



PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA ARGENTINA

“Santa María de los Buenos Aires”

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

Tesis de doctorado

Miedo a las caídas en las enfermedades neurodegenerativas de los ganglios basales: Rol de la disfunción cognitiva, conductual y autonómica en la asociación entre la percepción de riesgo y el miedo a las caídas

Dra. Cinthia Jennifer Terroba Chambi

Director: Dr. Marcelo Jorge Merello

Co-director: Dr. Daniel Eduardo Vigo

Fecha: Marzo, 2021

Lugar de trabajo: Instituto de Investigaciones Neurológicas Raúl Carrea. Fundación para la lucha contra las enfermedades neurológicas de la infancia. Instituto FLENI-CONICET. Unidad de Movimientos anormales, Buenos Aires, Argentina.

A Eduardo Catacora Ccama, Q.E.P.D.
(Abril, 1961—Julio, 2021)

“Cuando se conozcan minuciosamente las condiciones fisicoquímicas de la memoria, del sentimiento, del raciocinio, y sean analizados y determinados los resortes ocultos que favorecen o contrarían la variación, atrofia y perfeccionamiento de las expansiones neuronales y de sus neurofibrillas interiores; cuando no sea inescrutable arcano la bioquímica de la herencia, de la adaptación y del ejercicio; cuando el futuro ingeniero neuronal (que así se llamará dentro de algunos miles de años), deduzca del examen de un discurso, de un cuadro, de una invención industrial o científica, las células que entraron en vibración, el camino recorrido por la asociación mental, las coordinaciones motrices y hasta el número y cualidad de las percepciones arribadas a la conciencia del autor y que formaron la materia prima de la creación artística o científica... entonces, el hombre será verdaderamente rey de la creación, porque habrá alcanzado el triunfo más glorioso y trascendental de la vida: la conquista de su propio cerebro” .

Santiago Ramón y Cajal

**Prólogo para el libro “Introducción al estudio de la Psicología Positiva”
de Tomás Maestre.
Madrid, 1904**

TABLA DE CONTENIDO

AGRADECIMIENTOS.....	8
PUBLICACIONES.....	10
ABREVIATURAS.....	11
RESUMEN	14
ABSTRACT	17
ÍNDICE DE TABLAS	19
ÍNDICE DE FIGURAS	20
I. INTRODUCCIÓN	22
1.1 Aspectos generales de los ganglios basales	22
1.1.1 Funciones motoras: control del equilibrio, la marcha y la postura	24
1.1.2 Funciones no motoras: cognición, motivación y emociones	32
1.2 Teoría de la Autoeficacia de Bandura.....	37
1.3 Miedo a las caídas (FoF)	43
1.3.1 Conceptualización del FoF.....	43
1.3.2 Instrumentos de medición del FoF.....	48
1.3.3 ¿Temer o no temer? El círculo vicioso del FoF.....	51
1.3.4 ¿Miedo o ansiedad? Posibles bases neurobiológicas del FoF	54
1.3.5 FoF y cognición.....	63
1.3.6 FoF y VFC: El Modelo de Integración Neurovisceral	69
1.3.7 FoF, caídas y FoG	72
1.3.8 ¿Por qué estudiar el FoF en las ENGB?	82
1.4. Percepción del riesgo de caídas (PRoF)	92
1.4.1 ¿Preocuparse o no preocuparse? El dilema de la conciencia de riesgo	92
1.4.2 La relación entre la PRoF y el procesamiento emocional	99
1.4.3 PRoF y cognición	103
1.5. Planteamiento del problema	106
II. OBJETIVOS E HIPÓTESIS.....	109
III. MATERIALES y MÉTODOS.....	111
3.1. Estudio sobre el FoF y la PRoF en las ENGB.....	112

3.1.1	Diseño de la investigación.....	112
3.1.2	Participantes	112
a.	Criterios de inclusión y exclusión	112
3.1.3	Consideraciones éticas	114
3.1.4	Técnicas e instrumentos de evaluación	114
a.	Selección de los instrumentos.....	114
b.	Evaluación del FoF	116
c.	Evaluación de las caídas	117
d.	Definición de grupos según la relación entre FoF y caídas	118
e.	Evaluación del RoF	118
f.	Evaluación cognitiva y conductual	120
g.	Evaluación de funciones autonómicas	124
3.1.5	Análisis estadístico	130
a.	Tamaño de la muestra y poder estadístico	130
b.	Procedimiento estadístico.....	130
3.2.	Estudio de diseño y validación de una nueva escala para evaluar FoF en la EP	133
3.2.1	Conceptualización , estructura y método de puntuación de la FFS.....	133
3.2.2	Diseño y muestra.....	134
3.2.3	Consideraciones éticas	135
3.2.4	Evaluación inicial	135
3.2.5	Evaluación de seguimiento	137
3.2.6	Análisis estadístico	137
IV.	RESULTADOS	139
4.1.	Estudio sobre el FoF y la PRoF en las ENGB.....	139
4.1.1	Descripción de la muestra.....	139
4.1.2	Características clínicas y demográficas de la muestra	140
4.1.3	Miedo a las caídas (FoF)	140
a.	Evaluación longitudinal del FoF	141
b.	Concordancia entre medidas del FoF.....	144
c.	Correlaciones de la Escala Internacional de Eficacia de Caídas (FES-I).....	144
d.	Caracterización clínica según la presencia del FoF.....	145

d.1 FoF en la enfermedad de Huntington (EH).....	151
d.2 FoF en la Atrofia multisistémica (AMS).....	153
d.3 FoF en la Parálisis supranuclear progresiva (PSP).....	155
d.4 FoF en la enfermedad de Parkinson (EP)	156
4.1.4 Caídas	157
a. Prevalencia de caídas	157
b. Evaluación longitudinal de las caídas.....	159
c. Asociación entre FoF y caídas.....	159
d. Reporte cualitativo de las caídas.....	166
4.1.5 Percepción del riesgo de caídas (PRoF).....	170
a. Medición de la PRoF.....	170
b. Concordancia entre medidas del RoF	170
c. Caracterización clínica según la PRoF.....	175
c.1 PRoF en la EH	178
c.2 PRoF en la AMS	179
c.3 PRoF en la PSP	182
c.4 PRoF en la EP	183
d. Asociación entre el FoF y la PRoF.....	184
4.1.6 Análisis multivariado	184
a. Predictores clínicos de la puntuación de la FES-I.....	185
b. Predictores clínicos del FoF.....	186
c. Predictores clínicos de la PRoF	188
4.2. Estudio de diseño y validación de una nueva escala para evaluar el FoF en la EP.....	192
4.2.1 Participantes.....	192
4.2.2 Fase I: Características psicométricas de la FFS.....	192
a. Consistencia interna	192
b. Confiabilidad, aceptabilidad y distribución.....	193
c. Efectos de suelo y de techo	194
d. Validez convergente y discriminante	194
4.2.3 Análisis multivariado	196
4.2.4 Fase II: Correlatos demográficos y clínicos del FoF medido por FFS.....	198

4.2.5 Asociación entre el FoF y caídas.....	200
4.2.6 Reporte cualitativo de las caídas.....	201
V. DISCUSIÓN	205
5.1. Conceptualización, prevalencia y medición del FoF y la PRoF en las ENGB.....	207
5.1.1 Evaluación del FoF: aspectos psicométricos y precisión diagnóstica de las medidas del FoF.....	208
5.1.2 Evaluación de la PRoF: Concordancia entre medidas y aspectos psicométricos.....	211
5.1.3 Asociación entre la PRoF y el FoF.....	212
5.2. Aspectos cognitivos del FoF y la PRoF.....	214
5.3. La ansiedad, el FoF y la PRoF.....	219
5.4. Variabilidad de la frecuencia cardíaca, el FoF y la PRoF.....	223
5.5. Caídas, el RoF y otros determinantes motores del FoF y la PRoF.....	229
5.6. Atributos psicométricos de la nueva escala FFS y su aplicación clínica en la EP.....	233
Integración de la Hipótesis de la tesis.....	235
Fortalezas de la tesis.....	237
Limitaciones de la tesis.....	238
VI. CONCLUSIONES	242
6.1 Sobre el estudio del FoF y la PRoF en las ENGB.....	242
6.2 Sobre el estudio de diseño y validación de una nueva escala para evaluar el FoF en la EP.....	244
6.3 Conclusión final y perspectivas.....	246
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	250
VIII. FINANCIAMIENTO Y RECURSOS	279
IX. ANEXOS	280
A. Escala Internacional de Eficacia para las caídas (FES-I).....	280
B. Nueva Escala para la evaluación del FoF en la EP (FFS).....	281
C. Planilla de registro de la variabilidad de la frecuencia cardíaca.....	284

AGRADECIMIENTOS

La concepción, gestión y culminación de una tesis de doctorado, independientemente del área del conocimiento en la que se desarrolle, implica desafíos que exceden el ejercicio académico. Es una práctica de resistencia que reta de forma constante, y en múltiples sentidos a quien se aventura a emprenderla. Si, además, se desarrolla durante la crisis sanitaria de una pandemia, ésta se convierte en una experiencia inenarrable. Podría parecer una carrera en solitario, pero, en definitiva, no lo es. Esta tesis, tal y como se presenta, es el resultado de contribuciones individuales e institucionales que la hicieron posible. Mi gratitud hacia ellas es infinita.

Al **Dr. Marcelo Merello**, por brindarme la posibilidad de investigar bajo su dirección y por resolver con maestría mis inquietudes en el área de los trastornos del movimiento. Con él aprendí, que el éxito de investigar radica en plantearse las preguntas correctas y asumir el desafío de responderlas. Al **Dr. Daniel Vigo**, por su invaluable rol de codirector, por facilitarme la comprensión de la apasionante y compleja variabilidad de la frecuencia cardíaca; su generosidad y disponibilidad hacia mis dudas metodológicas es solo superada por su paciencia a la hora de explicarlas. Al **Dr. Sergio Starkstein**, por su dialéctica y didáctica en el área de la neuropsiquiatría, en la mística de la psicometría y validación de instrumentos, y en lo humano en general. Al equipo de investigación de la Escuela de Psiquiatría y Neurociencias Clínicas de la Universidad de Fremantle en Australia, al **Dr. David Bruce** y a **Simone Brockman** por su colaboración y gran disponibilidad en la consecución del diseño de la escala FFS. Al Instituto de investigaciones neurológicas "Raúl Carrea" (**FLENI**), por brindar el espacio y los recursos necesarios para la realización de la tesis. A la **Dra. Marcela Tela**, a **Adri Morales**, a **Danny Cerquetti** y a **Federico Nanni**, sin cuyo carisma, empatía y calidez humana, este proceso hubiese sido insípido y tedioso. Al equipo **Movan**: al **Dr. Ángel Camarotta**, a **Alex**, **Julieta**, **Lucía**, **Marco**, **Marlén** y **Miguel**, con y de quienes aprendí más que solo movimientos anormales. Al Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (**CONICET**) por el respaldo científico y

financiero de la beca de doctorado que subsidió la presente investigación. A la **Fundación Lorena Scarafiocca**, por el premio concedido en 2016, y por su admirable dedicación a los pacientes con enfermedad de Huntington. A la **Sociedad Internacional de Parkinson y Trastornos del Movimiento** (MDS) por su loable y continua labor educativa, desde donde he recibido oportunidades inestimables de formación en trastornos del movimiento. Al equipo **BIOMED de la UCA** y a la **Dra. Carolina Abulafia**, por su colaboración genuina en varios proyectos de esta tesis, quien con su gentileza y acuciosidad respondió mis dudas de becaria doctoral. Al servicio de Neurología del **Hospital de Hautepierre** de Estrasburgo y a la **Dra. Christine Tranchant**, su liderazgo entre colegas y su sensibilidad con los pacientes, son tan avasalladores como ejemplares. A las Dras. **Verónica Bruno** y **Patricia Silveyra**, quienes personifican esa valiosa dualidad de ser tan inspiradoras en lo académico como en lo humano. Todo elogio o intento de gratitud parece insuficiente, para reflejar mi profunda admiración por quienes son y por cómo lo han logrado. Son una diana hacia donde dirijo mis aspiraciones como investigadora y como persona. A la **Lic. Adriana Ricca** y a **Laura Rizzi** de "**Sosteniéndonos**", porque confiaron en mí para conducir el proyecto. Aprendí de las mejores y en el mejor lugar a cuidar a quienes cuidan a pacientes con ENGB. Al Instituto Hotchkiss del Cerebro de Canadá (**HBI**), por brindarme la oportunidad de continuar investigando sobre las ENGB. A **Nadia Aranda** y a **Wiló Vargas**, por su asesoría paciente y meticulosa en áreas en las que soy neófito. La prolijidad de este documento es mérito suyo. A **Amparo Chambi**, quien en sorprendente complicidad también logró un doctorado este año, desborda mi orgullo el ser su hija. A mi red infalible de contención emocional: a **Ángela, Andy, Brit, Cristhy, Duny, Edith, Gaby, Mariana, Marce, Milu, Nadia, Juana, Yayo y Shih**, quienes, con su vívida presencia, han sido la fuerza motriz frente a la estática inminente. Finalmente, a **los (as) pacientes**, que con generosidad consienten nuestra inagotable curiosidad científica, mientras viven la progresión de sus enfermedades neurodegenerativas sobreviviendo al "miedo paralizante" de dar el próximo paso.

Publicaciones derivadas de este trabajo de tesis

Goswami N, Schippinger W, Brix B, Wirnsberger R, Batzel J, Morten Frederiksen P, Grassi B, Eklund P, Šimunič B, **Terroba-Chambi C**, Merello M, Steiermark N. Prevention and Monitoring of Falls in Older Persons following Bedrest Confinement. *Clin Intervent Aging*. 2021. Manuscript ID: 291671. Under revision.

Terroba-Chambi C, Bruno V, Vigo DE, Merello M. Heart rate variability and falls in Huntington's disease. *Clin Auton Res*. 2021;31(2):281-292.

Terroba-Chambi C, Bruno V, Millar-Verneti P, Brockman S, Merello M, Starkstein S. Design and validation of a new instrument to assess fear of falling in Parkinson's disease. *Mov Dis*. 2019. 34(10):1496-1504.

Terroba-Chambi C, Bruno V, Rossi M, Merello M. Fear of falling in Huntington's disease *Mov Dis*. 2018. 33 (Suppl 1): S1–S13.

ABREVIATURAS

ABC	Escala de confianza y equilibrio de actividades específicas
ACC	Corteza cingulada anterior
AMS	Atrofia multisistémica
AVD	Actividades de la vida diaria
BAI	Inventario de ansiedad de Beck
BBS	Escala de equilibrio de Berg
BC	Balance confidence
BDI II	Inventario de depresión de Beck, segunda edición
CAG	Triplete Citosina-Adenina-Guanina
CAN	Red Autónoma Central
CoF	Consecuencias de las caídas
CPGs	Generadores de patrón central
CS	Control sano
D1R	Receptor de dopamina D1
D2 MSN	Neuronas estriatales medianas espinosas D2
D2R	Receptor de dopamina D2
Df	Diferencia entre valores del EB y ER
DFA α1	Coefficiente de correlación fractal de corto plazo
DSM-5	Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, quinta edición
EB	Estado de bipedestación
ECG	Electrocardiograma de superficie
EFS	Escala de Fragilidad de Edmonton
EH	Enfermedad de Huntington
ENGB	Enfermedades neurodegenerativas de los ganglios basales
EP	Enfermedad de Parkinson
ER	Estado de reposo
F: M	Relación femenino: masculino
FAB	Frontal Assessment Battery
FC	Frecuencia cardíaca
FDR	False Discovery Rate

FES-I	International Falls Efficacy Scale
FFM	Fear of falling measure
FFS	Fear of falling Scale
fMRI	Resonancia magnética funcional
FoF	Fear of falling
FoG	Congelamiento de la marcha
FrPC	Inquietudes psicológicas relacionadas con las caídas
FSe	Falls efficacy
FVF	Fluencia verbal fonológica
GABA	Ácido gamma-aminobutírico
GPe	Globo pálido externo
GPi	Globo pálido interno
HO	Hipotensión ortostática
HOn	Hipotensión ortostática neurogénica
Hz	Hertz
IRM	Imágenes de resonancia magnética
LC	Locus coeruleus
LED	Dosis equivalente de levodopa
LF/HF	Relación de baja frecuencia/alta frecuencia
ln LF	Logaritmo natural de la potencia espectral en el rango de baja frecuencia
ln VLF	Logaritmo natural de la potencia espectral en el rango de muy baja frecuencia
lpm	Latidos por minuto
MBFS	Motor blocks and festination scale
MDS-UPDRS	Escala Unificada de la EP versión de la Sociedad Internacional de Parkinson y Trastornos del movimiento
mHR	Media de la duración del ritmo cardíaco
mmHg	Milímetros de mercurio
MMSE	Minimental State examination
MoCA	Montreal Cognitive Assessment
mRR	Media de la duración de los intervalos RR
nu	Unidad normalizada
OE	Outcome expectancy
PAD	Presión arterial diastólica

PAM	Presión arterial media
PAS	Presión arterial sistólica
PFC	Corteza prefrontal
PFCd	Corteza prefrontal dorsal
PGS	Percepción general de salud
PPN	Núcleo pedúnculo pontino
PFCm	Corteza prefrontal medial
PRoF	Percepción del riesgo de caídas
PSP	Parálisis supranuclear progresiva
PSPRS	Escala de puntuación de la Parálisis Supranuclear Progresiva
RDoC	Criterios de investigación en dominios
RMSSD	Valor cuadrático medio de las diferencias entre intervalos RR
RoF	Riesgo de caídas
SampEn	Indicador de entropía muestral
SAS	Escala de apatía de Starkstein
SDNN	Desvío estándar de los intervalos RR
SN	Substantia nigra
SNA	Sistema nervioso autónomo
SNc	Substantia nigra pars compacta
SNr	Substantia nigra pars reticulata
STN	Núcleo subtalámico
SWCT	Stroop Word Color Test
TAG	Trastorno de ansiedad generalizada
TMT	Escala de movilidad de Tinetti
TMT-B	Trail Making Test part B
TP	Potencia total
TUG	Prueba Timed-up and Go
UHDRS	Escala Unificada de puntuación de la enfermedad de Huntington
UHDRS-TFC	Capacidad Funcional Total de la Escala Unificada de la EH
UHDRS-TMS	Puntuación motora total de la Escala Unificada de la EH
UMSARS	Escala Unificada de puntuación de la Atrofia Multisistémica
VFC	Variabilidad de la frecuencia cardíaca
VTA	Área tegmental ventral

RESUMEN

Los pacientes con enfermedades neurodegenerativas de los ganglios basales (ENGB), constituyen un grupo de especial interés en el estudio del miedo a las caídas (FoF, por sus siglas en inglés), debido a que presentan un mayor riesgo de caídas (RoF, por sus siglas en inglés) desde etapas tempranas del proceso neurodegenerativo. A pesar del conocido impacto negativo que el FoF impone sobre la funcionalidad y calidad de vida de estos pacientes, la investigación sobre sus causas es limitada, y está enfocada, principalmente, en los aspectos motores sobre los no motores. Existen pocos o ningún instrumento de medición específico y validado para su diagnóstico, y la evaluación simultánea de la percepción del riesgo de caídas (PRoF, por sus siglas en inglés) no ha sido incorporada.

El objetivo de esta tesis es examinar el FoF, la PRoF y sus correlatos clínicos en la Enfermedad de Parkinson (EP), la Atrofia multisistémica (AMS), la Parálisis Supranuclear Progresiva (PSP), y la Enfermedad de Huntington (EH). Se aborda el estudio del FoF, como el nivel de preocupación por las caídas y la PRoF, a través de un enfoque multidimensional que busca establecer el valor clínico de la asociación entre disfunción cognitiva y autonómica en la génesis del FoF y de la PRoF, y validar una escala específica, para evaluar el FoF en la EP.

