

Dolor en enfermedad de Parkinson

Daniel E. Glustein¹

RESUMEN

La enfermedad de Parkinson (EP) es una enfermedad neurológica degenerativa que presenta signos y síntomas motores y no motores. Entre 30 y 50% de los pacientes experimentan dolor. No existe consenso con relación a mecanismos y clasificaciones del dolor en EP.

Este trabajo revisa datos actuales sobre posibles mecanismos, clasificaciones, evolución y factores de riesgo potenciales para el dolor en EP. Revisiones literarias fueron hechas para identificar ensayos clínicos y revisiones cubriendo fisiopatología, clasificación, tipo de dolor, evaluación y factores de riesgo asociados a dolor en EP. El dolor en EP puede ser vinculado a cambios patológicos en las estructuras anatómicas involucradas en mecanismos nociceptivos. Los estudios de mecanismos de dolor fueron hechos, en su mayoría, en animales.

El mecanismo del dolor es complejo y está influenciado por distintos factores. Hay varias diferencias metodológicas entre los estudios que tratan de clasificar el dolor y caracterizar sus subtipos. Los factores de riesgo potenciales para dolor en EP incluyen edad, sexo o género y duración de la enfermedad. Si bien el dolor es uno de los síntomas no motores experimentados más a menudo por los pacientes, este es con frecuencia sobre conocido y, en consecuencia, subtratado o inadecuadamente tratado, en contraposición a los síntomas motores.

ABSTRACT

Parkinson's disease (PD) is a degenerative neurological disease presenting with motor and non-motor signs and symptoms. Approximately 30 – 50 % of the patients experience pain. There is no consensus regarding the mechanisms and classification of pain in PD. This paper reviews current data on the possible mechanisms, classifications, evaluation and potential risk factors for pain in PD. Literature searches were performed to identify clinical trials and reviews covering patho – physiology, classification, type, evaluation and risk factors associated with pain in PD. Pain in PD. Could be related a pathological changes in the anatomic structures involved in nociceptive mechanisms. Studies on pain mechanisms have been mostly conducted in animals. The mechanism of pain is complicated and influenced by different factors. There are several methodological between the studies trying to classify pain and to characterize its subtypes. Potential risk factors for pain in PD include = age, gender, and duration of the disease. Although pain is one of the non-motor symptoms most frequently experienced by patients, it is often under recognized and inadequately treated in contrast to motor symptoms.

Versión web: http://www.geriatriaclinica.com.ar/art/num_rst.php?recordID=201503

IMPORTANCIA DEL PROBLEMA

A la sabida limitación y/o dificultad que los síntomas motores (temblores de reposo, marcha imantada, bradicinesia) generan en la vida de nuestro adulto mayor en la esfera afectiva, laboral, limitando su autonomía, etc., el dolor afecta la calidad de vida de manera más prominente que los síntomas motores¹. Es más, se ha reportado que, en ge-

neral, los síntomas no motores (SNM) no se identifican en más del 50% de las consultas, aun con especialistas entrenados^{2,3}. Como es sabido, la enfermedad de Parkinson (EP) es la alteración neurodegenerativa del movimiento más común y afecta a alrededor del 1% de la población mayor de 65 años⁴; esa incidencia aumenta en mayores de 85 años a 4-5%⁵, con un leve predominio en hombres sobre mayores 1,5:1⁶ y la padecen alrededor de 4 millones de personas en el mundo⁷.

La frecuencia de dolor en el grupo poblacional que hoy nos ocupa llega de 27% a 75-83% según los distintos estudios, sesgados por diferencias poblacionales, definición de dolor, métodos, etc.⁷⁻⁹.

1. Médico especialista en Medicina Interna y Geriátría. Humberto Primo 2239 PB D, CABA, Rep. Argentina.

TABLA 1. DIAGNÓSTICO DEL DOLOR EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON (EP).

