1008-1013.
9. Munhoz RP, Moro A, Silveira-Moriyama L, Teive HA. Non-motor signs in Parkinson's disease: a review. *Arq Neuropsiquiatr.* 2015;73:454-462.
10. DeMaagd G, Philip A. Parkinson's disease and its management: Part I: Disease entity, risk factors, pathophysiology, clinical presentation, and diagnosis. *P T.* 2015;40:504-32.
11. Galvan A, Wichmann T. Pathophysiology of parkinsonism. *Clin Neurophysiol.* 2008;119:1459-1474.
12. Berg D, Postuma RB, Adler CH, Bloem BR, Chan P, Dubois B, Gasser T, Goetz CG, Halliday G, Joseph L, Lang AE, Liepelt-Scarfone I, Litvan I, Marek K, Obeso J, Oertel W, Olanow CW, Poewe W, Stern M, Deuschl G. MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015;30:1600-1611.
13. 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.
14. Takeda A, Baba T, Kikuchi A, Sugeno N, Hasegawa T, Itoyama Y, Ishioka T, Hirayama K, Mori E. Pathophysiological process underlying Parkinson's disease: motor & non-motor symptoms. *Rinsho Shinkeigaku.* 2009;49:888-889.
15. Liepelt-Scarfone, Brändle B, Yilmaz R, Gauss K, Schaeffer E, Timmers M, Wurster I, Brockmann K, Maetzler W, Van Nueten L, Streffer JR, Berg D. Progression of prodromal motor and non-motor symptoms in the premotor phase study - 2-year follow-up data. *Eur J Neurol.* 2017;24:1369-1374.
16. Chen H. The changing landscape of parkinson epidemiologic research. *J Parkinsons Dis.* 2018;8:1-12.
17. Grzesiak N. The causal direction in the association between Parkinsons disease and cigarette or nicotine use. *bioRxiv.* 2017;july:1-9.
18. Postuma RB, Berg D. Advances in markers of prodromal Parkinson disease. *Nat Rev Neurol.* 2016;12:622-634.
19. 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;143:870-873.

20. Breen DP, Evans JR, Farrell K, Brayne C, Barker RA. Determinants of delayed diagnosis in Parkinson's disease. *J Neurol.* 2013;260:1978-1981.
21. Wan Y, Zhu Y, Luo Y, Han X, Li Y, Gan J, Wu N, Xie A, Liu Z. Determinants of diagnostic latency in Chinese people with Parkinson's disease. *BMC Neurol.* 2019;19:120.
22. 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;150:242-2427.
23. 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;260:3077-3085.
24. Jain S, Lo SE, Louis ED. Common misdiagnosis of a common neurological disorder: how are we misdiagnosing essential tremor? *Arch Neurol.* 2006;63:1100-1104.
25. Plouvier AO, Ol de Hartman TC, de Bont OA, Maandag S, Bloem BR, van Weel C, Lagro-Janssen ALM. The diagnostic pathway of Parkinson's disease: a cross-sectional survey study of factors influencing patient dissatisfaction. *BMC Fam Pract.* 2017;18:83-90.
26. Mantri S, Morley JF, Siderowf AD. The importance of preclinical diagnostics in Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2018;S1353-8020:1-29.
27. Leclair-Visonneau L, Clairembault T, Coron E, Le Dily S, Vavasseur F, Dalichampt M, Péréon Y, Neunlist M, Derkinderen P. REM sleep behavior disorder is related to enteric neuropathology in Parkinson disease. *Neurology.* 2017;89:1612-1618.
28. 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;26:653-658.
29. Gaenslen A, Wurster I, Brockmann K, Huber H, Godau J, Faust B, Lerche S, Eschweiler GW, Maetzler W, Berg D. Prodromal features for Parkinson's disease-baseline data from the TREND study. *Eur J Neurol.* 2014;21:766-772.