La primera parte, resume y revisa la literatura existente disponible al comienzo de este proyecto de investigación, sobre el rol de los ganglios basales en la génesis de algunos síntomas motores y no motores, clásicamente vinculados al FoF. Se revisa también la conceptualización de dos constructos: el FoF y la PRoF, así como la descripción de las estrategias de medición de ambos. Con el propósito de caracterizar el FoF y la PRoF en cuatro ENGB, se diseñaron dos estudios exploratorios de cohorte prospectiva y se reclutaron 86 y 95 pacientes respectivamente (figura 12); un grupo equivalente de 22 sujetos control, sin antecedentes familiares de enfermedades neurodegenerativas, para el estudio 1. En el primer estudio, se administró una batería de pruebas sobre el RoF; pruebas neuropsicológicas, con énfasis en las funciones

ejecutivas, y, en paralelo, se realizaron estudios de función autónoma durante el reto ortostático, a partir de la evaluación de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC), con el fin de detectar posibles factores asociados en el desarrollo de FoF y de la PRoF; el establecimiento de asociaciones temporales entre las caídas y el FoF, y caracterizar la asociación entre el RoF y la PRoF en los cuatro grupos de pacientes. A partir de los dominios evaluados, se construyeron modelos de predicción del FoF y de la PRoF. Se encontró una alta prevalencia de FoF y de PRoF en la población estudiada, con un incremento global temporal de los niveles del FoF. El FoF se asoció a una mayor severidad de la enfermedad motora en la EH y la EP; al congelamiento de la marcha (FoG) en la EP, y a ansiedad y depresión en la PSP. Por otro lado, la PRoF se asoció a una mayor duración de la enfermedad motora; a mayor ansiedad y menor VFC en la EH; a mayor edad y disfunción ejecutiva en la EP; a alteraciones de la VFC en la AMS y a disfunción cognitiva global y ejecutiva en la PSP. Un rendimiento ejecutivo disminuido y disfunción autónoma con predominio parasimpático fueron relevantes en los sujetos con RoF que no perciben que están en riesgo; lo que refuerza la hipótesis de que las alteraciones del procesamiento cognitivo y autónomo juegan un rol determinante en el proceso de evaluación global de riesgos, pero no del desarrollo del FoF. Por otro lado, se encontró que las caídas recurrentes son un factor de riesgo importante en el FoF, pero no en la PRoF. Finalmente, la ansiedad resultó ser el factor de riesgo más significativo, tanto para el desarrollo del FoF, como para la PRoF; incluso, en ausencia de caídas, lo cual insta a un mejor entendimiento de los neurocircuitos comunes disfuncionales, en la comorbilidad psiquiátrica de este grupo específico de pacientes.

El segundo estudio, estuvo dirigido a diseñar y validar una escala específica (*"Fear of falling Scale", FFS*) para la evaluación del FoF utilizando el paradigma de la EP y su aplicación en el modelo de esta enfermedad. Se identificó al trastorno de ansiedad generalizada (TAG) como un predictor importante del FoF, lo cual tiene implicancias clínicas relevantes, para una mejor conceptualización del FoF en la EP. Se demostró que la FFS tiene fuertes atributos psicométricos

y que su corta duración y la simplicidad de su uso hacen de este instrumento una herramienta útil, para evaluar el FoF en la EP.

Palabras clave: miedo a las caídas, percepción de riesgo, caídas, enfermedades neurodegenerativas, Enfermedad de Huntington, Enfermedad de Parkinson, Atrofia Multisistémica, Parálisis Supranuclear Progresiva.

ABSTRACT

Patients with neurodegenerative diseases of the basal ganglia (ENGB) constitute a group of particular interest in the study of fear of falling (FoF) because they present an increased risk of falling (RoF) from the early stages of the neurodegenerative process. Despite the known negative impact that FoF imposes on these patients' functionality and quality of life, research on its causes is limited and is mainly focused on motor over non-motor aspects. There are few or no specific and validated measurement instruments for its diagnosis, and the simultaneous assessment of fall risk perception (PRoF) has not been incorporated.

This thesis aims to examine FoF, PRoF, and their clinical correlates in Parkinson's Disease (PD), Multiple System Atrophy (MSA), Progressive Supranuclear Palsy (PSP), and Huntington's Disease (HD). The study of FoF, such as the level of concern for falls and PRoF, is addressed through a multidimensional approach that seeks to establish the clinical value of the association between cognitive and autonomic dysfunction in the genesis of FoF and PRoF and to validate a specific scale to assess FoF in PD.

The first part summarizes and reviews the existing literature available at the beginning of this research project on the role of the basal ganglia in the genesis of some motor and non-motor symptoms classically linked to FoF. The conceptualization of two constructs: FoF and PRoF, and the description of measurement strategies for both are also reviewed. In order to characterize FoF and PRoF in four ENGB, two exploratory prospective cohort studies were designed. Eighty-six and 95 patients were recruited, respectively (figure 12), along with an equivalent group of 22 control subjects with no family history of neurodegenerative diseases, for study 1. In the first study, a battery of tests on RoF was administered; neuropsychological tests, with emphasis on executive functions, and in parallel, studies of autonomic function during the orthostatic challenge were performed, from the assessment of heart rate variability (HRV), in order to detect possible associated factors in the development of FoF and PRoF; the

establishment of temporal associations between falls and FoF, and to characterize the association between RoF and PRoF in the four groups of patients. From the domains assessed, prediction models of FoF and PRoF were constructed. A high prevalence of FoF and PRoF was found in the studied population, with an overall temporal increase in FoF levels. FoF was associated with increased severity of motor disease in HD and PD, freezing of gait (FoG) in PD, and anxiety and depression in PSP.

On the other hand, PRoF was associated with a longer duration of motor disease, greater anxiety and lower HRV in HD, older age, and executive dysfunction in PD, impaired HRV in MSA, and global cognitive and executive dysfunction in PSP. Reduced executive performance and parasympathetic-dominant autonomic dysfunction were relevant in subjects with RoF who do not perceive that they are at risk, reinforcing the hypothesis that cognitive and autonomic processing impairments play a determinant role in the global risk assessment process, but not in the development of FoF. On the other hand, recurrent falls were a significant risk factor in FoF but not in PRoF. Finally, anxiety was found to be the most significant risk factor for both the development of FoF and PRoF, even in the absence of falls, which calls for a better understanding of the common dysfunctional neurocircuitry in the psychiatric comorbidity of this specific group of patients.

The second study aimed to design and validate a specific scale ("Fear of falling Scale", FFS) for the assessment of FoF using the PD paradigm and its application in the PD model. Generalized anxiety disorder (GAD) was an essential predictor of FoF, which has relevant clinical implications for better conceptualizing FoF in PD. It was demonstrated that the FFS has strong psychometric attributes and that its short duration and simplicity of use make this instrument a valuable tool for assessing FoF in PD.

Keywords: fear of falling, risk perception, falls, neurodegenerative diseases, Huntington's disease, Parkinson's disease, Multiple System Atrophy, Progressive Supranuclear Palsy.

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Resumen de la dirección de los hallazgos de la fMRI en los trastornos de ansiedad ...	61
Tabla 2. Resumen de la batería multidimensional administrada.....	124
Tabla 3. Confiabilidad y correlaciones de los ítems individuales de la FFS.....	137
Tabla 4. Características demográficas y clínicas según diagnóstico.....	143
Tabla 5. Asociación entre variables clínicas y autonómicas por grupos según FoF.....	149
Tabla 6. Características demográficas y clínicas por grupos según la presencia del FoF en la AMS.	154
Tabla 7. Asociación de variables demográficas y clínicas, según los grupos de relación FoF-caídas.....	162
Tabla 8. Asociación entre variables de función autonómica en estado de reposo, según los grupos de relación FoF-caídas.....	164
Tabla 9. Asociación entre variables de función autonómica en estado de bipedestación, según los grupos de relación FoF-caídas.....	165
Tabla 10. Reporte cualitativo de las caídas.....	169
Tabla 11. Parámetros psicométricos y nivel de concordancia entre las medidas objetivas del RoF y la pregunta única cerrada del PRoF.....	172
Tabla 12. Asociación entre variables clínicas y autonómicas y la PRoF.....	177
Tabla 13. Características demográficas y clínicas por grupos, según la presencia de la PRoF, en la AMS.....	181
Tabla 14. Resumen de modelos de regresión lineal para los puntajes de FES-I.....	187
Tabla 15. Resumen de modelos del análisis multivariado de regresión logística para la predicción del FoF.....	191
Tabla 16. Resumen de modelos del análisis multivariado de regresión logística para la predicción de la PRoF.....	192
Tabla 17. Comparación de las características demográficas y clínicas de los pacientes con EP, con y sin seguimiento.....	194
Tabla 18. Resumen de modelos de regresión lineal para los puntajes de FFS-2 y caídas.....	198
Tabla 19. Características demográficas y clínicas en función de la relación entre FoF y caídas en EP.....	203

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Neurocircuitos de los ganglios basales.....	21
Figura 2. Esquema de control del movimiento	23
Figura 3. Esquema de las vías directa e indirecta de los ganglios basales.....	26
Figura 4. Constructos por dominios según el enfoque RDoC.....	33
Figura 5. Representación esquemática del circuito del miedo y del circuito límbico córtico-estriado-talamocortical.	35
Figura 6. Esquema de la autoeficacia de Bandura.	38
Figura 7. El círculo vicioso del FoF en las ENGB. Hipótesis gráfica.....	51
Figura 8. Esquema de los principales circuitos cerebrales implicados en el miedo y la ansiedad.....	54
Figura 9. Modelo de Integración Neurovisceral.....	69
Figura 10. Esquema sobre la neurobiología de las caídas.....	73
Figura 11. Posible modelo patológico del FoG en la EP y su asociación con la autoeficacia.....	79
Figura 12. Diagrama de flujo del reclutamiento, evaluación inicial y longitudinal de los estudios 1 y 2.	109
Figura 13. Segmento de un registro de electrocardiograma	116
Figura 14. Mecanismos fisiológicos subyacentes a la VFC.....	118
Figura 15. Comparación por grupos según diagnóstico.....	138
Figura 16. Prevalencia del FoF según diagnóstico.....	140
Figura 17. Puntajes del FES-I durante la evaluación longitudinal.	140
Figura 18. Correlaciones bivariadas significativas entre el puntaje de FES-I y variables clínicas.....	144
Figura 19. Correlaciones bivariadas significativas entre FES-I y variables autonómicas de la VFC.....	145
Figura 20. Asociaciones significativas entre las variables clínicas y autonómicas con el FoF.....	149
Figura 21. Asociaciones significativas entre las variables clínicas y autonómicas con el FoF en la EH.....	150

Figura 22. Asociaciones significativas entre las variables clínicas y el FoF en la PSP.....	154
Figura 23. Asociación entre el FoF y la puntuación de la escala MDS-UPDRS III en la EP.....	155
Figura 24. Asociación entre el FoF y el FoG en la EP.....	155
Figura 25. Frecuencia de caídas según diagnóstico.	156
Figura 26. Asociaciones significativas de las variables clínicas por grupos.....	162
Figura 27. Asociaciones significativas de la VFC por grupos	163
Figura 28. Prevalencia de la PRoF según diagnóstico.	167
Figura 29. Distribución por grupos en base al acuerdo entre el RoF y la PRoF.....	170
Figura 30. Asociaciones significativas entre las variables clínicas y autonómicas por grupos.	172
Figura 31. Asociaciones significativas entre las variables clínicas y autonómicas por subgrupos.....	173
Figura 32. Asociaciones significativas entre las variables clínicas y autonómicas y la PRoF en la EH	177
Figura 33. Asociaciones significativas entre las variables clínicas y la PRoF en la PSP.....	181
Figura 34. Asociaciones significativas entre variables clínicas y la PRoF en la EP.....	182
Figura 35. Validez discriminante de la escala FFS por grupos según los estadios Hoehn & Yahr.....	194
Figura 36. Asociaciones significativas entre las variables clínicas y el FoF medido por FFS en la EP.....	197
Figura 37. Asociación entre el FoF, la ansiedad y la depresión en la EP	198
Figura 38. Asociaciones significativas entre las variables clínicas por grupos	202

I. INTRODUCCIÓN

1. Aspectos generales de los ganglios basales

Los ganglios basales son un grupo de núcleos subcorticales, compuesto principalmente, por el cuerpo estriado (núcleo caudado, putamen y núcleo accumbens), la sustancia negra (SN), el globo pálido y el núcleo subtalámico (STN).

La red anatómica de los ganglios basales, no se definió con precisión sino hasta el siglo XX. Antes de 1786, los ganglios basales se agrupaban con el tálamo, en el cuerpo estriado. Se logró un adelanto importante en su definición, cuando el anatomista francés Félix Vicq d'Azir separó el tálamo del cuerpo estriado en 1786. La diferenciación entre estriado y pálido se llevó a cabo al inicio del siglo XX y la importancia de las conexiones corticoestriales se reconoció a finales de la década de 1960. En 1912, el neurólogo británico Kinnier Wilson ideó el concepto de sistema extrapiramidal, el cual indica que los ganglios basales y una disposición de núcleos del tronco encefálico (núcleo rojo, STN, SN, formación reticular), a los que están conectados (Afifi & Bergman, 1998). Este conglomerado complejo de estructuras neurales, tiene un papel importante en el control motor y, recientemente, se ha demostrado que existió como circuito básico para el control del comportamiento, con la misma organización intrincada que en los mamíferos, muy temprano en la evolución de los vertebrados hace aproximadamente 560 millones de años (S Grillner & Robertson, 2016).

El funcionamiento de dicho sistema implica el control de funciones motoras, cognitivas y afectivas a partir de una distribución de la información por una serie de circuitos cortico-subcorticales paralelos, pero estructural y funcionalmente distintos (Alexander & Crutcher, 1990; Alexander, DeLong, & Strick, 1986; Haber, 2003). Estos circuitos son: 1. los circuitos motor y oculomotor, que participan en el control sensorimotor; 2. el circuito prefrontal dorsolateral, que controla las funciones asociativas y funciones cognitivas; y 3. los circuitos orbitofrontal y

cingulado anterior, asociados con el control límbico y el comportamiento motivado (Alexander et al., 1986) (figura 1).

Aunque clásicamente los trastornos del movimiento como son la enfermedad de Parkinson (EP), parkinsonismos atípicos como la Atrofia Multisistémica (AMS) y la Parálisis supranuclear progresiva (PSP) y la enfermedad de Huntington (EH), son modelos de patología motora de los ganglios de la base; su disfunción implica deficiencias no motoras, psiquiátricas y cognitivas que a menudo pueden ser comórbidas (Macpherson & Hikida, 2019).

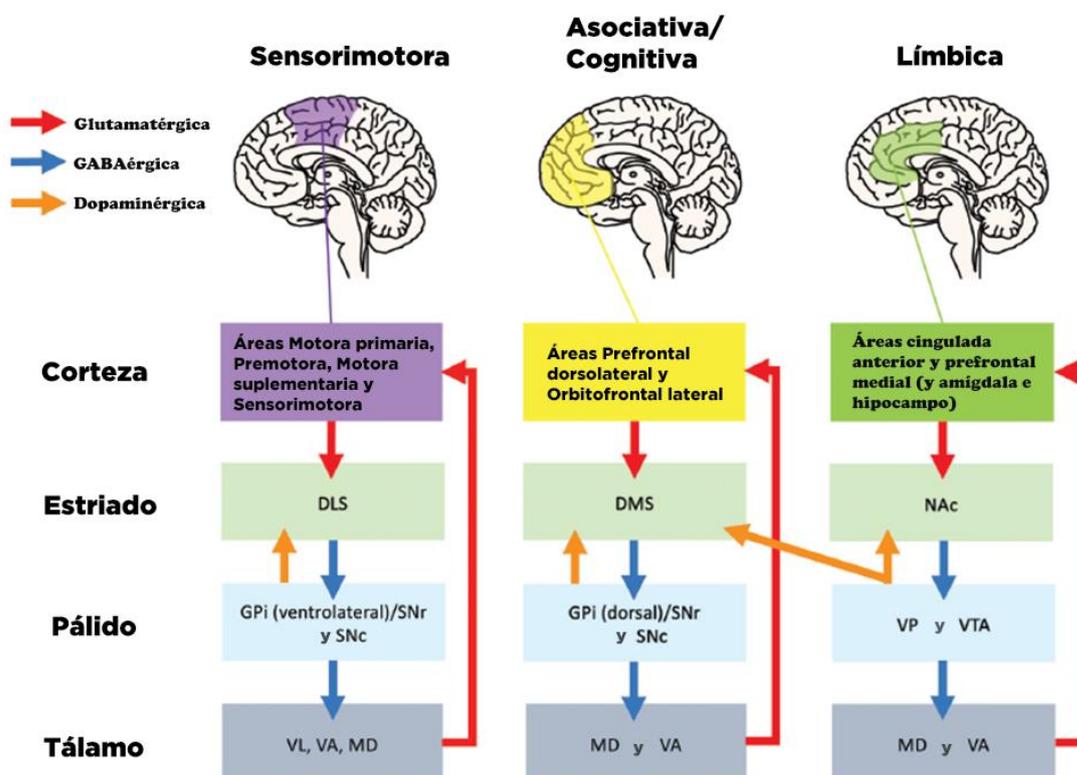


Figura 1. Neurocircuitos de los ganglios basales. Los neurocircuitos de los ganglios basales se pueden dividir en tres bucles funcionales: sensorimotor, asociativo/cognitivo y límbico. Abreviaturas: DLS: estriado dorsolateral; DMS: estriado dorsomedial; GPI: globo pálido interno; MD: tálamo dorsomedial; NAc: núcleo accumbens; Snc: substantia nigra pars compacta; SNr: substantia nigra pars reticulata; VA: tálamo ventral anterior; VL: tálamo ventrolateral; VP: pálido ventral; VTA: área tegmental ventral. Adaptado de (Macpherson & Hikida, 2019).

1.1.1 Funciones motoras: control del equilibrio, la marcha y la postura

"Mover cosas es todo lo que puede hacer la humanidad, y para ello el único ejecutor es un músculo, ya sea susurrando una sílaba o talando un bosque". Esta cita de Charles S. Sherrington¹, resume cómo la mayor parte del procesamiento en el sistema nervioso se dedica a producir el movimiento. La expresión final de la mayoría de los procesos cognitivos y emocionales incluye acciones motoras. Nuestro amplio repertorio motor nos permite caminar, alcanzar diferentes objetos, mantener el equilibrio cuando estamos de pie, respirar, masticar, deglutir y dirigir los ojos a diferentes objetos destacados. Hay circuitos neuronales específicos, para servir a cada una de estas funciones, denominados, a menudo, como los circuitos generadores de patrones centrales (CPGs, por sus siglas en inglés: central pattern generators) o programas motores que, en conjunto, dan cuenta del repertorio motor básico de una especie determinada y se conservan en gran medida desde la lamprea hasta los primates (S Grillner, 1975). La figura 2 resume la organización general del sistema de control del movimiento. Para iniciar un movimiento, en un contexto conductual, el cerebro debe determinar el objetivo general del movimiento, seleccionar los circuitos que deben activarse y, por último, ejecutar los movimientos con una sincronización, velocidad y coordinación precisas. La elección de la acción y la toma de decisiones, representan quizás el nivel más complejo y aquí los ganglios basales desempeñan un papel central y dependen de la entrada de la corteza, el tálamo y el sistema dopaminérgico. Los ganglios basales controlan los diferentes centros de mando en el tronco cerebral que, a su vez activan diferentes líneas de mando en los CPGs específicos en la médula espinal, o de la médula espinal o del tronco encefálico, los cuales son responsables de la ejecución de un programa motor. La ritmicidad automática, la postura y los ajustes durante la locomoción, son regulados por el tronco cerebral y la médula espinal después de que la marcha

¹ Charles Scott Sherrington (Londres, 27 de noviembre de 1857 - Eastbourne, 4 de marzo de 1952) fue un médico neurofisiólogo británico, premio Nobel de Medicina, que estudió las funciones de la corteza cerebral. Considerado el Padre de la neurociencia actual. «Sir Charles Sherrington - Biographical». Nobel Prize official Website. 1932.

se inicia voluntariamente. El cerebelo desempeña un papel importante para el ajuste fino de los movimientos y el aprendizaje motor, mientras recibe simultáneamente la retroalimentación sensorial y la información de la corteza para regular el control predictivo para el ajuste de la actividad a las inevitables perturbaciones que se producen durante los movimientos (S Grillner, 2006).