<p>1. Detectar si existe dolor en el paciente con EP</p> <p>a. Preguntar directamente al paciente si presenta dolor.</p> <p>b. Preguntar directamente al paciente si refiere síntomas sensitivos (entumecimiento, color, frialdad, acorchamiento, etc.).</p> <p>c. Pasar el <i>Brief Pain inventory</i> (BPI).</p> <p>d. Pasar el cuestionario <i>Medical Outcomes Study 36-item form</i> (SF-36).</p>
<p>2. Establecer las características del dolor en el caso de que esté presente (ayudará pasar el BPI y el SF-36).</p>
<p>3. Clasificar el dolor (hacer diario on-off y de síntomas no motores).</p> <p>a. Dolor asociado a la EP.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Más intenso en el lado más sintomático de la EP. • Mejoría con el tratamiento dopaminérgico. <p>a1. Dolor del período <i>off</i>.</p> <p>a2. Dolor distónico (espasmos distónicos dolorosos).</p> <p>a3. Dolor de pico de dosis (asociado a discinesias).</p> <p>b. Dolor no claramente asociado de forma directa a la EP (esperable una mejoría más leve con el tratamiento dopaminérgico).</p> <p>b1. Dolor radicular neuropático.</p> <p>b2. Dolor musculoesquelético.</p>
<p>4. Exploración general y neurológica siempre que el paciente refiera dolor, para descartar cualquier otra posible causa de este, además de su EP.</p>
<p>5. Exploraciones complementarias en casos seleccionados.</p> <p>a. Resonancia magnética lumbosacra, si se sospecha radiculopatía.</p> <p>b. Resonancia magnética cerebral, si se sospecha síndrome talámico (p. ej.: origen brusco, descartar causa vascular).</p> <p>c. Electromiografía, si se sospecha polineuropatía, radiculopatía, etc.</p> <p>d. Radiografía (dolor articular), etc.</p>
<p><i>Tomado de Santos García D et al. (# 11).</i></p>

Por otro lado, es dable destacar que un mínimo porcentaje de pacientes no presenta signos no motores (1,6%) o no son referidos¹⁰. A modo recordatorio, dentro de los SNM de la enfermedad de Parkinson consideraremos: alteraciones de conducta y/o neuropsiquiátricas (depresión, ansiedad, demencia), antinómicos (hipotensión postural, diaforesis, incontinencia esfinteriana, etc.), trastornos del sueño (insomnio, apneas, somnolencia, tratamiento de conducta en fase REM), sensoriales (alteraciones visuales, olfatorias, dolor) y sensitivomotores (fatiga, diplopía, síndrome de piernas inquietas)¹¹.

DIAGNÓSTICO DE DOLOR EN EL PACIENTE CON EP

Debe reconocerse primero si nuestro pacientes tiene dolor preguntándose o cualquier otro síntoma sensitivo asociado, ya que con frecuencia no es contado, y evaluar si ese dolor está asociado a la EP. El reconocimiento del dolor como síntoma de la enfermedad será importante para mejorar el control clínico del paciente, evitar pruebas complementarias innecesarias y tratamientos mal indicados y, en consecuencia, ineficaces¹¹.

Un dato elocuente sobre el dolor en nuestro grupo como síntoma infradiagnosticado e infravalorado es el siempre bajo porcentaje de enfermos que presentan dolor y reciben tratamiento analgésico. En el estudio de Lee et al. se evidenció que el 41,5% de los pacientes de su serie con dolor no recibían tratamiento analgésico^{12,13}.

TABLA 2. DIFERENCIAS ENTRE DOLOR NEUROPÁTICO Y DOLOR NOCICEPTIVO.

<p>1. Dolor nociceptivo.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dolor producido por daño mediado por nociceptores mecánicos, térmicos o químicos. • Descripción del dolor variable • En ausencia de repetición del estímulo la intensidad del dolor disminuye rápidamente. • Respuesta parcial a los AINEs • Respuesta buena a los opiodes. • Frecuentemente cumple una misión de protección.
<p>2. Dolor neuropático.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Producido por daño en los mecanismos de información-transmisión del SNP y/o SNC • Dolor descrito como quemazón, extraño, lacinante... • La alodinia es común incluso en ausencia de lesión. • El dolor persiste o se intensifica durante semanas, meses o incluso años después de la lesión. • Raramente se alivia con AINE • ¿Es un dolor opioide resistente? Responde menos o a dosis más altas. • Frecuentemente se alivia con antidepresivos, antiepilépticos y anestésicos locales.