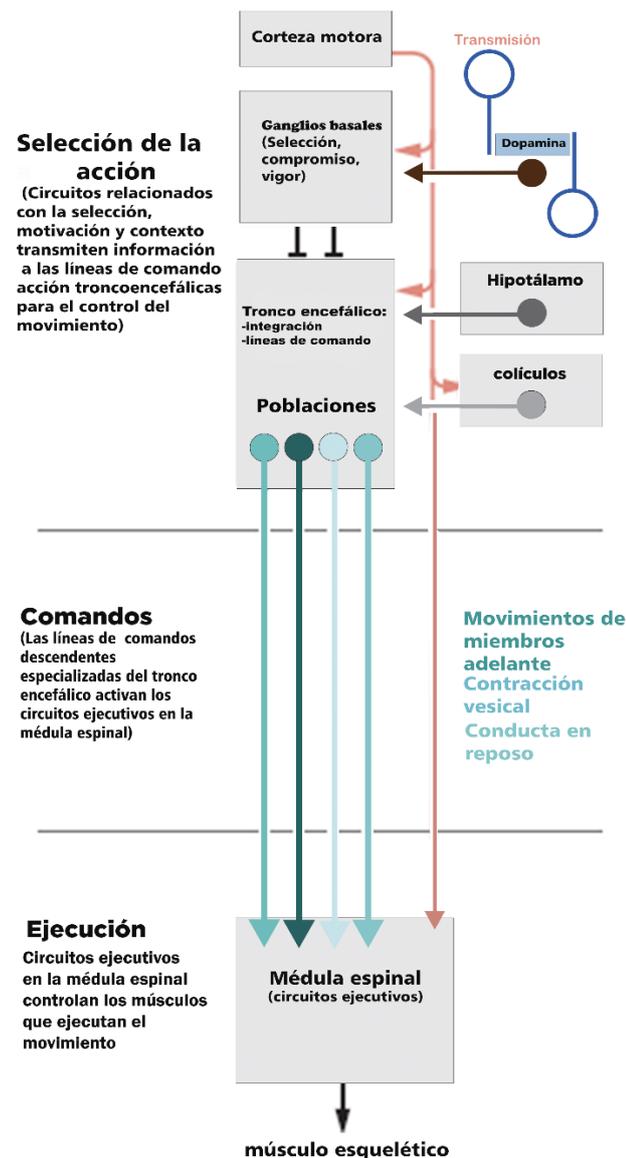


Figura 2. Esquema del control del movimiento (conducta dirigida a objetivos). La contribución de las diferentes partes del sistema nervioso en el control de la motricidad. Adaptado de (Arber & Costa, 2018)

En todo el sistema, armónicamente ejecutado, la disfunción de los ganglios basales provoca importantes déficits motores; ya que su rol es importante a la hora de determinar cuándo un patrón de comportamiento debe ser reclutado. La figura 3 muestra el esquema de las vías directa e indirecta de los ganglios basales. Las proyecciones directas de los núcleos de salida de los ganglios basales [globo pálido interno (GPi) y la sustancia negra *pars reticulata* (SNr)], son de vital importancia en este contexto. Están formados por neuronas GABAérgicas que son espontáneamente activas, a un alto nivel, en condiciones de reposo (Hikosaka & Wurtz, 1983). Proporcionan una inhibición continua de los diferentes centros de mando, para la locomoción en el mesencéfalo, el diencefalo y otros centros motores. Sólo cuando la inhibición tónica se ha eliminado, a través de la entrada del estriado, un centro motor dado será capaz de generar un patrón específico, debido a la desinhibición. Las neuronas del GPi y la SNr, están "diseñadas" para ser tónicamente activas y no necesitan ningún impulso excitatorio, para mantener su actividad inhibitoria. Así, en condiciones de reposo, todos los centros motores del tronco cerebral se mantienen bajo inhibición tónica de la GPi/SNr, y sólo cuando estas neuronas se inhiben desde el estriado, los centros motores se desinhiben y se les permite entrar en funcionamiento. La vía directa de los ganglios basales desde el estriado a la GPi/SNr, inicia la locomoción mediante su acción sobre el mesencéfalo. El receptor de dopamina D1 (D1R) que expresan las neuronas de proyección del estriado, inhibe directamente a las GPi/SNr (Surmeier, Carrillo-Reid, & Bargas, 2011). La activación de las neuronas D1R estriatales, depende a su vez de la entrada de la corteza, el tálamo y el sistema dopaminérgico. La corteza, en particular los aspectos sensoriomotores, proporciona el 55% de la entrada glutamatérgica al estriado y los diferentes núcleos talámicos proporcionan el resto (Alloway, Smith, Mowery, & Watson, 2017). La entrada cortical procede principalmente de dos tipos de neuronas piramidales de la capa 5: 1) Las que se proyectan al tronco cerebral-médula espinal (tipo PT) y emiten colaterales hacia el estriado a su paso por esta estructura, y 2) Las neuronas intratelencefálicas (tipo IT) que se originan en la corteza del lado ipsilateral o contralateral y terminan en el estriado; además, la

entrada dopaminérgica procedente de la SNc y el área tegmental ventral (VTA), es de vital importancia para el funcionamiento de los ganglios basales, al igual que la entrada de 5-hidroxitriptamina de los núcleos del rafe y el control de la histamina. Las áreas del estriado ventral (núcleo accumbens, NAc) y dorsal, parecen estar implicadas en el control de la locomoción. La vía indirecta de los ganglios basales reduce la actividad locomotora. Otro conjunto de neuronas de proyección estriatal GABAérgicas, expresan receptores de dopamina D2 (D2R), y en este caso la dopamina causa una inhibición neta al tener efectos esencialmente opuestos a los de los D1R en las diferentes moléculas objetivo (Surmeier et al., 2011). Las neuronas que expresan D2R tienen diferentes dianas descendentes; inicialmente, como inhibidor del globo pálido externo (GPe) que se proyecta al STN glutamatérgico que excitará el GPi/SNr. El efecto neto de la activación de las neuronas de proyección D2R estriatales, será una mayor actividad en el STN y, por tanto, también en el GPi/SNr, que inhibirá aún más a los centros motores a los que se dirige (Cui et al., 2013).

Las descripciones históricas clásicas, típicamente mencionan las alteraciones de la marcha y el equilibrio como características destacadas de los trastornos de los ganglios basales, las cuales fueron inferidas a partir de tres líneas de evidencia: la primera y más antigua, basada en observaciones en pacientes con lesiones "selectivas" en la misma área (Bhatia KP & Bloem BR, 2004). La descripción de jóvenes adictos a las drogas en California (EE. UU.), con exposición intravenosa a un análogo de la heroína autosintetizada llamado MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina) causó un síndrome hipocinético-rígido subagudo que se parecía mucho a la EP grave. Significativamente, los pacientes con parkinsonismo inducido por MPTP tenían graves alteraciones de la marcha y la postura (Bloem BR & Roos RA, 1995). El parkinsonismo postencefálico, también se asoció con problemas severos de marcha y equilibrio (Martin JP, 1967). El globo pálido soporta la peor parte del daño en este desorden, sugiriendo su rol crítico en la regulación de marcha y equilibrio.

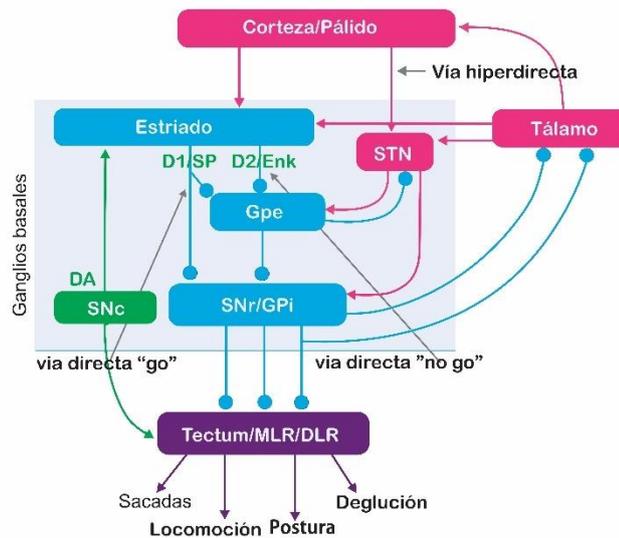


Figura 3. Esquema de las vías directa (go) e indirecta (no go) de los ganglios basales. El cuerpo estriado está formado por neuronas GABAérgicas (color azul) al igual que el GPe, GPI y la SNr. La SNr y el GPI representan el nivel de salida de los ganglios basales, que se proyectan a través de diferentes subpoblaciones de neuronas al tectum óptico (colículo superior), las regiones de mando locomotoras mesencefálicas (MLR) y diencefálicas (DLR), y otras regiones motoras del tronco cerebral, regiones de mando locomotoras, centros motores adicionales del tronco cerebral y también de vuelta al tálamo, con copias de la información enviada al tronco cerebral. El bucle indirecto está representado por el GPe, el STN y el nivel de salida SNr/GPI, siendo el efecto neto un aumento de la actividad en estos núcleos. Las neuronas estriatales de la vía directa a la SNr/GPI expresan el receptor de dopamina D1 y la sustancia P, mientras que las neuronas de la vía indirecta en el estriado expresan el receptor D2 de la dopamina (D2) y la encefalina (Enk). Las neuronas glutamatérgicas excitatorias se representan en rojo. También se indica la entrada de dopamina de la SNc (verde), al estriado y a los centros del tronco cerebral. Adaptado de (S Grillner & Robertson, 2016).

La segunda línea de evidencia proviene de estudios experimentales en animales con lesiones o estimulación de partes selectivas de los ganglios basales. Algunos ejemplos de alteraciones marcadas de la postura y el equilibrio, fueron observadas en monos con lesiones electrolíticas bilaterales del globo pálido y posiblemente estructuras aledañas (Denny-Brown, 1962), al igual que el modelo animal del parkinsonismo inducido por el MPTP, que provoca una muerte bastante selectiva de las células nigrales en animales (Langston, 1989; Ricaurte, Langston, Irwin, DeLanney, & Forno, 1985), o el modelo animal con lesiones selectivas del mesencéfalo dorsal, donde la destrucción del núcleo pedúnculo pontino (PPN, por sus siglas en inglés: pedunculopontine nucleus), provoca un importante síndrome acinético en monos

(Munro-Davies, Winter, Aziz, & Stein, 1999); mientras que, por el contrario, la estimulación química o eléctrica del mesencéfalo dorsal, conduce al mantenimiento de los movimientos de marcha en ratas y gatos (Pahapill & Lozano, 2000). Finalmente, una tercera línea de evidencia es obtenida de las actuales teorías sobre las funciones normales de los ganglios basales. Muchas de estas teorías se basan, en parte, en los mencionados "estudios de lesiones" en pacientes humanos y en animales de experimentación. Sin embargo, hay que tener en cuenta que los estudios de lesiones, por sí solos, no son concluyentes, debido a la compleja organización paralela de múltiples circuitos de los ganglios basales, lo que permite que una región compense un déficit en otra (Bhatia KP & Marsden CD, 1994).

El modelo tradicional de los ganglios basales hace hincapié, principalmente, en las proyecciones talamocorticales "ascendentes" hacia la corteza y el área motora suplementaria. La dopamina es el neurotransmisor clave dentro de este circuito, aunque el glutamato y el ácido gamma-aminobutírico (GABA, por sus siglas en inglés: gamma aminobutyric acid), también desempeñan un papel importante. Esta parte del circuito de los ganglios basales es responsable de la ejecución automática de los movimientos iniciados centralmente, en particular la de movimientos secuenciales dentro de un plan motor aprendido (Marsden, 1982). Esto podría ser relevante para la iniciación y el mantenimiento de los movimientos rítmicos en condiciones cotidianas.

Una segunda función importante de los ganglios basales, es la adaptación flexible del comportamiento motor, cuando se cambia el contexto ambiental (Bhatia KP & Marsden CD, 1994). Resulta especialmente interesante la función de adaptación, en la que los ganglios basales comparan el plan motor original (la copia eferente) con el movimiento real en curso. Para lograrlo, los ganglios basales reciben abundante información propioceptiva aferente, siendo, principalmente, el globo pálido el que asiste en el procesamiento de esta información somatosensorial (Filion, Tremblay, & Bedard, 1988). Esta función "comparadora", ayuda a los

sujetos a emplear estrategias motoras predictivas y a cambiar su conjunto motor o cognitivo, según las exigencias de la tarea en cuestión (Bhatia KP & Bloem BR, 2004). Evidentemente, también es importante para la regulación de la postura y la marcha en nuestro entorno en constante cambio.

En los últimos años, las proyecciones "descendentes" de los ganglios basales al tronco del encéfalo, han suscitado más atención. Este bucle descendente, está implicado en la preparación de la médula espinal, para el momento en que recibe las órdenes volitivas de la corteza motora (función de control de la ganancia), contribuyendo al control de los procesos motores automáticos que implican, principalmente, estructuras axiales, como la bipedestación, la marcha y la regulación del tono muscular. El STN proyecta directa e indirectamente (a través del GPi y la SNr) al PPN dentro del mesencéfalo dorsal. A su vez, el PPN proyecta a partes del tronco cerebral inferior y a la médula espinal que participan en el control de la musculatura axial y proximal de las extremidades (Pahapill & Lozano, 2000). El PPN parece ser "el centro locomotor mesencefálico", por varias razones. En primer lugar, los estudios sobre lesiones y estimulación en animales sugieren que el PPN contiene un generador de patrones para la locomoción. En segundo lugar, el PPN podría modular la marcha mediante el procesamiento de la información sensorial procedente de la médula espinal, ayudando así a adaptar la marcha a los acontecimientos externos (Pahapill & Lozano, 2000). La pérdida de marcadores colinérgicos talámicos detectables *in vivo* mediante tomografía por emisión de positrones, presumiblemente por la pérdida de proyecciones colinérgicas desde el PPN, correlaciona con las caídas en pacientes con EP (Bohnen et al., 2009; S Gilman et al., 2010). Por último, al vincular el comportamiento motor con los sistemas de recompensa, el PPN podría estar en la dirección evolutiva de la marcha hacia objetivos potencialmente gratificantes. Algunos estudios sugieren que el PPN podría estar realmente implicado en la marcha humana (Hanakawa et al., 1999; Masdeu, Alampur, Cavaliere, & Tavoulareas, 1994; Yu, Z, Guo, J, & Y., 2020). Como ejemplo

puede observarse como en la EP o en la PSP, caracterizadas por la pérdida de células dentro del PPN, se suelen observar trastornos de la marcha.

Otra estructura potencialmente importante del sistema es el *locus coeruleus* (LC). El LC es un pequeño núcleo pigmentado situado bilateralmente en el tegmento pontino y es la principal fuente del neurotransmisor excitador norepinefrina. El LC inerva áreas extensas del SNC, incluyendo la médula espinal, el neocórtex, el hipocampo y el cerebelo. También tiene una estrecha relación anatómica con el PPN, que puede ser influenciado por proyecciones noradrenérgicas (Pahapill & Lozano, 2000). La parte más caudal y ventral, contiene neuronas que proyectan a la médula espinal y al cerebelo. La parte más rostral y dorsal, formada por grandes células, se proyectan principalmente al neocórtex (German et al., 1992), las cuales podrían ser importantes para el control del equilibrio y del comportamiento (Poe et al., 2020).

Actualmente, estamos en el umbral de importantes descubrimientos sobre cómo esta diminuta estructura del tronco cerebral ejerce una influencia tan variada sobre la función cerebral y el comportamiento. Primero, todas las neuronas del LC reciben entradas relacionadas con la excitación autonómica, pero distintas subpoblaciones de esas neuronas pueden codificar procesos cognitivos específicos, presumiblemente a través de entradas más específicas de las áreas del cerebro anterior, con patrones específicos de inervación de áreas objetivo y heterogeneidad en la distribución de los receptores (Poe et al., 2020). Segundo, a partir de modelos animales en gatos y monos, se sugiere que el LC participa en la iniciación de la locomoción y que se activa en situaciones que exigen atención inmediata y respuestas de afrontamiento, lo cual podría ser relevante cuando los sujetos deben manejar repentinamente perturbaciones inesperadas del equilibrio. Tercero, el LC tiene importantes funciones autonómicas, y la disfunción podría contribuir a la hipotensión ortostática (HO) en las α -sinucleopatías como la AMS y la EP. En cuarto lugar, la vía coeruleospinal controla las motoneuronas bulbares y espinales y, por tanto, ayuda a regular la salida de la corteza motora

(incluido el control de la ganancia de los reflejos de las extremidades) (Braak et al., 2000; Poe et al., 2020; Pompeiano, 1992). Por último, dadas sus amplias proyecciones, el LC desempeña un papel de coordinación en la vinculación de diferentes funciones cerebrales. Dado que el control del equilibrio requiere una conexión entre disímiles áreas cerebrales y sistemas funcionales separados, se postula al LC como "coordinador" adecuado y su disfunción podría conducir a un equilibrio precario (Bhatia KP & Bloem BR, 2004).

El grado de influencia de los problemas de equilibrio y marcha, como expresión de enfermedad de los ganglios basales, pueden ser la principal o incluso la única manifestación de la enfermedad. En la EP idiopática y otras formas de parkinsonismo como son la AMS y la PSP, la pérdida de células productoras de dopamina, dentro de la *substantia nigra*, sugiere que las vías dopaminérgicas centrales están involucradas en el control postural normal (Bhatia KP & Marsden CD, 1994). En algunos trastornos, la marcha y el equilibrio se afectan tempranamente en el curso de la enfermedad, algunos ejemplos son la PSP, la AMS, la degeneración corticobasal, la demencia con cuerpos de Lewy; en otros son una manifestación tardía de la enfermedad, tal es el caso de la EP cuya progresión según los estadios de Hoehn y Yahr (Hoehn & Yahr, 1967) que indica que la inestabilidad postural está inicialmente ausente (estadios 1 y 2), emerge en el estadio 2.5 y se convierte en el determinante de la progresión posterior desde el estadio 3 a la etapa 5.

1.1.2 Funciones no motoras: cognición, motivación y emociones

Ha sido propuesto que el reconocimiento de que las características no motoras, como la ansiedad, el deterioro cognitivo o el FoF son tan importantes en la evaluación del impacto de la enfermedad neurodegenerativa como el deterioro motor puro (Schapira, Chaudhuri, & Jenner, 2017; Schrag & Quinn, 2020).

En el ámbito clínico, aunque el diagnóstico basado en la quinta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5, 2013) sigue siendo la norma para

el diagnóstico de algunos de estos síntomas, ha habido un impulso del Instituto Nacional de Salud Mental de los Estados Unidos (NIMH, por sus siglas en inglés)², para considerar estos trastornos dimensionalmente y en un *continuum* en lugar de categóricamente. Surgen, entonces, los Criterios de Dominio de Investigación (RDoC, por sus siglas en inglés: Research Domain Criteria), como estrategia de investigación reconceptualizada que se centra en constructos de la psicopatología definidos por neurocircuitos específicos a partir del análisis fisiológico, molecular, genético y conductual (Elmer, Brown, & Shepard, 2016). Con un enfoque de neurociencia traslacional, estos criterios reconocen que las dimensiones de la conducta pueden traspasar las categorías de diagnósticos tradicionales y conduce a una nosología diagnóstica revisada de constructos agrupados en cinco grandes dominios (valencia negativa, valencia positiva, cognición, procesos sociales y activación/regulación), con el objetivo de comprender el neurocircuito que controla estos dominios para poder tratar su disfunción, en lugar de su mera categorización (Elmer et al., 2016; Kozak & Cuthbert, 2016).

En este nuevo marco, los sistemas de valencia negativos son los principales responsables de las respuestas a situaciones o contextos aversivos, como el miedo, la ansiedad y la pérdida (figura 4). El miedo como “amenaza aguda”, implica la activación del sistema motivacional defensivo del cerebro, como una respuesta adaptativa para promover comportamientos que protegen al organismo del peligro percibido. El miedo puede involucrar representaciones internas y procesamiento cognitivo y puede ser modulado por una variedad de factores; mientras que la ansiedad, como “amenaza potencial”, se describe como la activación de un sistema cerebral, en el que el daño puede ocurrir potencialmente, pero es distante, ambiguo o de baja/incierta probabilidad, caracterizado por un patrón de respuestas como la evaluación de riesgos mejorada (vigilancia). Estas respuestas a las amenazas de baja inminencia son

² <https://www.nimh.nih.gov/research/research-funded-by-nimh/rdoc/index.shtml>

cualitativamente diferentes a las conductas de alta amenaza de inminencia que caracterizan al miedo.

Debido a su papel en el control de la selección de acciones y la toma de decisiones, se cree que los neurocircuitos de los ganglios basales desempeñan un papel importante en el funcionamiento normal y anormal de los dominios RDoC. A partir de estudios en roedores se ha encontrado que las vías de salida estriatal están implicadas en el control de varios de los dominios de los RDoC. En concreto, se ha demostrado que las vías de salida de las neuronas estriatales medianas espinosas D2 (D2-MSN), son cruciales para el funcionamiento eficaz en dominios de valencia negativa, tales como el miedo, la ansiedad, y los dominios de procesos cognitivos, incluyendo el aprendizaje de la amenaza aguda y la frustración por no-recompensa, así como la actualización flexible de la memoria de trabajo y el control cognitivo de la inhibición de la respuesta ante una situación amenazante (Hikida, Kimura, Wada, Funabiki, & Nakanishi, 2010; Macpherson et al., 2016; Mcpherson & Hikida, 2019; Yawata, Yamaguchi, Danjo, Hikida, & Nakanishi, 2012). Estos hallazgos demuestran que las alteraciones de las vías de los ganglios basales podrían participar en la disfunción de varios dominios de los RDoC. Por otro lado, el marco de los RDoC también explicaría los altos niveles de comorbilidad entre los trastornos psiquiátricos, ya que varios síntomas de uno o más constructos dentro de un dominio pueden repercutir negativamente en las funciones de todos los dominios (Mittal, Bernard, & Northoff, 2017). Por ejemplo, la alteración del neurocircuito de los ganglios basales, que da lugar a un procesamiento cognitivo disfuncional, como el deterioro de la atención y la memoria de trabajo, puede dar lugar a una incapacidad para atender o recordar eficazmente las señales de la recompensa, interrumpiendo el aprendizaje de la recompensa y la construcción de la acción de la valencia positiva (Elmer et al., 2016). Así, los procesos cognitivos disfuncionales y dominios de valencia negativa, como el miedo y la ansiedad, pueden ser el resultado de alteraciones de los circuitos neurales similares y comprender, por ejemplo la implicancia del circuito límbico de los ganglios basales en el procesamiento de orden superior de la información emocional, el que

actúa como una puerta para fuentes generalizadas de señales emocionales (T Hadjistavropoulos, Delbaere, & Fitzgerald, 2011). Además, una vía similar podría explicar el impacto de FoF en otros constructos psicológicos como la calidad de vida, la depresión y el aislamiento social (T Hadjistavropoulos et al., 2011).

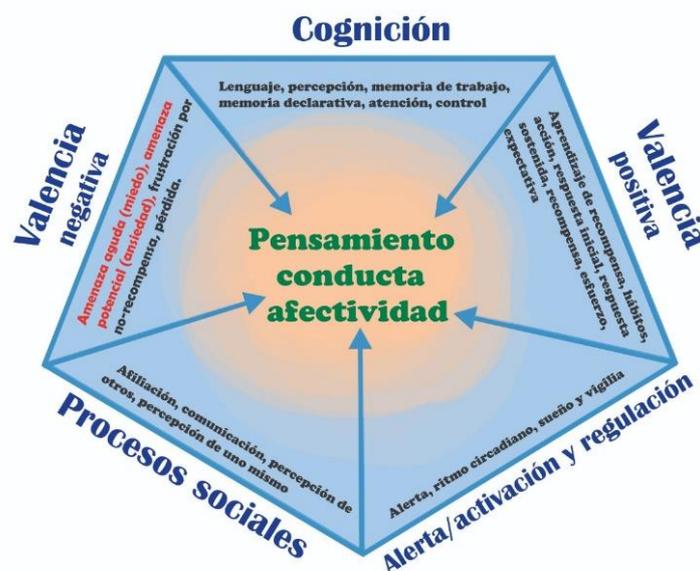
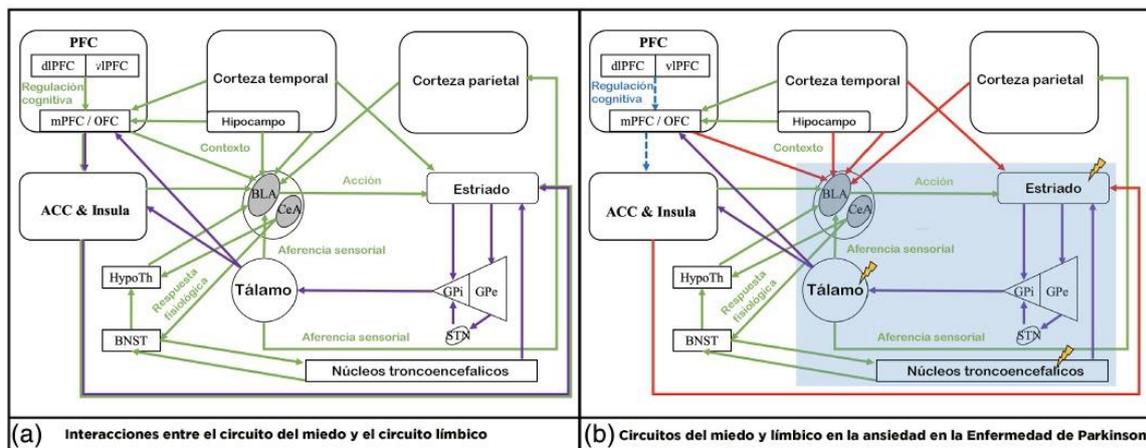


Figura 4. Constructos por dominios según el enfoque RDoC. El marco RDoC prevé conjuntos de constructos psicológicos organizados en cinco dominios asociados. 1. Sistemas de valencia positiva (Respuesta a la recompensa, Aprendizaje de la recompensa, Valoración de la recompensa), 2. Sistemas de valencia negativa Amenaza aguda (miedo), Amenaza potencial (ansiedad), Amenaza sostenida, Pérdida, Frustración por no-recompensa), 3. Sistemas cognitivos (Atención, Percepción, Memoria declarativa, Lenguaje, Control cognitivo, Memoria de trabajo), 4. Procesos sociales (Afilación y apego, Comunicación social, Percepción y comprensión de sí mismo, Percepción y comprensión de los otros), 5. Sistemas de excitación y regulación (Estado de alerta y excitación, Ritmos circadianos, Sueño – vigilia) Se piensa que los constructos individuales que funcionan a lo largo de un continuo que va de lo normal a lo anormal. El equilibrio de la funcionalidad de los constructos contribuye a la constitución mental general del individuo. Abreviatura: RDoC: *Research Domain Criteria*. Adaptado de (Elmer et al., 2016).

La integración de las funciones no motoras de los ganglios basales puede, en cierto sentido, resultar compleja debido a las múltiples estructuras anatómicas implicadas y los múltiples

mecanismos neuroquímicos que participan en el funcionamiento de los cinco circuitos básicos de los ganglios basales. Estos circuitos se superponen y pueden constituir partes de una vía más amplia, en la que diferentes partes desempeñan funciones en la ansiedad y el miedo (Adolphs, 2013; Duval, Javanbakht, & Liberzon, 2015; Shin & Liberzon, 2010; Steimer, 2002) . Con la incorporación de nuevas técnicas de diagnóstico en neuroimágenes, el bucle límbico de los ganglios basales está siendo desentrañado con mayor precisión y énfasis. Así lo demuestra una revisión sistemática reciente de Carey et al. (2020) conducida con el fin de identificar las regiones cerebrales implicadas en la ansiedad, el miedo y su asociación con el circuito límbico cortico-estriado-talamocortical en la EP. La figura 5 muestra la representación esquemática del circuito del miedo y del circuito límbico cortico-estriado-talamocortical en el cerebro humano a partir de la comparación del modelo clásico de interacciones en el cerebro normal (Hartley & Phelps, 2010; Nuss, 2015; Shin & Liberzon, 2010; Steimer, 2002) y los cambios en el circuito del miedo y límbico en la ansiedad de la EP a partir de estudios con fMRI, PET y SPECT cerebrales (Carey et al., 2020). Los principales hallazgos de la revisión fueron: 1) La severidad de la ansiedad se asoció con cambios en el circuito del miedo y en el circuito límbico cortico-estriatocortical. 2. En el circuito del miedo, se observó una reducción volumen de materia gris de la amígdala y la corteza cingulada anterior (ACC); una mayor conectividad funcional entre la amígdala y la corteza orbitofrontal (OFC) y el hipocampo y entre el estriado y la corteza prefrontal medial (PFCm), la corteza temporal y la ínsula; y una conectividad reducida entre la PFC lateral y la OFC, el hipocampo y la amígdala. En el circuito límbico cortico-estriada-talamocortical, se observó una reducción de la conectividad funcional entre el estriado y la ACC; una menor actividad dopaminérgica y noradrenérgica en el estriado, el tálamo y el LC, y una actividad serotoninérgica reducida en el tálamo. La neuropatología de la EP puede afectar a estos circuitos de diferentes maneras, lo que explica la alta prevalencia de la ansiedad en la EP y también los síntomas cognitivos, motores y psiquiátricos asociados (Carey et al., 2020; De Micco et al., 2021).



Legendas:

- Circuito del miedo
- Circuito límbico Cortico-basal-talamocortical
- Activación/conectividad funcional incrementada
- Desactivación/ conectividad funcional disminuida
- Involucrado en ambos circuitos
- Estado hipodopaminérgico e hiponoradrenérgico
- ⚡ Localización común de lesión en ambos circuitos

Figura 5. Representación esquemática del circuito del miedo y del circuito límbico córtico-estriado-talamocortical en el cerebro humano: (a) Modelo clásico de interacciones en el cerebro normal tal como se informa en la literatura; (b) cambios en el circuito del miedo y límbico en la ansiedad de la EP. El área azul corresponde a las estructuras con una reducción de la unión de los receptores para la dopamina y la noradrenalina, pero en estos estudios no se ha informado sobre los cambios estructurales y de conectividad funcional para los ganglios basales y el tálamo. Por lo tanto, esto no significa que no haya cambios. Abreviaturas: ACC: córtex cingulado anterior; BLA: núcleo basolateral de la amígdala; BNST: núcleo del lecho de la estría terminal; CeA: núcleo centromedial de la amígdala; GP(e/i): globo pálido (externo/interno); HypoTh: hipotálamo; OFC: corteza orbitofrontal; PFC (m/dl/vl): corteza prefrontal medial/dorsolateral/ventrolateral); STN: núcleo subtalámico. Adaptado de (Carey et al., 2020)

1.2 Teoría de la Autoeficacia de Bandura

Albert Bandura³ (1977) introdujo por primera vez el concepto de la autoeficacia en la publicación seminal del artículo titulado "*Self-efficacy: Toward a Unifying Theory of Behavioral Change*". Posteriormente, en 1986 situó el constructo dentro de la Teoría Cognitiva Social como modelo integrativo del comportamiento humano que destaca el rol de las creencias autorreferentes en la conducta. Bandura define la autoeficacia como "*los juicios, las creencias o la confianza que un individuo tiene sobre su capacidad para realizar una actividad con éxito*"

³ Albert Bandura (Mundare, 1925) Psicólogo canadiense creador de la Teoría de la Cognición Social.

(Bandura, 1977). De acuerdo con Bandura, las creencias que las personas tienen acerca de sus capacidades son mejores predictores de la conducta futura que su nivel de habilidad real, los logros anteriores o el conocimiento que el individuo posea de la actividad que va realizar, y donde los sujetos son vistos como proactivos y autorreguladores de su conducta más que como reactivos y controlados por fuerzas ambientales o biológicas (Bandura, 1986).

Para una mejor comprensión de las inquietudes o preocupaciones psicológicas relacionados con las caídas (FrPC, por sus siglas en inglés: falls-related psychological concerns) algunos investigadores han relacionado el FoF con el constructo autoeficacia (Cheal & Clemson, 2001; McAuley, Mihalko, & Rosengren, 1997; ME Tinetti & Powell, 1993). La forma en que los sujetos interpretan la información aportada por las fuentes de autoeficacia va a influir y afectar directamente sus creencias, lo cual afectará su conducta y, de esta forma, su medio ambiente (Pajares, 1997). Por otro lado, la forma en que los sujetos interpretan los resultados de su propio rendimiento informa y altera su entorno y sus creencias sobre sí mismas, que, a su vez, informan y alteran el rendimiento posterior (figura 6). Desde este razonamiento, dos elementos principales fueron descritos por Bandura en esta teoría: las expectativas o creencia de eficacia y las expectativas o creencias de resultado (Bandura, 1977, 1982). A partir del análisis de estos dos elementos, el proceso básico de creación y de utilización de las creencias de autoeficacia es bastante intuitivo y secuencial:

El sujeto se compromete en la realización de una conducta → interpreta los resultados de esta conducta y la información aportada por cada una de las fuentes de autoeficacia → usa estas interpretaciones, para crear y desarrollar creencias acerca de sus capacidades → se compromete, nuevamente, en la realización de conductas en dominios similares comportándose de acuerdo con las creencias creadas

Esta secuencia de acontecimientos pone de manifiesto el enfoque interactivo entre “persona-conducta-ambiente”, que es la base de la concepción de Bandura sobre el determinismo recíproco, la visión de que: 1. Los factores personales en forma de cognición,

afecto y eventos biológicos, 2. El comportamiento y 3. Las influencias ambientales, crean interacciones que resultan en una reciprocidad triádica.

Sin embargo, un funcionamiento competente requiere, además de la precisión en la autopercepción de eficacia, la posesión de habilidades reales y el conocimiento de la actividad a realizar, así como de los juicios del sujeto acerca de los resultados más probables que una conducta determinada producirá. A este último proceso, Bandura lo denominó “expectativas de resultados” y es uno de los componentes principales con utilidad predictiva de las creencias de autoeficacia. Por lo tanto, como puede ser observado en la figura 6, el proceso que media entre la persona y la conducta son las creencias o expectativas de autoeficacia y el que media entre la conducta y el resultado son las expectativas o creencias de resultado (Bandura, 1977).

El alcance interpretativo de la Teoría de autoeficacia de Bandura, en la evaluación de la PRoF y del FoF es auspicioso, fundamentalmente a partir de las diferencias entre expectativas de eficacia y expectativas de resultado. Las expectativas de eficacia se refieren a la convicción de que uno mismo puede ejecutar con éxito la conducta necesaria para producir un resultado, mientras que las expectativas de resultado son las estimaciones personales de que realizar una conducta con éxito conducirá a ciertos resultados. Aunque ambas giran alrededor de los resultados, deben ser diferenciadas, puesto que una persona puede creer que seguir un curso de acción determinado producirá ciertos resultados, pero se inhibirá en su acción desde el momento en que piense que carece de las habilidades necesarias para ejecutarlas (por ejemplo, en la subestimación de habilidades motoras, para la marcha en un paciente con FoF sin historia de caídas). Además, las creencias de autoeficacia también están relacionadas con FoF en el sentido de que el miedo se ve afectado por las creencias (Barlow, 2014). Aquellos que confían en que no se caerán, por ejemplo, serían menos propensos a presentar FoF, en comparación con los que creen que probablemente se caerán y se lesionarán.

Bandura además incorpora a su teoría la definición de “juicios de resultados” y plantea la posibilidad de obtenerlos en el ambiente, es decir, tiene en cuenta al ambiente interactuando

con el logro de resultados (Bandura, 1984). De esta manera, un alto sentido de eficacia personal y un ambiente que responda reforzando las conductas, producirá una capacidad activa de respuesta.

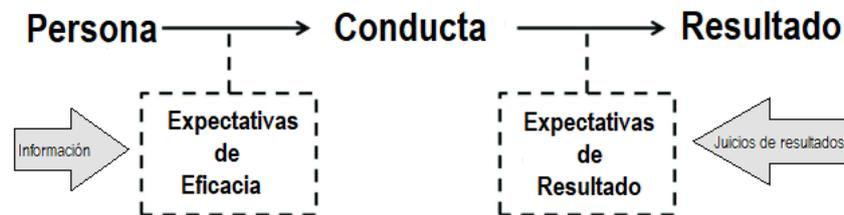


Figura 6. Esquema de la Autoeficacia de Bandura. La expectativa de autoeficacia o autoeficacia percibida, así como la expectativa de resultado, se consideran determinantes del comportamiento humano. La expectativa de autoeficacia es la creencia sobre la probabilidad de realizar la conducta con éxito cuando el sujeto tiene la intención de realizarla. La expectativa de resultado es la creencia sobre la probabilidad de un resultado concreto, dada la conducta objetivo del sujeto. Las diversas fuentes de información modulan la expectativa de autoeficacia, mientras que los juicios de resultado modifican la expectativa de resultado. Adaptado y modificado de (Bandura, 1977).

De acuerdo con la Teoría Cognitiva Social (Bandura, 1982, 1986), el rol de la información en la evaluación de riesgos es un aspecto trascendental. El impacto de las creencias de autoeficacia dependerá de cómo estas creencias se estimen cognitivamente. En este sentido Bandura destaca que los aspectos cognitivos son una de las características básicas de su teoría, y por esto es considerada una teoría cognitivo-conductual. Lo que parece claro, a partir de la propuesta de Bandura, es que el ser humano no se limita a reaccionar ante estímulos, sino que los interpreta, siendo el cómo los interpreta, es decir, cómo se procesa la información recogida por la experiencia, y cómo se emplea el conocimiento adquirido en la conducta definitorios en el éxito del resultado (Pajares, 1997). Estas estimaciones incluyen toda una serie de factores contextuales, y temporales. Así, por ejemplo, si la experiencia contradice a expectativas de autoeficacia individuales, éstas cambiarán poco si la persona cree que las condiciones de ejecución van a disminuir la importancia del resultado (por ejemplo, que realizar una actividad riesgosa no haya resultado en una caída, o si resultó en caída, esta no generó lesiones graves;

por tanto, percibo que puedo manejar una nueva exposición a la misma actividad; incluso si hay evidencia de tener un alto RoF individual).