Puede ser útil entregar una serie de cuestionarios e inventarios para evidenciar si los pacientes tienen dolor y cuáles son sus características, con frecuencia el *Brief Pain Inventory* (BPI) y el *Medical Outcomes Study 36-item short form*^{12,14}.

En términos conceptuales se considera que el dolor se relaciona con la EP si se presenta o tiene la máxima intensidad en el hemisferio más afectado por la enfermedad y que mejora tras la administración de tratamiento dopaminérgico. Lo característico es que el dolor se presente en períodos *off* y mejore durante los períodos *on*¹⁵; además, usando el score de SNM el dolor es más frecuente en mujeres que en hombres^{16,17}.

La **Tabla 1** muestra los aspectos más importantes a tener en cuenta de cara al diagnóstico de dolor en EP.

Recordamos que el dolor no es único, por lo cual resumimos en la **Tabla 2**, a fines didácticos, las diferencias entre dolor neuropático y nociceptivo a considerar en nuestra revisión.

Dolor es definido, según la asociación internacional para el estudio del dolor (IASP: *International Association for the Study of Pain*), como una sensación desagradable y experiencias emocionales con real o potencial daño tisular o descrito en función tal daño^{18,19}.

Abordamos un grupo de adultos mayores con EP y dolor. Como nuestro distinguido lector comprenderá; será necesario un meduloso interrogatorio y examen clínico-neurológico, a fin de descartar comorbilidad u otras patologías algógenas.

El dolor puede surgir en cualquier momento evolutivo de la EP, aun en algunos casos en fase premotora^{20,21}.

Finalmente, como médicos de atención primaria, usaremos la clasificación de dolor en EP propuesta por Ford²²⁻²⁴.

- Dolor musculoesquelético.
- Dolor radicular-neuropático.
- Dolor central.
- Dolor distónico.
- Dolor acatísico.

Dolor musculoesquelético (ME). La rigidez, la falta de movimiento espontáneo, las anormalidades posturales y las inadecuadas tensiones mecánicas contribuyen al dolor ME. Una de las quejas más comunes es la rigidez en los hombros, hombro doloroso o congelado, que puede, en ocasiones, ser el primer signo de EP²⁵. Son comunes también el dolor de cuello, espalda y/o cadera, lo mismo que deformidades en extremidades^{26,27}.

Dolor radicular-neuropático. Aparece fundamentalmente limitado al territorio de distribución de un dermatoma, en relación con una radiculopatía en aquellos pacientes con EP más artrosis y/o patología discal, o más raramente a un territorio de distribución periférica en el caso de una mononeuropatía o polineuropatía. Su origen se debe al daño focal radicular, compresivo, y suele describirse como agudo o sensación disestésica que se irradia al extremo distal de una extremidad^{11,24}.

Dolor distónico. La distonía se define como una alteración del SNC neuroquímica-muscular que se transmite en forma genética o ambiental (vg TEC), contracciones musculares sostenidas que causan torceduras y movimiento involuntarios repetitivos, que se traducen en posturas anómalas. Involuntarias y dolorosas, las distonías pueden afectar distintas regiones.

En general afecta los miembros inferiores, en ocasiones cuello o brazo. Suele ser de intensidad y aparece en situación *off*.

Dolor acatisico. Recordamos que acatisia es la imposibilidad de mantenerse quieto, se produce también en etapa *off* y en ocasiones es inducida por fármacos²².

Dolor central. Hace poco tiempo fue publicada una exhaustiva revisión de la literatura sobre este subtipo de dolor en 764 pacientes incluidos con EP, de los que 65 (8,5%) cumplían criterios de dolor central.

Este dolor es descrito como ardor, picazón, quemazón u oprimente en determinadas partes del cuerpo difícil de precisar^{11,24,28,29}. Fue inicialmente descrito por Souques³⁰. Localizado usualmente del lado motor más afectado, constante, especialmente en estado *off*; sin déficit sensorial ni limitado a un dermatoma o distribución neurológica específica²⁸. No es específico de la EP, ya que puede verse en otras entidades que afectan al SNC como la esclerosis múltiple³¹ o el ictus³². Puede ser muy grave y difícil de tratar.

FISIOPATOLOGÍA

Revisando la bibliografía abordamos un sinnúmero de teorías fisiopatológicas, de las cuales en muchas no hay consenso. Por tal motivo; y jerarquizando nuestra condición de médico de atención primaria, se enfocará el tema desde esta óptica.

Desde 1999, Senatrice et al. concluyen que la fisiopatología del dolor en EP es compleja y no del todo entendida³³. Las exacerbaciones del dolor en etapa *off* y mayoría en *on* sugiere el compromiso de vías dopaminérgicas³⁴. Para algunos investigadores la EP es quizás el mejor ejemplo de dolor comórbido como parte integral de una enfermedad degenerativa; alrededor de 50% tienen dolor crónico, que puede incluir de uno a tres subtipos de dolor, de lo que inferimos que los mecanismos algógenicos en nuestro grupo en estudio son varios y no excluyentes^{11,24,35}. El paciente con EP sufre dolor neuropático y nociceptivo.

Investigadores israelíes han establecido un umbral al dolor inferior en el paciente con EP en relación a controles sanos⁸; también es cierto que alrededor de un 30% presenta dolor no explicable¹⁰.

Se postula también que la derivación dopaminérgica podría inducir una hipersensibilidad central a los estímulos dolorosos a través de conexiones entre los ganglios basales y tálamo y la degeneración de células no dopaminérgicas, como las del *locus ceruleus*, los que, a través de vías noradrenérgicas intervengan en la producción de dolor¹¹.

En las últimas publicaciones no es clara la relación de dolor central con períodos *on-off*³⁶.

La fisiopatología del dolor central en EP no está definida. Se plantea una posible alteración en el control nociceptivo debido a la disminución de los niveles de dopamina en ganglios basales o a circuitos neurales aberrantes que generarían un dolor tipo *kindling*, que es un aumento de excitabilidad en neuronas del sistema límbico; los estímulos repetitivos generan una respuesta de umbral disminuido.

Como se ve, existen hallazgos vinculados a la generación del dolor en EP, todos importantes, por cierto, pero no hay una teoría única que explique fisiopatológicamente el proceso.

TRATAMIENTO DEL DOLOR EN EP

La mayoría del dolor con agonistas dopaminérgicos y/o levodopa no indica que el sistema dopaminérgico sea el único implicado ya que el tratamiento con levodopa actúa también sobre los sistemas noradrenérgico y serotoninérgico. Los fenómenos sensitivos que ocurren en estados de hipofunción dopaminérgica podrían interpretarse como efecto directo de la desinhibición de las vías sensitivas desde los ganglios de la base^{37,38}. Fil A et al.²⁹ establecen factores que afectan potencialmente al dolor en EP, a saber:

- Edad avanzada: prevalente el dolor ME.
- Sexo o género: Beishe et al. encontraron a la mujer anciana como elemento predictor de dolor en EP.
- Severidad y duración de la EP: aún controversial.
- Depresión.
- Enfermedades preexistentes y trastornos sistémicos.

Dolor musculoesquelético

La variante más frecuente de dolor (50-70%). Indicaremos fisiokinesioterapia, programas de ejercicios, analgésicos (ver luego) y puede mejorar algo con tratamiento dopaminérgico.

Dolor radicular neuropático

Valorar patología de base (mononeuropatía, polineuropatía, radiculopatía por patología de columna). Este tipo de dolor mejora con el tratamiento del dolor neuropático (pregabalina, gabapentín, anticomociales, etc.)³⁹.

Dolor central

Este dolor se encuentra muy ligado a las fluctuaciones motoras; aparece en situación *off* y mejora en un elevado porcentaje con el tratamiento dopaminérgico^{11,40}.