Por otro lado, Bandura (1984) ha descrito el valor correctivo de la información sobre las creencias de autoeficacia. Existen dos maneras en las que la información derivada de la ejecución exitosa puede verse atenuada: los procesos de discriminación y las estimaciones cognitivas de las causas de la conducta. En el primer caso, por ejemplo, un sujeto puede comportarse valientemente en una situación de miedo porque cree que es segura, y mantener inalterables sus propias dudas bajo condiciones menos seguras. En el segundo caso, el éxito conduce a la autoeficacia si se percibe que la ejecución ha dependido de nuestras propias capacidades y no de ayudas fortuitas y externas o visto de otra manera, los fracasos reducirán la autoeficacia cuando se atribuyen a poca capacidad, y la dejarán inalterable, si se atribuye a causas externas independientes del propio sujeto (por ejemplo, conocer que la inestabilidad postural o el FoG pueden generar caídas, pero si éstas ocurren, atribuir la causa de la caída a la calidad del calzado o a las características particulares del suelo). Según Bandura, no es el cambio de conducta lo que produce directamente una creencia de autoeficacia, sino que son las interpretaciones cognitivas, las que, en última instancia, determinan el juicio del sujeto sobre su propia habilidad o capacidad de acción (Caro, 1987). Al respecto, Bandura postula que las creencias de autoeficacia se forman a partir de la información aportada por cuatro fuentes:

- Logros de ejecución, se basan en experiencias reales. El éxito repetido en determinadas tareas aumenta las evaluaciones positivas de autoeficacia mientras que los fracasos repetidos las disminuyen, especialmente cuando los fracasos no pueden atribuirse a un esfuerzo insuficiente o a circunstancias externas.
- Experiencia vicaria, observando a otras personas ejecutar exitosamente ciertas actividades, o imaginándolo, el sujeto puede llegar a creer que él mismo posee las capacidades suficientes para desempeñarse con igual éxito.

- Persuasión verbal, especialmente en aquellas personas que ya poseen un nivel elevado de autoeficacia y necesitan un aliciente de confianza, para realizar un esfuerzo extra y lograr el éxito. La persuasión verbal, por sí sola, puede afectar de forma muy limitada al cambio conductual y la autoeficacia, puesto que no ofrece experiencias auténticas al sujeto, en las que sustentan la información que se le proporciona. Sin embargo, puede ser útil, cuando va unida a información correctiva mediante la sugestión verbal donde se hace creer al sujeto que puede manejar adecuadamente lo que le da miedo.
- Estado fisiológico. Los múltiples indicadores de activación autonómica, así como el dolor y la fatiga pueden ser interpretados por el individuo como signos de su propia ineptitud. En general, los sujetos tienden a interpretar los estados elevados de ansiedad como signos de vulnerabilidad y, por ende, como indicadores de un bajo rendimiento. Los individuos juzgan su activación/excitación fisiológica con base en las estimaciones sobre las condiciones instigadoras; por ejemplo, la activación visceral que ocurre en situaciones percibidas como amenazantes se interpreta como miedo y la activación visceral que ocurren ante un duelo, como depresión. El valor informativo de la activación fisiológica dependerá del significado que se le atribuya. Quienes lo perciben como debido a una inadecuación personal, tienen más probabilidad de disminuir sus creencias de autoeficacia que quienes los atribuyen a factores situacionales (Bandura, 1982, 1986; Caro, 1987).

Respecto del rol de la información en las creencias de autoeficacia surgen algunos interrogantes como ¿qué tipo de claves utiliza la gente como indicadores de la eficacia personal? Y ¿qué reglas de funcionamiento o heurísticos⁴ se emplean para llegar a los juicios sobre autoeficacia? Para Bandura, las respuestas provienen del tipo de procesamiento cognitivo que se utilice y en este sentido, para él, la conciencia no es una cuestión de todo o nada, sino que es

⁴ Del gr. εὐρίσκειν heurískein 'hallar', 'inventar'. 1. adj. Perteneciente o relativo a la heurística. 2. f. Técnica de la indagación y del descubrimiento. 3. f. En algunas ciencias, manera de buscar la solución de un problema mediante métodos no rigurosos, como por tanteo, reglas empíricas, etc.

selectiva y varia en grado. Según Bandura, debemos distinguir entre la información que nos ofrece un hecho y la que es procesada y transformada por el individuo (Bandura, Freeman, & Lightsey, 1999).

En el ámbito clínico, se ha observado que las creencias de autoeficacia permiten predecir el grado de cambio en diversos tipos de conducta social como las fobias (Bandura, 1982), las habilidades sociales (Moe & Zeiss, 1982), las reacciones al estrés (Jerusalem & Mittag, 1995) y las adicciones (Marlatt, Baer, & Quigley, 1995). Por lo tanto, la aplicación clínica de los constructos básicos de esta teoría puede resultar auspicioso ya que podrían ser acertados en explicar la inapropiada estimación del RoF y la PRoF ya sea por exceso (sobreestimación) o defecto (subestimación) de las habilidades o capacidades motoras a la hora de decidir si los sujetos realizan o no una actividad que los podría hacer caer, además el juicio de resultado se incorporaría respecto de la evaluación de factores extrínsecos generadores de caídas como el desnivel de una superficie, piso resbaladizo, usar escaleras, caminar en lugares muy concurridos, etc.

1.3 Miedo a las caídas (FoF)

1.3.1 Conceptualización del FoF

El miedo a las caídas (FoF, por sus siglas en inglés: fear of falling) se ha definido como *“una preocupación duradera por las caídas, que conduce al individuo a evitar actividades que sigue siendo capaz de realizar”* (ME Tinetti & Powell, 1993). Esta definición surge a partir de una concepción inicial del FoF como *“la baja autoeficacia percibida sobre el equilibrio”*, en la cual las medidas de autoeficacia se basan en la Teoría Cognitiva Social de Bandura (1977, 1986) y, en este contexto, implican las creencias y la confianza en la propia capacidad, para evitar una caída (M Tinetti, D Richman, & L Powell, 1990b). La ventaja de esta definición, consiste en que la

autoeficacia es un concepto basado en fuertes supuestos teóricos, sobre el proceso cognitivo que subyace a las emociones (Bandura, 1977, 1986).

Históricamente, la definición del FoF ha ido evolucionando. El FoF se describió por primera vez como "*ptophobia*", "*basifobia*" o "*estasobasophobie*" (un tipo específico de fobia), como una reacción de miedo grave a estar de pie o caminar (Bhala RP, 1982; Gai J, 2009), así como un síntoma del síndrome de astasia-abasia de Blocq⁵ (Blocq, 1888). Murphy e Isaac (1982) lo han descrito como parte del "síndrome post-caída", debido a que es un trastorno que comienza luego de una caída y que, a largo plazo, lleva a la incapacidad total del paciente para ser autovalente (Kurlan R, 2005; Murphy & Isaacs, 1982). Además, el FoF se incluye en el DSM-5 como un tipo específico de fobia (DSM-5, 2013), una limitación conceptual importante es que el DSM-5 define "fobia" como "ansiedad o miedo marcados" [p.197] (DSM-5, 2013), sin explicar las diferencias fenomenológicas, entre estos conceptos. La categoría del DSM-5 que más se aproxima al FoF es una "fobia específica".

Las consecuencias negativas a largo plazo del FoF sobre el funcionamiento físico y psicosocial, pueden resultar en una pérdida del acondicionamiento funcional, una mayor probabilidad de futuras caídas, limitación o evitación de actividades, restricción autoimpuesta, aislamiento social, falta de independencia y confianza, depresión y deterioro de la calidad de vida (Friedman, Munoz, West, Rubin, & Fried, 2002; Howland J, 1998; Hsu Y, Alfermann D, Lu FJ, & Lin LL, 2013; D. A. Nilsson MH, Hagell P, 2010; Vellas BJ, 1997). A estas consecuencias, se suma que el temor por las caídas incrementa el RoF (Lavedán Santamaría A, 2015; Pena SB, 2019).

⁵ La Astasia se refiere a la incapacidad de mantenerse en posición vertical sin ayuda, mientras que la Abasia se refiere a la falta de coordinación motora al caminar. La astasia-abasia fue descrita por primera vez por Paul Blocq como la incapacidad de mantener una postura erguida, a pesar de la función normal de las piernas en la cama (Blocq, 1888). El síndrome está clasificado entre los trastornos de conversión o psicógeno (Hayes, Graham, Heldorf, de Moore, & Morris, 1999).

Se ha comprobado, que el FoF se presenta en la población adulta independientemente de haber padecido o no caídas (Howland J, 1998; Tinetti ME, 1994; Vellas BJ, 1997). La prevalencia del FoF varía del 21% al 85% en la población adulta mayor que vive en la comunidad y que se han caído anteriormente, y del 33% al 46% en los adultos mayores sin caídas previas (Jørstad EC, 2005). Se han documentado ampliamente, las consecuencias negativas a largo plazo del FoF sobre el funcionamiento físico y psicosocial de las personas mayores, incluida una mayor probabilidad de caídas, miedo incapacitante a futuras caídas que conduzcan a la limitación o evitación de la actividad, falta de independencia y confianza, aislamiento social, depresión, y reducción de la calidad de vida (Cumming RG, 2000; Franchignoni F, 2005; Friedman et al., 2002; D. A. Nilsson MH, Hagell P, 2010).

La disponibilidad de varios cuestionarios diferentes y el uso intercambiable de diferentes definiciones del FoF, dificultan la determinación de la naturaleza del constructo, así como de quién desarrolla este miedo y por qué. Por lo tanto, su conceptualización aun es poco clara y está lejos de ser precisa. Esta indefinición surge como resultado de cierta confusión respecto al mejor método, para definir y medir las denominadas preocupaciones o inquietudes psicológicas relacionadas con las caídas (FrPC, por sus siglas en inglés, falls-related psychological concerns). En una revisión sistemática de 2005, sobre la medición de las FrPC, Jorstad y sus colegas (2005), identificaron 18 medidas de varios ítems y 8 medidas psicológicas de un solo ítem, relacionadas con las caídas, resaltando el hecho de que muchas de estas medidas son simplemente variaciones del mismo instrumento, pero con diferentes formatos de respuesta o con varios elementos omitidos. Como resultado, muchos de los instrumentos que se diseñaron para medir un constructo se utilizan para medir otros constructos (Moore et al., 2011) y, actualmente, no hay acuerdo sobre un instrumento psicológico de referencia relacionado con las caídas (Jørstad EC, 2005).

El término "FrPC" ha sido propuesto en función de reunir varios constructos que, de forma intercambiable, han sido usados para medir la preocupación y las consecuencias psicológicas generadas por las caídas (Murphy SL, 2002). Las FrPC son 4 básicamente: 1. FoF (ME Tinetti & Powell, 1993); 2. Autoeficacia relacionada con las caídas (FSe, por sus siglas en inglés: falls efficacy) (M Tinetti et al., 1990b), 3. Confianza en el equilibrio (BC, por sus siglas en inglés: balance confidence) (Powell & Myers, 1995); y 4. "Expectativa de resultados" (OE, por sus siglas en inglés: outcome expectancy) (Hughes, Kneebone, Jones, & Brady, 2015; Jørstad EC, 2005).

En relación con la complejidad de las FrPC, además de los cuatro constructos mencionados, existen otros instrumentos psicológicos menos comunes relacionados con las caídas y destinados a una población de adultos mayores que viven de forma independiente. Algunos de ellos incluyen: la Escala de Consecuencias de las Caídas (CoF) (L. Yardley & Smith, 2002), la Escala de Eficacia de la Marcha (McAuley et al., 1997), la Escala de Eficacia de la Movilidad (Lusardi & Smith Jr, 1997), la escala de Control Percibido de las Caídas (PCoF; Lawrence et al., 1998), y la escala de Habilidad Percibida para Manejar las Caídas (Lawrence et al., 1998). Varios de estos constructos son formas de autoeficacia específicas de la situación, como la eficacia de la marcha y la eficacia de la movilidad, y otros constructos son dimensiones psicológicas no incluidas en las FrPC, como las creencias relacionadas con las caídas, la vergüenza social y el daño a la identidad (Jørstad EC, 2005; H. Lach, 2006). Su uso, aunque con bases semánticas similares, ha sido distinguido por algunos autores en función de los factores que los determinan, así por ejemplo Rahman et al. (2011) informaron que las puntuaciones de ansiedad se relacionaron significativamente con la evitación de la actividad, pero no con las consecuencias percibidas previstas de las caídas o la eficacia percibida para realizar actividades peligrosas sin caerse (Rahman S, 2011).

Dado que los investigadores han propuesto que las FrPC pueden servir como indicadores importantes de la eficacia general de los ensayos de prevención de caídas en adultos mayores

(Jorstad et al.,2005), es imperativo que estos constructos se definan y midan de forma adecuada y coherente. Lamentablemente, a diferencia de los aspectos físicos relacionados con las caídas, que son relativamente fáciles de reconocer y cuantificar, las FrPC son más ambiguas y difíciles de medir.

En este sentido, las personas que temen caerse pueden sentir inquietud psicológica y/o preocupación como resultado de una evaluación realista de sus dificultades, para mantener el equilibrio. Otra posibilidad, es que las personas con trastornos de ansiedad puedan tener una frecuencia más alta de FoF. Por tanto, es importante determinar en qué nivel el FoF se vuelve “excesivo” a la luz de las limitaciones físicas del paciente (Guo JL, 2014; T Hadjistavropoulos et al., 2007), para la implementación de estrategias sanitarias efectivas. Si el FoF es excesivo o está relacionado con la ansiedad, sería un objetivo apropiado para la intervención cognitivo-conductual. Por otro lado, si el miedo refleja una valoración realista de las propias limitaciones funcionales, entonces el enfoque clínico debe estar en una rehabilitación física adecuada (T Hadjistavropoulos et al., 2011).

Entre las estrategias más comunes que se utilizan para controlar el FoF, se ha propuesto el entrenamiento del equilibrio, una baja intensidad de ejercicio y el control de los factores de riesgo de caídas (Gillespie LD, 2012; Iaboni A et al., 2015; Zijlstra GA, van Haastregt JC, & van Rossum E, 2007). Estas intervenciones, a menudo se administran en simultáneo en los programas de prevención de caídas (Gillespie LD, 2012). Sin embargo, aunque ha sido demostrado que estas estrategias mejoran la autoeficacia de una persona en las caídas y su confianza en el equilibrio, tienen poco o inconsistente impacto en el miedo en sí mismo (Sjosten N, 2008; Zijlstra GA et al., 2007). Además, incluso si el miedo mejora, generalmente la mejoría no se mantiene una vez que finaliza la intervención (Hauer K, 2001; Tennstedt S, 1998).

1.3.2 Instrumentos de medición del FoF

La presencia y el alcance del FoF, se han conceptualizado de dos formas distintas: por un lado, el nivel de preocupación por la caída y por otro, el grado de confianza que un sujeto tiene en la realización de actividades cotidianas comunes sin caer. Frente a estas dos perspectivas conceptuales, existen distintas herramientas de medición que han sido utilizadas en la investigación en esta área.

En población general, FoF se evalúa utilizando instrumentos que no han sido diseñados específicamente, para medir este constructo (Jung, 2008; Scheffer, Schuurmans, van Dijk, van der Hooft, & de Rooij, 2008). Seis instrumentos están disponibles, para medir FoF en personas mayores: 1. La Escala Internacional de Eficacia de las Caídas (FES-I) (L. Yardley et al., 2005), 2. La Medida del Fear of Falling Measure (FFM) de la Universidad de Illinois en Chicago (Veloza CA, 2001), 3. La confianza en el equilibrio de actividades específicas (ABC) (Powell & Myers, 1995) y la Encuesta de actividades y miedo a las caídas en las personas mayores (SAFFE) para evaluar el rol del FoF en la restricción de actividades (Lachman ME, 1998), 4. La Escala Sueca de Eficacia de Caídas (FES-S) (Hellström, Lindmark, & Fugl-Meyer, 2002), 5. La Escala de Preocupación por las Caídas de la Lesión Medular (SCI-FCS), para los usuarios de sillas de ruedas a tiempo completo, como autoinforme, basada en la FES-I (Boswell-Ruys, Harvey, Delbaere, & Lord, 2010), y 6. el Cuestionario de Evitación del Miedo a las Caídas (FFABQ) que implica componentes cualitativos y cuantitativos (Landers, Durand, Powell, Dibble, & Young, 2011). Estas escalas incluyen múltiples ítems que evalúan la confianza de una persona en su capacidad para evitar caerse durante las AVD como tomar un baño o una ducha, caminar por la casa o ir de compras. Algunas de estas escalas han sido criticadas por el uso limitado de ítems que evalúan actividades sociales o por su escasa fiabilidad agregando confusión a la imprecisión preexistente sobre diferentes constructos, por ejemplo de si evalúan la capacidad de uno para participar en actividades funcionales como FSe o la preocupación por las CoF o los niveles de BC como la confianza para

realizar AVD sin caer (Bloem BR et al., 2016; T Hadjistavropoulos et al., 2011; Jørstad EC, 2005), o porque sus propiedades psicométricas, como la validez y la fiabilidad, dependen de la muestra (Jonasson, Nilsson, & Lexell, 2014) o no son específicas de la enfermedad o enfermedades que pretenden examinar, sino extrapolables de población adulta mayor que vive en la comunidad. La FES-I ha sido validada en EP (Jonasson et al., 2014), mientras que el uso de estos instrumentos en AMS, PSP y EH aún no se ha informado.

Tal vez más comunes que las medidas psicológicas de varios ítems relacionadas con las caídas, las medidas de un solo ítem han sido empleadas ampliamente en la evaluación del FoF. Estas medidas, a modo de pregunta cerrada, se utilizan habitualmente como herramientas de tamizaje, para determinar si los participantes pueden ser clasificados en un grupo, dependiendo de si reportan FoF. Las primeras investigaciones sobre el constructo del FoF solían utilizar una pregunta de un solo ítem con una respuesta dicotómica, preguntando a los individuos si tenían FoF (Arfken, Lach, Birge, & Miller, 1994; Maki BE, 1991; M Tinetti, D Richman, & L Powell, 1990a). Las medidas de un solo ítem para FoF más utilizadas son: "*¿Tiene miedo a caerse?*" (M Tinetti et al., 1990a), "*¿Cuánto teme caerse en el próximo año?*" (Howland et al., 1993), "*¿Cuánto teme caerse y hacerse daño en el próximo año?*" (Lachman ME, 1998), "*En general, ¿tiene miedo de caerse?*" (L. Yardley & Smith, 2002) y "*¿Le preocupa caerse?*" (Matsuda, Shumway-Cook, Ciol, Bombardier, & Kartin, 2012). Se ha evaluado también la combinación de dos preguntas de un ítem en secuencia: "*¿Tiene miedo de caer?*" y "*Si es así, ¿ha restringido alguna actividad debido a este miedo?*" (Belloni, Büla, Santos-Eggimann, Henchoz, & Seematter-Bagnoud, 2020). Existen también instrumentos de un solo ítem, para medir el FoF y la evitación de actividades asociadas: "*¿El FoF le ha hecho evitar alguna actividad?*" (Tinetti et al., 1990) éste se ha utilizado para determinar si los individuos restringen su actividad como resultado del FoF. En este sentido, Powell y Myers (1995, p.33) han sugerido su uso como una herramienta de detección inicial de BC (Powell & Myers, 1995). Aunque las medidas de un solo ítem se utilizan ampliamente, especialmente para determinar la prevalencia del FoF, estas medidas han sido criticadas debido

a que el FoF se considera un constructo multidimensional de componentes parcialmente independientes, la operacionalización en términos de un solo ítem, puede subestimar tanto la incidencia como la prevalencia del FoF (Moore & Ellis, 2008; Moore et al., 2011).

El método más utilizado, para evaluar FoF es el cuestionario Falls Efficacy Scale-International (FES-I). La FES-I es un cuestionario que mide el FoF o, más propiamente, de la "preocupación por las caídas", con uso recomendado en la investigación y la práctica clínica. Se desarrolló en el marco del proyecto Prevention of Falls Network Europe (PRoFaNE) entre 2003 y 2006, tras una intensa revisión de los cuestionarios de FoF, autoeficacia y confianza en el equilibrio. Se diseñó con base en la teoría de autoeficacia de Bandura (Bandura, 1977), quien postula que es el conocimiento y la percepción que tiene una persona sobre sus propias capacidades, lo que la conduce a actuar de determinada manera (esta teoría se abordará más adelante).