Dolor distónico

En una publicación reciente enfocada a respuesta al tratamiento dopaminérgico, el dolor distónico y el central fueron los que más mejoraron (37 y 40% de los casos) *vs.* el musculoesquelético y radicular neuropático (respuesta favorable 17 y 14%, respectivamente)¹³.

Hay ensayos menos con toxina botulínica.

Dolor acatisico

Como se dijo, acatisia es la imposibilidad de mantenerse quieto. El origen más frecuente de esta entidad suele ser efecto colateral de fármacos, principalmente neurolépticos típicos (principalmente butirofenonas) y la enfermedad de Parkinson puede también cansarla. Se abordará la terapéutica tratando de reducir la dosis o suspender los fármacos involucrados y utilizar benzodiazepinas, clonazepam, benztropina, propranolol y recientemente fue exitoso el uso a tal fin de N-acetilcisteína.

En cualquier caso de dolor refractario a tratamiento se planteará la conducta neuroquirúrgica así como estimulación cerebral profunda y/o palidotomía unilateral^{41,42}.

La **Tabla 3** resume, en forma a didáctica, las opciones terapéuticas que disponemos para ayudar a nuestro adulto mayor con EP más dolor.

CONCLUSIONES I

Recordar, en nuestra práctica diaria, que la enfermedad de Parkinson es una enfermedad degenerativa con síntomas motores y no motores (dolor, depresión, demencia, incontinencia esfinteriana, etc.) que afecta aproximadamente a cuatro millones de personas en el mundo.

El dolor en enfermedad de Parkinson puede aparecer en el curso de la enfermedad, incluso en fase premotora, con una prevalencia que alcanza al 80 % de los enfermos.

No todos los pacientes presentan síntomas no motores.

El dolor en nuestro grupo resulta más frecuente que en la población general de la misma edad.

TABLA 3. TRATAMIENTO DEL DOLOR EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON (EP).

<p>1. Dolor asociado a la EP.</p> <p>a. Terapia dopaminérgica.</p> <p>a1. Dolor del período <i>off</i>: terapia dopaminérgica (IMAO-B, ICOMT y, fundamentalmente, levodopa y agonistas dopaminérgicos).</p> <p>a2. Dolor distónico: terapia dopaminérgica.</p> <p>a3. Dolor de pico de dosis (discinesias dolorosas): reducir tratamiento dopaminérgico.</p> <p>b. Asociar antidepresivos tricíclicos si no hay mejoría.</p> <p>c. Asociar antiepilépticos si no hay mejoría (gabapentina, pregabalina).</p> <p>d. Asociar opiáceos si no hay mejoría.</p> <p>e. Considerar la toxina botulínica en distonía dolorosa grave.</p>
<p>2. Dolor no claramente asociado de forma directa a la EP (mejoría esperable menor con tratamiento dopaminérgico).</p> <p>a. Dolor radicular neuropático (tratamiento del dolor neuropático).</p> <p>a1. Primera línea: amitriptilina, gabapentina, pregabalina, carbamazepina.</p> <p>a2. Segunda línea: parche de lidocaína, oxcarbazepina, duloxetine, metadona, venlafaxina.</p> <p>a3. Tercera línea: tramadol, opiáceos de liberación, antagonistas NMDA.</p> <p>a4. Cuarta línea: lamotrigina, topíramato, otro.</p> <p>b. Dolor musculoesquelético.</p> <p>b1. No opioides (ácidos acetilsalicílico, paracetamol, metamizol, AINE) ± coadyudantes^a.</p> <p>b2. Opioides menores^b + no opioides ± coadyudantes.</p> <p>b3. Opioides mayores^c + no opioides ± coadyudantes.</p> <p>b4. Tratamientos invasivos del dolor.</p>
<p>3. Considerar la cirugía en los casos con dolor intenso y refractario.</p> <p>^a Coadyudantes: antidepresivos, neurolépticos, antiepilépticos, corticoides.</p> <p>^b Opioides menores: codeína, tramadol, dextropropoxifeno, dihidrocodeína de liberación retardada.</p> <p>^c Opioides mayores: cloruro, morfina de liberación inmediata, sulfato de morfina, fentanilo transdérmico, meperidina.</p> <p>Tomado de Santos García D et al. (# 11).</p>

Al dolor se lo divide según Ford en 5 subtipos: musculoesquelético, radicular neuropático, central, distónico y por acatisia. Pueden surgir distintos tipos de dolor e incluso coexistir, en ocasiones.