La FES-I se ha convertido en una herramienta confiable y válida, ampliamente aceptada y utilizada, para evaluar el FoF en diferentes poblaciones; se ha traducido del inglés original a alrededor de 30 idiomas y está disponible de forma gratuita⁶, para su uso por parte de investigadores y clínicos. La principal ventaja de la aplicación de esta escala, a diferencia de lo que sucede cuando se utiliza como método de cribado una pregunta cerrada (sí/no), es que permite identificar si las limitaciones se pueden producir en el entorno domiciliario o al realizar actividades sociales, lo que facilita anticipar posibles cambios de comportamiento en el paciente potencialmente perjudiciales para otras esferas de su vida. Recientemente, su aplicación en la discriminación entre caedores y no caedores con el punto de corte de 28 ha sido validado (Faria-Fortini et al., 2020).

⁶ <http://www.PRoFane.eu.org/>

1.3.3 ¿Temer o no temer? El círculo vicioso del FoF

Más allá del trauma físico que puede provocar una caída, pueden desencadenarse una serie de problemas psicológicos denominados inquietudes o preocupaciones psicológicas relacionadas con las caídas como el FoF, la pérdida de confianza en el equilibrio, el miedo a la vergüenza social o el miedo a la pérdida de independencia. Las FrPC no siempre son perjudiciales. De hecho, una sana preocupación por las caídas puede traducirse en un comportamiento más cauteloso y asertivo que permita realizar tareas motoras más seguras. Experimentar menos miedo, en general, influye en la capacidad de actuar con seguridad.

La realización de actividades motoras en condiciones de preocupación y/o ansiedad, puede conducir a adaptaciones de comportamiento en un intento por evitar caídas que aumentan la probabilidad de que ocurra una falla en el rendimiento motor, en el caso específico de las FrPC, un tropiezo o caída (Moore et al., 2011). En sí misma, la preocupación (pensar y sentirse ansioso sobre problemas reales o potenciales), puede ser contraproducente para la salud mental y, en consecuencia, la calidad de vida de los sujetos. Sin embargo, la preocupación también puede estimular el cuidado y la precaución. El tipo de preocupación que ayuda a las personas a desarrollar estrategias de afrontamiento, se ha descrito en la literatura sobre el miedo a una amenaza como “miedo funcional”; las personas utilizan emociones adaptativas y actividades de precaución, para protegerse de la causa de su preocupación (Jackson & Gray, 2010). El “miedo disfuncional”, por el contrario, involucra a personas que se preocupan por la amenaza y reportan que su calidad de vida se ve afectada negativamente por esta preocupación y/o el comportamiento precautorio que adoptan. Paradójicamente, el FoF y en consecuencia, la restricción de actividades, son factores predictivos de futuras caídas tanto en individuos con o sin historia de caídas (Friedman et al., 2002; T Hadjistavropoulos et al., 2011). La restricción de actividad aumenta la pérdida de fuerza muscular y control postural (K Delbaere, Crombez, Vanderstraeten, Willems, & Cambier, 2004). Esta situación lleva asociada una serie de cambios

que principalmente se relacionan con la disminución de la actividad física y social, y que en numerosas ocasiones se ve reforzada por el desarrollo de una actitud sobreprotectora por parte de la familia que incluso puede conducir a la institucionalización del paciente (Rodríguez, 2012). En ocasiones, este FoF genera un tipo de marcha descrita como “marcha prudente o cuidadosa” que tiene como principales características en sus inicios la lentitud, pasos cortos y búsqueda de puntos de apoyo constante (Villar San Pio et al., 2007).

Originalmente, el miedo tiene un efecto protector y es un patrón innato de reacción que se activa cuando se afronta una amenaza y sirve, eventualmente, para superar el peligro (Strongman, 1996). En esa línea de pensamiento, el dilema de los fines adaptativos del miedo se ve limitado en el análisis de dos escenarios contrastantes. Por un lado, algunos pacientes desarrollan miedo excesivo a caerse, restringiendo la realización de actividades que aún son físicamente capaces de hacer; en el extremo opuesto del espectro, hay pacientes que físicamente tienen un alto riesgo de sufrir caídas, pero cognitivamente no reconocen su déficit y se conducen de forma temeraria que incrementa aún más el riesgo de volver a caerse. El FoF, entonces, se postula como un fenómeno estresante y el factor detonante de un círculo patológico, con un desenlace casi inevitable de fragilidad física y cognitiva. La figura 7 presenta el modelo del círculo vicioso del FoF. Este modelo explica el desarrollo y la persistencia del miedo en el contexto de las caídas (Arfken et al., 1994; K Delbaere et al., 2004; Friedman et al., 2002; Howland J, 1998; L. Yardley & Smith, 2002). El FoF lleva a una baja autoconfianza hacia las propias habilidades físicas y sociales, así como al desarrollo de creencias disfuncionales. Los pacientes sobrestiman su RoF. Evalúan cada movimiento y tienen un miedo constante a caerse. Además, esperan las consecuencias más catastróficas después de cada caída, como las fracturas (Moller et al., 2009). Estas creencias disfuncionales despiertan el miedo y están presentes cada vez que el paciente quiere realizar una actividad física por lo que una reducción autoimpuesta de las mismas es un desenlace común. Para reducir la ansiedad y evitar una caída, los pacientes se aíslan cada vez más de las actividades físicas y los contactos sociales, lo que puede restringir

gravemente su calidad de vida (K. Delbaere, Smith, & Lord, 2011; Friedman et al., 2002; Mazumder, Lambert, Nguyen, Bourdette, & Cameron, 2015). La inactividad física aumenta el deterioro muscular y cognitivo. Debido a la atrofia muscular, el cuerpo es más frágil y susceptible a las enfermedades, generando el escenario de fragilidad dual física y cognitiva (Sugimoto et al., 2018). La fragilidad aumenta el RoF, lo que a su vez puede provocar FoF. Incluso la conciencia de las posibles consecuencias puede llevar al FoF y una pérdida de confianza en la realización de las actividades cotidianas (Murphy SL, 2002).

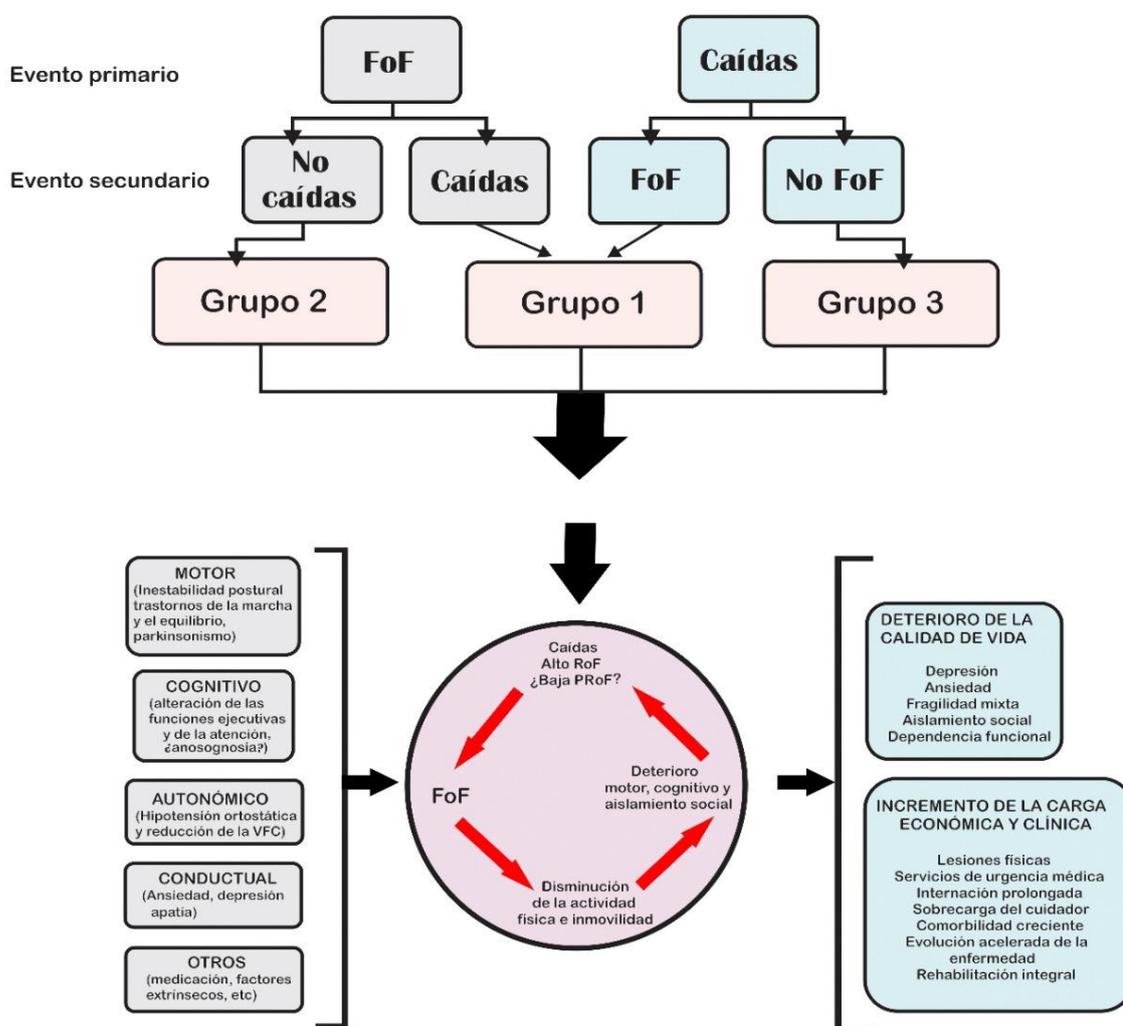


Figura 7. El círculo vicioso del FoF en las ENGB. Hipótesis gráfica. Elaboración propia. **Abreviaturas:** FoF: miedo a las caídas; RoF: riesgo de caídas; PRoF: percepción del riesgo de caídas. Grupo 1: FoF y caídas; Grupo 2: FoF sin caídas; Grupo 3: Caídas sin FoF.

1.3.4 ¿Miedo o ansiedad? Posibles bases neurobiológicas del FoF

Por décadas, la distinción conceptual entre miedo y ansiedad, y si ambos constructos comparten circuitos neuronales superpuestos, ha sido discutida y cuestionada. Muchos autores han argumentado que las diferencias en sus etiologías, patrones de respuesta, cursos temporales e intensidades parecen justificar una clara distinción entre ambas categorías (Duval et al., 2015). Mientras que para otros, presentan un solapamiento en cuanto a las características subjetivas, conductuales, fisiológicas y neurológicas (Juyoen et al., 2020).

El miedo se define como una respuesta fásica y abrupta de lucha o huida acompañada de una intensa excitación en respuesta a una amenaza inmediata, específica e identificable (Duval et al., 2015). Como mecanismo adaptativo, surge como resultado de la percepción de que alguien o algo peligroso puede ocurrir. Sin embargo, el miedo desproporcionado conduce a alteraciones neuronales, hipervigilancia y un comportamiento desadaptativo (Strongman, 1996). Por otro lado, la ansiedad suele definirse como un estado más prolongado de tensión, preocupación y aprensión ante acontecimientos futuros inciertos y potencialmente negativos (Barlow, 2000). Ambos cumplen importantes funciones evolutivas para mantenernos a salvo: el miedo nos permite combatir o evitar amenazas o peligros inmediatos, mientras que la ansiedad aumenta la vigilancia y mejora nuestra capacidad, para identificar amenazas inciertas o potenciales y conduce a acciones preventivas al experimentar o pensar en un peligro. Aun así, el estado patológico definido en el espectro de los trastornos de ansiedad y estrés, puede desarrollarse cuando la respuesta de ansiedad o miedo es excesiva o se produce en ausencia de una amenaza real, ya sea inmediata o futura (Duval et al., 2015).

La evidencia propuesta para la distinción entre miedo y ansiedad, en parte, se basa en modelos lesionales en roedores. Dado que el miedo excesivo es un componente clave de los trastornos de ansiedad no es de extrañar que la búsqueda del neurocircuito de la ansiedad tenga sus raíces en estudios de los circuitos del miedo. Por ejemplo, las lesiones de la amígdala

bloquean la respuesta al miedo ante una amenaza predecible e identificable, pero no afectan a los estados de ansiedad prolongados en respuesta a una amenaza futura incierta. Por el contrario, las lesiones del núcleo del lecho de la estría terminal (BNST, por sus siglas en inglés: bed nucleus of the stria terminalis) disminuyen en los estados de ansiedad mientras dejan intactas las respuestas físicas al miedo (Davis, Walker, Miles, & Grillon, 2010). Davis (2006) postula que podría haber sistemas separados de miedo y ansiedad orquestados a través del núcleo central de la amígdala y el BNST, respectivamente (Davis, 2006).

Un gran volumen de trabajos experimentales ha examinado el neurocircuito asociado a las respuestas de miedo, utilizando principalmente modelos de condicionamiento del miedo, la evitación inhibitoria y los modelos de sobresalto potenciado por el miedo, los que han identificado como componentes claves del circuito del miedo a estructuras que incluyen a la amígdala (y sus subnúcleos), el núcleo accumbens (NAc) (incluido el BNST), el hipocampo, el hipotálamo ventromedial, la sustancia gris periacueductal, núcleos del tronco cerebral, núcleos talámicos, corteza insular y algunas regiones prefrontales (principalmente la corteza infralímbica) (Maren, 2001; Quirk & Mueller, 2008; Shin & Liberzon, 2010).

La figura 8 presenta el esquema de los principales circuitos cerebrales implicados en el miedo y la ansiedad. El rol fundamental de la corteza prefrontal, queda en evidencia, ya que ésta procesa información más elaborada ("cognitiva"), modula las respuestas fisiológicas, neuroendocrinas y conductuales (a través de la amígdala) y también participa en la extinción de las respuestas condicionales, relacionadas con el miedo y la ansiedad (Steimer, 2002).

Según el DSM-5 el FoF es una fobia específica y está incluido en el capítulo de trastornos por ansiedad y estrés. Las fobias específicas se caracterizan por un miedo excesivo, desencadenado por un objeto o situación específica, en este caso a las caídas. El miedo excesivo provocado por el objeto o la situación fóbica conduce a una angustia intensa, una anticipación ansiosa, ataques de pánico y/o la evitación del objeto o la situación temidos (DSM-5, 2013).

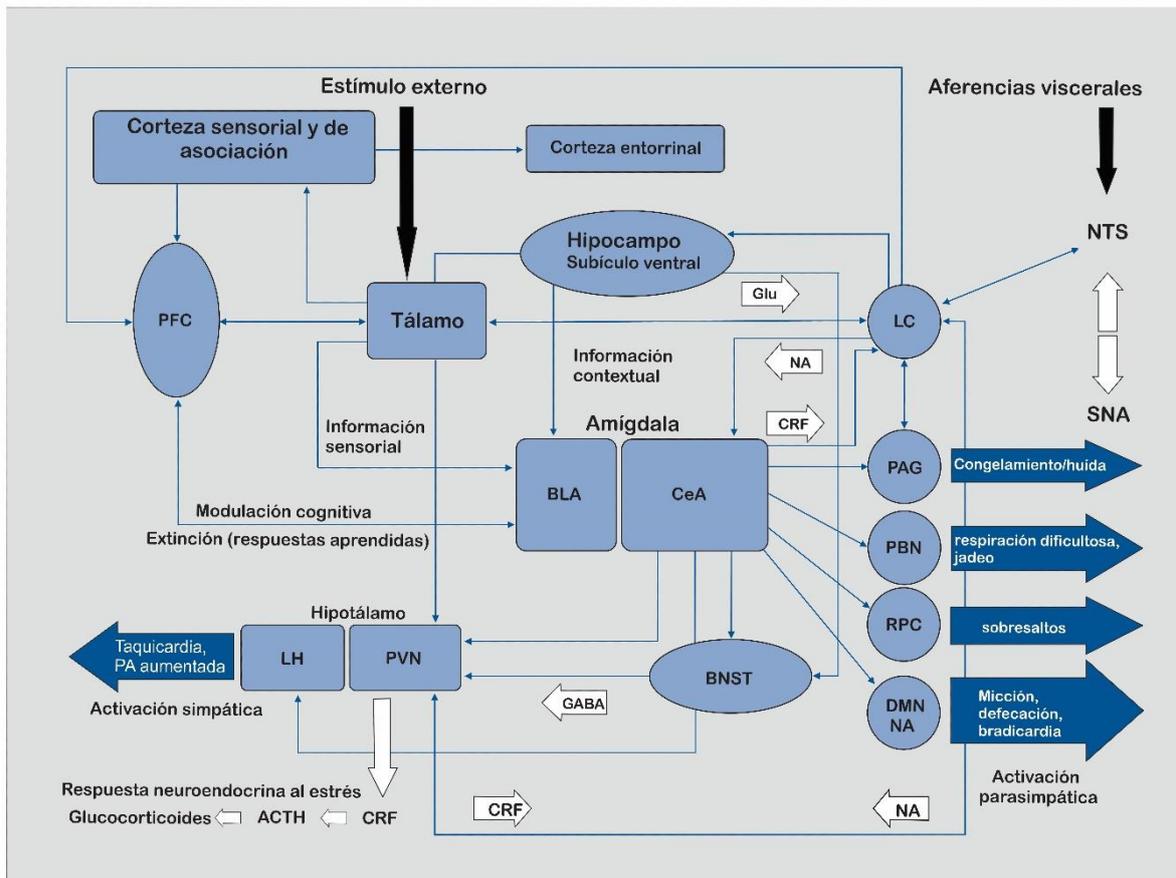


Figura 8. Esquema de los principales circuitos cerebrales implicados en el miedo y la ansiedad. Los estímulos auditivos, visuales, olfativos o somatosensoriales externos son transmitidos a través del tálamo a la amígdala y la corteza. El complejo basolateral (BLA) de la amígdala es la zona de entrada del sistema, que también recibe información contextual de la formación del hipocampo (corteza entorrinal, hipocampo y subículo ventral). Tras el procesamiento intra-amigdalino de los estímulos emocionales, el núcleo central de la amígdala (CeA), en el lado de salida, activa el locus coeruleus (LC) y sistemas central y periférico de noradrenalina [a través de las neuronas del factor liberador de corticotropina (CRF)], y el hipotálamo [núcleo paraventricular (PVN) y el hipotálamo lateral (LH)]. El núcleo del lecho de la estría terminal (BNST, parte de la "amígdala extendida") es también un centro de control del sistema neuroendocrino al integrar la información procedente del hipocampo y de la amígdala. Además, el CeA activa directamente varios núcleos del cerebro medio responsables de diferentes aspectos de la respuesta de miedo/ansiedad: congelación o huida [sustancia gris periacueductal (PAG)], aumento de la frecuencia respiratoria (núcleo parabraquial [PBN]), sobresalto (núcleo reticulopontino caudal de la formación reticular [RPC]), y el núcleo motor dorsal del vago (DMN) en la médula, que (junto con el hipotálamo lateral) es responsable del aumento de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial asociado a los acontecimientos emocionales. Abreviaturas: ACTH: hormona adrenocorticotrópica; SNA: sistema nervioso autónomo GABA: ácido γ -aminobutírico; Glu: glutamato; NA: noradrenalina (neurotransmisor) o núcleo ambiguo (estructura); NTS: núcleo del tracto solitario. Adaptado de (Steimer, 2002)

Aunque tanto el miedo como la ansiedad desempeñan un papel en todas las presentaciones de los trastornos de ansiedad, algunos investigadores sostienen que pueden situarse a lo largo de un *continuum* de miedo-ansiedad, con las fobias clasificadas como

trastornos basados en el miedo y el trastorno por estrés postraumático y el trastorno de ansiedad generalizada (TAG) como trastornos principalmente basados en la ansiedad (DSM-5, 2013). McTeague et al. (2012) en su estudio sobre respuestas fisiológicas a la amenaza en humanos, observaron un gradiente de reactividad al miedo en todo el espectro de trastornos de ansiedad, lo cual apoya la propuesta del miedo y la ansiedad como procesos distintos con funciones diferentes, pero integrando un proceso patológico de reactividad a estímulos de amenaza inminente o futura (McTeague & Lang, 2012).