Otra forma de clasificarlo es como dolor relacionado o no relacionado con la enfermedad de Parkinson igual el / los dolores que afectan el hemisferio más comprometido por la afección motora, relativa respuesta favorable al tratamiento dopaminérgico y sin otra causa/s que puedan explicarlo (no aceptada por todos los autores)

CONCLUSIONES II

Desde el punto de vista fisiopatológico, hay experiencias, datos, hallazgos que inducen a pensar. Pero carecemos hasta el momento de un sustento patogénico que explique el dolor en EP.

Con las bases que intentan explicar la génesis del dolor asociado a la experiencia cotidiana asistencial, disponemos de recursos terapéuticos para controlar el dolor en enfermedad Parkinson, en términos generales.

El dolor altera la calidad vida de nuestros pacientes con Parkinson. Es más, algunos encuentran este síntoma como más invalidante que los trastornos motores. El reconoci-

mento del dolor, su categorización y tratamiento mejorará la evolución clínica, su calidad de vida y así se evitarán

estudios innecesarios y tratamientos mal indicados que, en consecuencia, serán ineficaces.

BIBLIOGRAFÍA

- Martinez Martin P, Linazoso G, Kvlisevsky J, et al. A longitudinal study of patients with Parkinson's disease (ELEP): aims and methodology. *Neurology* 2006;42:360-365.
- Chaudhuri KR, Martinez Martin P, Schapira AH, et al. Multicenter international pilot study of the first comprehensive self-completed nonmotor symptoms questionnaire for Parkinson's disease: the NMS Quest study. *Mov Disord* 2006;21:916-923.
- Cuál sería la causa del dolor en pacientes con Parkinson. <http://www.intramed.net>. Disponible 06/01/2015.
- Yang Y, Lu B. Mitochondrial morphogenesis, distribution and Parkinson's disease insights from PINK 1. *J Neuropathol Exp Neurol* 2009;68:953-963.
- Lang AE, Lozano AM. Parkinson's disease. First of two parts. *N Engl J Med* 1998;339:1044-1053.
- Wooten G, Currie L, Bovbjerg V, et al. Are men at greater risk for Parkinson's disease than women? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:673-639.
- Sophie M, Ford B. Management of pain in Parkinson's disease. *CNS Drugs* 2012;26(11):937-948.
- Djaldetti R, Shiffrin A, Rogowski Z, et al. Quantitative measurement of pain sensation in patients with Parkinson disease. *Neurology* 2004 June;62(12):2171-2173.
- Espiño U. Los enfermos de Parkinson son más sensibles al dolor. <http://www.elmundo.es>. Disponible 10/01/2015.
- Merello M. Trastornos no motores en la enfermedad de Parkinson. *Rev Neurol* 2008;47(5):261-270.
- Santos Garcia D, Aneiros Días A, Macías Arribi M, et al. Síntomas sensoriales en la enfermedad de Parkinson. *Rev Neurol* 2010;50(Supl 2): S65-S74.
- Lee M, Walker R, Hildreth T, et al. A survey of pain in idiopathic Parkinson's disease. *J Pain Symptom Manage* 2006;32:462-469.
- Beiske A, Loge J, Ronningen A, et al. Pain in Parkinson's disease: prevalence and characteristics. *Pain* 2009;141:173-177.
- Quittenbaum B, Grahn B. Quality of life and pain in Parkinson's disease: A controlled cross-sectional study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2004 Mar;10(3):129-36.
- Ford B, Lovis E, Greene P, et al. Oral and genital pain syndromes in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1996;11:421-426.
- Truini A, Frontoni M, Cruccu G. Parkinson's disease related pain: a review of recent findings. *J Neurol* 2013;260:330-334.