Las áreas cerebrales implicadas en la generación de respuestas de miedo son la amígdala, la ínsula y la corteza cingulada anterior dorsal (dACC, por sus siglas en inglés: dorsal anterior cingulate cortex). Las regiones implicadas en la modulación y alteración de la respuesta de miedo son: la corteza prefrontal medial (PFCm), la corteza cingulada anterior rostral (rACC) y el hipocampo. Se cree que el miedo, una reacción fugaz a cierto peligro, está controlado por la amígdala. Por el contrario, se cree que la ansiedad, un estado persistente de mayor aprehensión y excitación asociada prototípicamente con la anticipación de una amenaza o daño incierto, está orquestada por el BNST (Duval et al., 2015).

La ansiedad se asocia a cambios estructurales y funcionales tanto en el miedo hipotético como en los circuitos límbicos cortico-estriados-talamocorticales. En una reciente revisión sistemática Carey et al. (2020) resumen los principales hallazgos obtenidos desde las neuroimágenes funcionales en pacientes con EP, evidenciando la estrecha vinculación anatómicofuncional entre los circuitos del miedo, el circuito límbico de los ganglios basales y la ansiedad en esta enfermedad (Carey et al., 2020)

Teniendo en cuenta que el FoF ha sido categorizado como una fobia específica según el DSM-5, algunos modelos de la etiología de las fobias podrían contribuir en la comprensión de su patología. Los resultados de estos estudios muestran que la amígdala, la dACC y la corteza insular parecen ser áreas hiperreactivas a los estímulos relacionados con la fobia específica y que éstas

anormalidades tienden a normalizarse con la habituación y la terapia cognitivo conductual (Dilger et al., 2003; Goossens, Sunaert, Peeters, Griez, & Schruers, 2007; Shin & Liberzon, 2010; Straube, Glauer, Dilger, Mentzel, & Miltner, 2006; Straube, Mentzel, Glauer, & Miltner, 2004; Wendt, Lotze, Weike, Hosten, & Hamm, 2008). Sin embargo, es importante tener en cuenta que estos modelos se centran en el condicionamiento y la extinción del miedo, por lo tanto se sabe que podrían ser incompletos debido a que muchos individuos con fobias no pueden recordar un condicionamiento y, a que sólo, un pequeño número de estímulos o situaciones comunes, son objeto de fobias (Fyer, 1998).

La tabla 1 resume los principales hallazgos de fMRI, sobre la dirección de la activación de diversas estructuras anatómicas posiblemente involucradas en los trastornos de ansiedad. La hiperactivación de la amígdala es una vía común, para la ansiedad y el miedo exagerado que se desencadena por estímulos específico-identificables, como el trastorno por estrés post-traumático (TEPT), la fobia social y la fobia específica. En modelos de TEPT la amígdala es hiperreactiva e implica el hipocampo, lo que puede explicar las respuestas de miedo exageradas y la persistencia de recuerdos traumáticos. Además, porciones de la corteza prefrontal ventromedial (incluida la rACC) son hiporreactivas y no inhiben la amígdala. Debido a que el trastorno de pánico puede ocurrir en ausencia de tales estímulos, podría implicar la activación de otras estructuras dentro del neurocircuito del miedo/ansiedad (como los núcleos del tronco cerebral, la sustancia gris periacueductal y la PFCm. Si este es el caso, puede explicar por qué el grado de activación de la amígdala en el trastorno de pánico puede variar, dependiendo de la presencia de estímulos identificados, relacionados con el pánico y/o de otras regiones cerebrales activadas. En el trastorno de pánico, la activación en la rACC y la dACC parece aumentar, y los volúmenes de materia gris en estas regiones parecen disminuir. Además, la hiperreactividad de la amígdala y del tronco cerebral es consistente con la manifestación cognitiva y somática de los ataques de pánico y la hiperactivación del cíngulo anterior, es probablemente más consistente con las funciones compensatorias/reguladoras en lugar de

reflejar la fisiopatología específica del pánico. Por otro lado, la función relativamente disminuida del rACC puede ser específica del TEPT y podría reflejar anomalías en el recuerdo/contextualización de los recuerdos de miedo. La activación en otras regiones como el dACC y la corteza insular, parece estar elevada en el TEPT y en varios de los otros trastornos de ansiedad. La activación exagerada en estas regiones puede reflejar varios aspectos de la respuesta de ansiedad/miedo, como la ansiedad anticipatoria, los componentes interoceptivos, la memoria autobiográfica o la propensión a la ansiedad. El hipocampo se ha estudiado con mayor frecuencia en el TEPT y el trastorno de pánico, pero rara vez en los demás trastornos y no se sabe con certeza si se producen anomalías estructurales y funcionales similares en el hipocampo en otros trastornos de ansiedad. Los patrones de activación del hipocampo fueron menos consistentes en el TAG. Por el contrario, la hiperreactividad de la amígdala y la hipoactivación en la rACC y PFCm son más consistentes en este trastorno. En la fobia específica, la amígdala, el dACC y la corteza insular, parecen ser hiperreactivos a los estímulos relacionados con la fobia; y los hallazgos son pocos y mixtos con respecto al rACC. Además, un engrosamiento cortical insular bilateral fue observado en los pacientes con fobia específica en comparación con los controles sanos (Duval et al., 2015; Rauch et al., 2004; Shin & Liberzon, 2010).

Algunas regiones superpuestas implicadas en los circuitos del miedo y la ansiedad son el tálamo, la amígdala y el dACC, la PFCm y el hipocampo (Shin & Liberzon, 2010). Una diferencia clave es la participación de regiones adicionales en la ansiedad que intervienen en la regulación de la emoción y la modulación de la atención, como la corteza cingulada anterior rostral (rACC) y la PFC dorsolateral (Kollack-Walker, Watson, & Akil, 1997; Kumar, Bhat, & Kumar, 2013). No se excluye algún tipo de solapamiento en los mecanismos cerebrales y conductuales subyacentes al miedo y la ansiedad. De hecho, es posible que la ansiedad sea una forma más elaborada de miedo, que proporciona al individuo una mayor capacidad de adaptación y planificación para el futuro (Steimer, 2002). Si este fuera el caso, podemos esperar que parte de los mecanismos mediadores del miedo elaborados durante la evolución, para proteger al individuo de un peligro

inmediato, se hayan "reciclado" de algún modo, para desarrollar los sofisticados sistemas necesarios, para protegernos de amenazas más lejanas o virtuales.

	Amígdala	rACC	dACC	Hipocampo	Corteza insular
Trastorno por estrés postraumático	↑	↓	↑*	↑↓	↑↓
Trastorno de pánico	↑↓*	↑*	—	↑↓	—
Fobia social	↑	↑↓*	↑↓	—	↑
Fobias específicas	↑	↑↓*	↑	—	↑
Trastorno de ansiedad generalizada	↑↓*	↑*	↑*	—	—

Tabla 1. Resumen de la dirección de los hallazgos de fMRI en los trastornos de ansiedad. Abreviaturas: rACC: corteza cingulada anterior rostral; dACC: corteza cingulada anterior dorsal; ↑ = función aumentada en el trastorno (en relación con los grupos de control); ↓ = función disminuida en el trastorno (en relación con los grupos de control); ↑↓ = hallazgos mixtos; * = basado en un número muy reducido de estudios; — = poca información disponible. Adaptado de (Shin & Liberzon, 2010).

Hallazgos recientes (Juyoen et al., 2020) contradicen la teoría científica predominante que sostiene que el miedo y la ansiedad son distintos. Aunque existe un acuerdo generalizado de que el BNST y la amígdala dorsal, las dos subdivisiones principales de la amígdala extendida desempeñan un papel fundamental en la orquestación de respuestas adaptativas al peligro potencial, sus contribuciones precisas a la ansiedad humana siguen siendo controvertidas. Aplicando un paradigma de descomposición de la señal de fMRI, para cuantificar actividad neuronal Juyoen et al. (2020), identificaron un circuito cerebral central que responde a la anticipación de amenazas, tanto ciertas como inciertas. Se evaluó si los participantes anticipaban recibir un choque doloroso junto con una imagen y un sonido desagradables temporizado con cuenta regresiva convencional (amenaza cierta equivalente al miedo), o por una cadena aleatoria de número (amenaza incierta equivalente a la ansiedad). En ambas condiciones, la anticipación de amenazas reclutó una red de sistemas neuronales notablemente similar de regiones cerebrales, incluidas la amígdala y el BNST; dicha co-localización anatómica activó las regiones frontocorticales (corteza cingulada media, ínsula anterior, corteza prefrontal

dorsolateral), la amígdala extendida y subcorticales (núcleo gris periacueductal, BNST y amígdala dorsal) (Jyoen et al., 2020). Estas observaciones proporcionan información trascendental sobre la arquitectura funcional de la red de anticipación de amenazas, demostrando que el circuito se puede fraccionar, mostrando las regiones frontocorticales con un compromiso más fuerte durante la anticipación de la amenaza incierta sobre la amenaza cierta, mientras que el BNST y la amígdala dorsal muestran un patrón inverso (Jyoen et al., 2020).

Otro aspecto interesante respecto del miedo surge de si éste se procesa de forma consciente o inconsciente. Cuando las personas informan de que sienten miedo, podrían estar informando sobre su conciencia sobre algunos de los componentes de la experiencia de miedo. Por ejemplo: 1. Ser consciente de los estímulos y las circunstancias que lo provocan (a menudo el objeto hacia el que el miedo se dirige conductualmente); 2. Ser consciente de los cambios corporales que acompañan al miedo; 3. Ser consciente de su capacidad para actuar en respuesta a la situación que provoca el miedo y para enfrentarse a ella; o 4. Ser consciente de muchos pensamientos asociados y conocimientos previos relacionados con el miedo (Barrett, Mesquita, Ochsner, & Gross, 2007). Algunos estudios han demostrado que los estímulos que comunican o desencadenan el miedo pueden hacerlo incluso cuando la percepción de esos estímulos es subliminal, al menos en cierto grado, un mecanismo que parece implicar a la amígdala (Jiang & He, 2006; Pegna, Khateb, Lazeyras, & Seghier, 2005), y que el procesamiento del miedo no consciente depende de una ruta subcortical particular de entrada a la amígdala que excluye la corteza (Adolphs, 2013; Garrido, Barnes, Sahani, & Dolan, 2012; Pessoa & Adolphs, 2010).

En adición a la conciencia, otro aspecto relevante del miedo surge sobre la conducta de evitación que genera. Ante una amenaza, los animales no sólo se paralizan o huyen de forma innata, sino que pueden también aprender a evitar situaciones perjudiciales. A este comportamiento se le denomina "evitación activa". Aunque hay un valor indiscutible en tener respuestas rápidas, innatas y potencialmente salvadora, la imprevisibilidad y la variedad de las

amenazas naturales requieren que los animales aprendan a anticiparse y evitarlas. En muchas circunstancias, los sujetos responden a las situaciones de miedo con la evitación. Ésta es una estrategia de afrontamiento útil en situaciones en las que hay un peligro inminente. Sin embargo, las respuestas de evitación también pueden ser desadaptativas, como en los trastornos de ansiedad, la ansiedad social y las fobias, las que conducen, en general, a aislamiento social. Un buen ejemplo se puede observar en el círculo vicioso que genera el FoF (figura 7).

A pesar de su evidente relevancia clínica, se sabe poco sobre los circuitos neuronales que median la evitación activa. Dos estudios recientes de Hormigo et al. (2017, 2019) demostraron que la salida de los ganglios basales controla totalmente el comportamiento de evitación activa. Estos estudios demostraron que en el circuito neuronal responsable del comportamiento evasivo destaca el rol del PPN y de los ganglios basales, para la ejecución de respuestas de evitación activa. La excitación de la SNr bloquea la evitación a un estímulo sensorial condicionado, mientras preserva la capacidad de escapar del evento dañino. A la inversa, la inhibición de la SNr facilita la evitación del estímulo condicionado y es suficiente, para impulsar la evitación sin ningún estímulo sensorial condicionado. Estos resultados ponen de relieve un circuito mesencefálico que controla las respuestas de evitación y que puede ser utilizado para mejorar la evitación inadaptada en los trastornos neuropsiquiátricos (Hormigo, Vega-Flores, & Castro-Alamancos, 2016; Hormigo, Vega-Flores, Rovira, & Castro-Alamancos, 2019) como el FoF.

1.3.5 FoF y cognición

El conocimiento actual sobre la fisiología del control cortical de la estabilidad es limitado. Aparentemente, la evolución de la marcha bípeda desplazó los mecanismos del control postural a los centros del SNC, incluida la corteza cerebral (Skoyles, 2006). En relación con este aspecto,

el biólogo evolutivo turco Üner Tan postuló el síndrome⁷ homónimo como una rara condición de desequilibrio autosómico recesivo, en la que los individuos no aprenden a caminar de forma bípeda, lo hacen de forma cuadrúpeda en ausencia de cualquier defecto sensorial vestibular o de coordinación motora, además tienen un lenguaje primitivo y una inteligencia rudimentaria. Tan postuló que se trata de un ejemplo de "evolución inversa" o atavismo. Cabe destacar que este síndrome refleja el mecanismo que subyace a la interacción evolutiva entre desarrollo cognitivo y la estabilidad postural durante la bipedestación en los seres humanos (Tan, 2008).

Caminar en situaciones de la vida real no es una mera tarea motora. Más bien, caminar requiere prestar atención a varios estímulos diferentes, como señales de tránsito y señales de alto, semáforos y otros peatones. Además, caminar requiere prestar atención al entorno para evitar los peligros en el camino. En algunos casos, caminar requiere cambiar la atención entre dos tareas, como caminar mientras habla. De hecho, estos requisitos aprovechan diferentes componentes de la atención (Zhang et al., 2020). La atención se ha dividido en tres componentes: alertar (establecer y mantener un estado de alerta), orientar (seleccionar y desviar la atención hacia estímulos específicos), y control ejecutivo (detectar y resolver conflictos en operaciones) (Posner & Petersen, 1990). Por ejemplo, Bloem et al. (2003) reportan que los pacientes con EP tienen una mayor tasa de caídas con lesiones que sus pares sanos de edad avanzada, es interesante observar que en estos pacientes la respuesta protectora del brazo durante la caída podría estar deteriorada no sólo debido a la bradicinesia parkinsoniana, sino también debido a los déficits de las estrategias de atención y la incapacidad de generar una respuesta motora protectora bien organizada (B Bloem, Steijns, & Smits-Engelsman, 2003).

La marcha y la estabilidad postural son en su mayoría tareas automáticas, es decir, conductas motoras subcorticales, las funciones corticales controlan las estrategias empleadas para la deambulación y la gestión de las perturbaciones, preservando así la estabilidad (JV Jacobs

⁷ El síndrome de Üner Tan apareció en el documental de la BBC de 2006 "The Family That Walks On All Fours". Disponible en: <https://www.youtube.com/watch?v=094qMovHark>.

& Horak, 2007; Luu, Flaisch, & Tucker, 2000). El SNC, en su función adaptativa a las limitaciones del entorno, debe seleccionar rápidamente la estrategia de estabilización adecuada para cada circunstancia de perturbación postural, incluyendo una reacción de protección cuando la caída no se puede evitar. En este punto, tanto la atención y las funciones ejecutivas como la tarea doble y múltiple, juegan un rol primordial (A. Fasano, Plotnik, Bove, & Berardelli, 2012).

La disfunción cognitiva ejecutiva en adultos mayores duplica el RoF futuras (Muir, Gopaul, & Montero Odasso, 2012). Actualmente, se acepta que la función ejecutiva es un constructo multidimensional que comprende una amplia gama de procesos cognitivos y habilidades que en general son evaluadas en pruebas que miden rendimiento de la actualización (almacenar, actualizar o monitorear de la memoria de trabajo), cambio (desplazamiento entre tareas mentales) e inhibición (supresión de respuestas dominantes o prepotentes) (Miyake et al., 2000). Los tres componentes juegan un papel importante en la prevención de caídas. Mantener la estabilidad postural es importante, para caminar con seguridad lo que parece depender de la actualización, para coordinar entre sistemas motores y sensoriales. Cambiar entre estrategias destinadas a preservar la estabilidad corporal y evitar situaciones (inhibición) que pueden perturbar el equilibrio también son importantes para prevenir caídas.

Tanto la historia de caídas como el RoF están relacionados con el desempeño en la función ejecutiva en adultos mayores sin alteración cognitiva (Zhang et al., 2020). La función ejecutiva es esencial para la marcha normal. Varios estudios de neuroimagen han demostrado que un volumen reducido de regiones prefrontales (áreas del cerebro que juegan un papel crítico en la función ejecutiva) está relacionado con un deterioro del rendimiento de la marcha (Rosenberg-Katz et al., 2013). La función ejecutiva contribuye al control de la marcha regulando la velocidad y variabilidad de la marcha, planificando la actividad motora y manteniendo el equilibrio (Beauchet et al., 2012).

La investigación sobre la tarea doble, es decir, la capacidad de realizar tarea secundaria simultánea a la marcha ha sido impulsada por la observación de que la incapacidad de mantener una conversación mientras se camina es un factor pronóstico de caídas (Lundin-Olsson, Nyberg, & Gustafson, 1997). La capacidad de ejecutar una tarea doble de forma eficiente empeora debido al automatismo y la atención secundarios a procesos subclínicos. Esto se observa en los adultos mayores cuando hay un déficit en el establecimiento de prioridades durante una tarea doble (B Bloem, Grimbergen, van Dijk, & Munneke, 2006). Durante la bipedestación, el balanceo postural aumenta cuando se realiza, en simultáneo, una tarea cognitiva con una tarea postural (Pellecchia, 2003), lo que sugiere que el control dinámico constante de los ajustes posturales, durante la bipedestación, también requiere de atención y cuando ésta se consume por una tarea simultánea, este control se refleja en los ajustes posturales ineficientes por "exceso o defecto", que conduce a un mayor balanceo. Se ha observado que los adultos mayores (T Ellmers & Young, 2018) y pacientes con EP (B Bloem, Valkenburg, Slabbekoorn, & Willemsen, 2001; Plotnik, Giladi, Dagan, & Hausdorff, 2011) aumentan la variabilidad de la zancada, es decir, reducen la automaticidad, mientras realizan una tarea doble. Además, se han observado puntuaciones más bajas en el rendimiento ejecutivo y la atención en pacientes con EP con mayor tendencia a las caídas comparados con pares que no se caen (Plotnik et al., 2011) sin alteración de funciones cognitivas de memoria (B Bloem et al., 2006),

Las alteraciones asociadas al deterioro cognitivo favorecen el RoF por la relación de éstas con las modificaciones del equilibrio y la marcha. La función cognitiva también desempeña un papel importante en el mantenimiento del equilibrio dinámico, especialmente cuando se producen cambios inesperados en las entradas sensoriales internas o en el entorno externo. La atención y el control ejecutivo son fundamentales, para el control cognitivo de la marcha, la postura y el equilibrio. De hecho, ha sido demostrada la relación entre la función ejecutiva frontal y la marcha en adultos mayores (Herman, Mirelman, Giladi, Schweiger, & Hausdorff,

2010; Ko et al., 2018) y en la EP la marcha ha sido propuesta como un biomarcador clínico del deterioro cognitivo en etapas tempranas (Morris et al., 2017).