- Bernal S, Morgan R, Craft M. PAG mu opioid receptor activation underlies sex differences in morphine antinociception. *Behav Brain Res* 2007 Feb 12;177(1):126-33.
- IASP pain terminology (Cit 5 de marzo de 2009) Disponible <http://www.iasp-pain.org/am/template.cfm?Section=Home...Cfm...> Section = Pain.
- Muntean ML, Perju Dumbrava L. Pain in Parkinson's disease patients. *Rom J Neurol* 2009;8(3):144-150.
- Cersosimo M, Micheli F. Enfermedad de Parkinson. En: Micheli F, Fernandez Pardo M, Cersosimo M. *Neurología en el anciano*. Edit Panamericana (2 edic) 2014, parte III; Cap 16: 209-241.
- Tolosa E, Compta Y, Gaig C. The premotor phase of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2007;13:52-57.
- Ford B. Pain in Parkinson's disease. *Clin Neurosci* 1998;5:63-72.
- Kvlisevsky J, Luquin M, Arbelo J, et al. Enfermedad de Parkinson avanzada. Características y tratamientos (Parte I) Documento De Consenso. *Neurología* 2013;28(8):503-521.
- El Dolor en la enfermedad de Parkinson. Ford B. Disponible 20/01/2015
- Stamey W, Davidson A, Jankovic J. Shoulder pain a presenting symptom of Parkinson disease. *J Clin Rheumatol* 2008;14(4):253-254.
- Melikoglu M, Sezer I, Kacar J, et al. Rheumatoid like hand deformities in Parkinson disease. *J Clin Rheumatol* 2007;13:236-237.
- Rezak M. Is pain a symptom of Parkinson's disease? Disponible en <http://www.youngparkinsons.org/> 02/02/2015
- Moreno C, Hernandez Beltran N, Munevar D, et al. Dolor neuropático central en enfermedad de Parkinson. *Neurología* 2012;27(8):500-503.
- Fil A, Cano de la Cuerda R, Muñoz Hellin E, et al. Pain in Parkinson disease: a review of the literature. *Parkinsonism Relat Disord* March 20130;19(3):285-294.
- Souques MA. Des douleurs dans la paralysie agitante. *Rev Neurol (Paris)* 1921;37:629-633.
- Osterberg A, Boivig J, Thomas K. Central pain in multiple sclerosis: prevalence and clinical characteristics. *Eur J Pain* 2005;9:531-542.
- Widar M, Samuelsson L, Karlsson Tivenius S, et al. Long-term pain conditions after stroke. *J Rehabil Red* 2002;34:165-170.
- Serratrice G, Michel B. Pain in Parkinson's disease patients. *Rev Rheum Engl Edit* 1999;66:331-338
- Ha A, Jankovic J. Pain in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2012;27:485-491.
- Borsook D. Neurological disease and pain. *Brain* 2012;135:320-324.
- Schestatsky P, Kumru H, Valls Solle J, et al. Neuro-physiologic study of central pain in patients with Parkinson disease. *Neurology* 2007;69: 2162-2169.
- Chudler E, Dong W. The role of the basal ganglia in nociception and pain. *Pain* 1995;60:3-38.
- Quinn - N, Koller - W, Lang - A, Et Al = "Painful Parkinson'S Disease" *Lancet* 1986; 1 : 1366 - 1369
- Movlin - D, Clark - A, Gilron - I, Et Al = Phenuacological Management Of Chrnic Neuropathic Pain. *Consensus Statement And Guidelines Form The Canadian Pain Society* "Pain Res. *Manag* 2007;12:13-21.
- Brefel Courbon C, Payoux P, Thalamas C, et al. Effect of pain threshold in Parkinson's disease. A clinical and positron emission tomography study. *Mov Disord* 2005;20:1557-1563.
- Honey C, Stoessl A, Tsvi J, et al. Unilateral pallidotomy for reduction of Parkinson pain. *J Neurosurg* 1999;91:198-201.
- Loher T, Burgunder J, Weber S, et al. Effect of chronic pallidal deep brain stimulation on off period dystonia and sensory symptoms in advanced Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73:395-399.