La coexistencia de disfunción motora y cognitiva en las ENGB, desde etapas tempranas de la enfermedad, sugiere que el FoF en estos pacientes podría no surgir necesariamente a causa de la patología subyacente del sistema motor, sino más bien a causa del mal funcionamiento cognitivo. En este contexto, el deterioro del funcionamiento cognitivo de alto nivel puede dar lugar a una valoración inexacta y a una subestimación de las capacidades motoras reales de la persona (T Hadjistavropoulos et al., 2011), lo que da lugar a un aumento de la incertidumbre en relación con la autoeficacia relacionada con las caídas y una mayor puntuación en la FES-I y en el FoF. En este sentido, Borges (2015) ha sugerido que, a diferencia de un modelo exclusivamente motor del FoF, un modelo de disfunción cognitiva del FoF podría también predecir la sobreestimación de la autoeficacia para las caídas (Borges, Radanovic, & Forlenza, 2015). Esto es clínicamente importante, ya que puede llevar a un menor nivel de precaución y una mayor probabilidad de participar en conductas de alto RoF en estos pacientes.

La disfunción cognitiva, incluso sutil, puede aumentar el RoF en los pacientes con EP (Horak, 2006). Las caídas se asocian con anomalías en dominios cognitivos específicos, pero no con un deterioro global de la función cognitiva (JM Hausdorff et al., 2006). En los pacientes con EP y PSP, la realización de tareas cognitivas o motoras concomitantes interfiere con el control postural. El cambio de atención a la tarea secundaria, que consecuentemente reduce la atención a la tarea primaria (es decir, el control postural), revela la inestabilidad postural relacionada con la disfunción de los ganglios basales (Yogev et al., 2005). Con base en estos hallazgos, estudios anteriores han destacado el importante papel de la atención en el control de la marcha y la estabilidad postural (JM Hausdorff et al., 2006; Yogev et al., 2005). Estas funciones cognitivas son necesarias para inhibir las respuestas automáticas a los estímulos irrelevantes y mantener la estabilidad (Dubois, Slachevsky, Litvan, & Pillon, 2000; JM Hausdorff, Yogev, Springer, Simon,

& Giladi, 2005). Otros estudios de pacientes con EP han demostrado que las alteraciones de la estabilidad postural se correlacionan con la disfunción visoespacial, pero no con la disfunción atencional o ejecutiva (Amboni et al., 2012). La disfunción visoespacial suele ser leve, pero frecuente en los pacientes con PSP (Cordato, Halliday, Caine, & Morris, 2006). Un estudio de imágenes cerebrales funcionales en pacientes con PSP demostró una asociación entre las caídas y una menor actividad colinérgica en el tálamo (Zwergal A, 2011). Las entradas colinérgicas talámicas, surgen principalmente del núcleo PPN, que es un lugar de pérdida neuronal grave en la PSP (Zweig et al., 1987). Además, en pacientes con EP, la estimulación cerebral profunda de la PPN puede mejorar la memoria de trabajo y reducir las caídas (Costa et al., 2010; Moro et al., 2010). Por lo tanto, la pérdida de las proyecciones ascendentes desde la PPN hasta el tálamo, podría ser un sustrato patológico común responsable de la disfunción cognitiva y las caídas frecuentes en pacientes con PSP. Sin embargo, los efectos limitados de los agentes colinérgicos en las caídas de los pacientes con PSP sugieren que puede haber varios mecanismos subyacentes (Sidiropoulos & Lewitt, 2011). Además, estudios amplios y bien diseñados sobre los efectos de los agentes en la función ejecutiva y visoespacial son necesarios para el manejo de caídas en pacientes con PSP.

Experimentos en psicología cognitiva y clínica han mostrado que las distorsiones del procesamiento de la información pueden ser una consecuencia inherente de los estados emocionales, y aquellos que manifiestan FoF, por ejemplo, pueden presentar anomalías del procesamiento de información de alto nivel (LA Brown, White, Doan, & de Bruin, 2011). En consecuencia, las distorsiones del procesamiento de la información y el deterioro neurofisiológico que subyace a dar un paso al caminar pueden contribuir a la falta de confianza en uno mismo y empobrecer el rendimiento motor. Este planteamiento tiene sustento a partir de la teoría de la autoeficacia de Bandura, en la cual se postula que la capacidad percibida o el nivel de confianza determina la conducta (Bandura, 1977; Chamberlin, Fulwider, Sanders, & Medeiros, 2005).

Retomando la definición de autoeficacia postulada por Bandura (1977), la disminución del control ejecutivo en la salida del bucle límbico de los ganglios basales proporciona el sustento fisiológico de la asociación entre la autoeficacia y el rendimiento en las tareas motoras. Lewis y Baker (2009) postulan que una ruptura de circuitos segregados de los ganglios basales (por ejemplo, circuitos cognitivos, límbicos y motrices), puede conducir a una diafonía neuronal entre estos circuitos (Lewis & Barker, 2009). Otros autores sugieren que la relación entre la autoeficacia y el funcionamiento ejecutivo en adultos mayores, puede afectar a los mecanismos subyacentes en los procesos neurales de la conducta debido a una menor actividad neural en la corteza cingulada (Themanson et al., 2008).

Chomiak et al. (2018) en un estudio multicéntrico de intervención en EP, descubrieron que la función cognitiva juega un rol primario en la génesis del FoF y desarrollaron una forma de medir diferentes tipos de FoF, incorporando el aprendizaje automático, para comparar pruebas cognitivas y de movilidad. Con base en los algoritmos del aprendizaje de datos y de patrones, crearon mapas visuales, para clasificar a los pacientes con FoF en diferentes categorías: aquellos con problemas de movilidad, aquellos con disfunción cognitiva con deterioro motor relativamente leve y aquellos con una combinación de los dos. Sus hallazgos sobre un proceso cognitivo central, extraído de las pruebas de la función ejecutiva, atencional y visuoperceptiva como único predictor cognitivo independiente del FoF, son consistentes con un modelo contemporáneo de que el deterioro de un mecanismo cognitivo central que modula la autoeficacia también juega un papel crítico en el FoF en la EP (Chomiak et al., 2018).

1.3.6 FoF y VFC: El modelo de Integración Neurovisceral

La disfunción autonómica en las ENGB puede deberse a cambios neuroanatómicos y neuroquímicos tempranos en el proceso neurodegenerativo, mayormente sustentadas en modelos de patología progresiva del SNC (Braak & Braak, 1991; Braak et al., 2003). La figura 9

presenta el modelo de Integración Neurovisceral (NVI, por su siglas en inglés) elaborado por Thayer y Lane (2000), que propone que el comportamiento adaptativo depende de la integración de las redes neuronales que abarcan tanto el SNC como el SNA, encargados de regular la función cardiovascular, con la integración de los sistemas autonómicos, atencionales y afectivos en una red funcional y estructural, para la regulación y desregulación de las emociones (J. Thayer & Lane, 2000). Según el NVI, el SNA está controlado por circuitos corticales ubicados en la corteza prefrontal, la circunvolución cingulada anterior, la corteza orbitofrontal y la amígdala. Dichas estructuras también son cruciales, para los procesos cognitivos y emocionales (Critchley, 2009; Parasuraman & Jiang, 2012; J. Thayer & Lane, 2009; J. F. Thayer, Ahs, Fredrikson, Sollers, & Wager, 2012) como una red estructural y funcional unificada que asocia la VFC y las estructuras neurales prefrontales, responsables del procesamiento ejecutivo; y las áreas frontales y el mesencéfalo que regulan el control vagal del corazón (J. Thayer & Lane, 2009; J. F. Thayer et al., 2012).

Este modelo se incorpora en un enfoque multidimensional de la llamada red autónoma central (CAN, por sus siglas en inglés: Central Autonomic Network) (E. Benarroch, 1993; Valenza et al., 2019), la cual se ha identificado como el sistema de regulación de nivel superior e incluye la corteza cingulada anterior, la corteza insular, la amígdala, el hipotálamo, la sustancia gris periacueductal, el complejo parabraquial, el núcleo del tracto solitario y la médula ventrolateral (E. Benarroch, 1993; J. Thayer & Lane, 2009; J. F. Thayer et al., 2012). Estas mismas regiones del cerebro, también están implicadas en funciones cognitivas, como la monitorización de conflictos, la inhibición de respuestas y la resolución de interferencias (Aron, 2007). Finalmente, la modulación simpática y parasimpática del corazón, se produce por las vías neuronales finales de estas regiones cuando alcanzan las neuronas premotoras del tronco encefálico inferior y el núcleo ambiguo en el bulbo raquídeo (Thayer y Lane, 2000; Benarroch, 2012). En particular, los circuitos inhibitorios prefrontales-subcorticales dentro del CAN, desempeñan un papel crítico en la función de autorregulación (Heatherton & Wagner, 2011).

En circunstancias normales, la corteza prefrontal identifica las señales de seguridad del entorno y ejerce su control inhibitorio sobre los circuitos subcorticales simpático-excitatorios, incluido el núcleo central de la amígdala (Heatherton & Wagner, 2011; J. Thayer & Lane, 2009), lo que hace posible que un organismo emita respuestas óptimas, para diferentes demandas situacionales (G. Park, Vasey, Van Bavel, & Thayer, 2014; J. Thayer, Hansen, Saus-Rose, & Helge Johnsen, 2009). En situaciones amenazantes e inciertas, la regulación inhibitoria prefrontal disminuye y los circuitos subcorticales simpático-excitatorios dan respuestas de amenaza por defecto (G. Park et al., 2014). La reducción de la regulación prefrontal puede conducir a una actividad subcortical hiperactiva, que da lugar a una activación prolongada de los mecanismos de comportamiento defensivo, incluyendo la hipervigilancia y la cognición perseverativa (G. Park et al., 2014; J. Thayer et al., 2009).

La disfunción autonómica⁸ medida por VFC ha sido demostrada en las α -sinucleopatías de origen idiopático con disfunción cardíaca a predominio parasimpático en la EP (Arnao et al., 2020; Barbic et al., 2007; Haapaniemi et al., 2001; Katagiri et al., 2015; Maetzler et al., 2015; Visanji et al., 2017), así como en la disfunción tanto simpática como parasimpática en la AMS (Abele, Klockgether, & Wullner, 2004; Benarroch, Schmeichel, Sandroni, PA, & Parisi, 2006; Furushima et al., 2012; Kiyono, Hayano, Kwak, Watanabe, & Yamamoto, 2012). En procesos de origen hereditario como la EH, también se ha identificado disfunción del SNA (Andrich J et al., 2002; Sharma, 2002), mayoritariamente con hiperactividad simpática temprana (Andrich J et al., 2002; Bär et al., 2008; Bellosta Diago et al., 2018; Bellosta Diago et al., 2017; Cankar, Melik, Kobal, & Starc, 2018; Kobal et al., 2010; Sharma, 2002). El mecanismo más probable que subyace a estos hallazgos en la EH es un defecto estructural inducido por la apoptosis en la CAN, como el sistema límbico, el tronco cerebral o el hipotálamo (E. Benarroch, 1993; Den Heijer et al., 1988; Rosas et al., 2008; Sharma, 2002).

⁸ En esta tesis, la disfunción autonómica, se entiende como los cambios en la actividad del SNA respecto de situaciones de salud control que no necesariamente implican alteraciones en la funcionalidad de este.

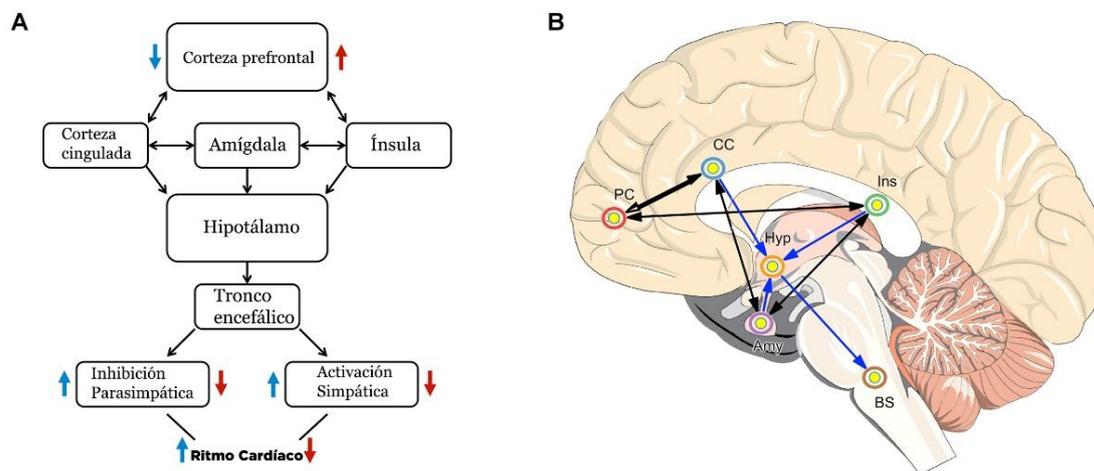


Figura 9. Modelo de Integración Neurovisceral (NVI). Este modelo postula que el córtex prefrontal regula e inhibe tónicamente la actividad de las estructuras límbicas que actúan para suprimir la actividad parasimpática y activar los circuitos simpáticos. La variación en la salida de estas dos ramas del sistema autónomo genera la VFC, una medida del funcionamiento nervioso autónomo. Por lo tanto, la activación de la corteza prefrontal produce un cambio en la VFC, que puede considerarse una medida del efecto agregado de la actividad en una red cerebral compleja, regulada de arriba abajo por la corteza prefrontal. Según el modelo, la hiperactivación del córtex prefrontal inhibe el circuito simpático-excitatorio de la amígdala, que se sabe que tiene salidas relevantes para la regulación autónoma. Esto, a su vez, reduce la actividad simpática y la supresión parasimpática, lo que culmina en una reducción de la frecuencia cardíaca. **(A)** Representación simplificada del modelo de integración neurovisceral descrito por Thayer y Sternberg (J. Thayer & Sternberg, 2006). **(B)** Regiones cerebrales relevantes para el modelo de integración neurovisceral. Abreviaturas: PC: corteza prefrontal; CC: corteza cingulada; Hyp: hipotálamo; Ins: ínsula; Amy: amígdala; BS: tronco cerebral. Adaptado y modificado de (Nikolin, Boonstra, Loo, & Martin, 2017).

En el caso particular de la PSP, existen datos contradictorios sobre la presencia de disfunción autónoma. Aunque una disfunción autónoma significativa es una característica excluyente para el diagnóstico de PSP, algunos reportes informan ausencia de disfunción autónoma significativa (Brefel-Courbon, Thalamas, Rascol, Montastruc, & Senard, 2000; Kikkawa, Asahina, Suzuki, & Hattori, 2003; Kimber et al., 2000), y otros reportan anomalías cardiovasculares autónomas (Sasaki et al., 1994; van Dijk, Haan, Koenderink, & Roos, 1991; Wenning et al., 1999) con disfunción parasimpática similar a la observada en la EP (Schmidt et al., 2008).

Según el esquema de Braak (2003), para la secuencia patogénica en α -sinucleopatías, la EP puede presentar una participación temprana de los centros medulares que median la regulación barorrefleja de los flujos de salida simpáticos y parasimpáticos (Jain et al., 2012), junto con el depósito temprano de α -sinucleína en nervios noradrenérgicos simpáticos que resultan en denervación noradrenérgica cardíaca y extracardíaca (J. Kim et al., 2012) y la presencia de cuerpos de Lewy en muchas regiones del SNA como el hipotálamo y los sistemas simpático / parasimpático (Braak et al., 2000). La pérdida de neuronas en el núcleo ambiguo ventrolateral, puede explicar el fallo cardiovagal más consistente en la AMS (Benarroch et al., 2006).

1.3.7 FoF, caídas y FoG

La Organización Mundial de la Salud define a las caídas como aquellos acontecimientos involuntarios que hacen perder el equilibrio y precipitan el cuerpo contra una superficie que lo detenga, y estima que las caídas suponen la segunda causa de muerte por lesiones no intencionadas a nivel mundial, solo superadas por los accidentes de tráfico (OMS, 2012).

El FoF es un importante factor psicológico asociado a las caídas y a los trastornos de la marcha (K. Delbaere, Close, Brodaty, Sachdev, & Lord, 2010; Mazumder et al., 2015) en función, principalmente de que el estado de preocupación por las caídas incrementa las probabilidades de experimentar caídas posteriores (Friedman et al., 2002). Sin embargo, se ha comprobado también que el FoF se presenta en la población adulta independientemente de haber padecido o no caídas (Howland J, 1998; Tinetti ME, 1994; Vellas BJ, 1997). Las personas que se caen a menudo desarrollan un miedo protector a caer en el futuro. Paradójicamente, FoF y, en consecuencia, las actividades de evitación son predictivas de caídas futuras tanto en quienes tienen historia de caídas como en quienes no (Friedman et al., 2002; T Hadjistavropoulos et al., 2011).

Varios autores sugieren que las caídas y el FoF son problemas interrelacionados: cada uno es un factor de riesgo para el otro y los individuos que portan alguno de estos factores tienen más probabilidad de experimentar el otro (Denkinger, Lukas, Nikolaus, & Hauer, 2015; A. Fasano, Canning, Hausdorff, Lord, & Rochester, 2017; Friedman et al., 2002; Scheffer et al., 2008).

En la fisiopatología de las caídas, contribuyen múltiples factores. Las caídas ocurren, en general, cuando se conjuga la alteración de varios sistemas de equilibrio y un deterioro de la capacidad compensatoria normal del sujeto, como es el caso de las ENGB. Lo habitual es que exista una relación entre los factores propios del paciente denominados “intrínsecos” y la situación en su entorno o el tipo de tarea que debe afrontar en lo cotidiano y que actúan como factores extrínsecos de caídas. Algunos factores intrínsecos conocidos para las caídas, se encuentran las alteraciones de los sistemas aferentes, como la pérdida de visión/audición (Grue, Kirkevold, & Ranhoff, 2009), propioceptiva (Carli et al., 2010) y vestibular (Ganança, Gazzola, Aratani, Perracini, & Ganança, 2006), trastornos del movimiento (Wielinski, Erickson-Davis, Wichmann, Walde-Douglas, & Parashos, 2005), alteraciones del procesamiento superior de la marcha como ocurre en las demencias (Shaw, 2002), debilidad muscular (Horlings, Van Engelen, Allum, & Bloem, 2008) o ataxia cerebelosa (Parker, 1988).

Entre los principales factores extrínsecos, se pueden identificar tres grupos de causas:

1. El entorno problemático (suelo resbaladizo, superficie irregular del suelo, poca iluminación),
2. El aumento de la demanda medioambiental (presencia de peldaños, escaleras, el tránsito de la sedestación a la bipedestación desde un asiento bajo) y
3. Situaciones especiales como son un cambio posicional brusco, conductas posicionales arriesgadas, obstáculos y cambio de posición de objetos reciente (L Yardley & Lord, 2008).

Thijs et al. (2009) plantean dos determinantes motores de un caedor recurrente: un trastorno de la base de sustentación y/o del centro de masa corporal (Thijs, Bloem, & van Dijk,

2009). Los pacientes con parkinsonismo manifiestan trastornos tanto de la base de sustentación como del centro de masa corporal, por lo que se caen con mucha más frecuencia que los sujetos de edad avanzada (A Fasano & Plotnik, 2012; D Ganz, Bao, Shekelle, & Rubenstein, 2007; Pickering et al., 2007; Thijs et al., 2009).

El trastorno más común de la base de sustentación es el FoG, mientras que el trastorno típico del centro de masa es la inestabilidad postural; esta última, suele conducir a una alteración a lo largo del eje anteroposterior caracterizado por un balanceo del cuerpo hacia atrás. La medición de estos movimientos mediolaterales del centro de masa pueden proporcionar información útil para predecir futuras caídas y caídas recurrentes (Piirtola & Era, 2006). El deterioro a lo largo del eje mediolateral es más específico a las condiciones caracterizadas por la inestabilidad postural manifiesta, como la ataxia, los parkinsonismos atípicos y en la EH (Abdo et al., 2006; Stolze H, 2004).

Fasano et al. (2012) resumen los determinantes de la neurobiología de las caídas (figura 10) a partir del análisis de las características neurológicas, probablemente compartidas por muchos caedores independientemente de tener una entidad nosológica específica. En este trabajo se muestra la compleja interacción entre varios factores como el deterioro motor (en particular el papel del parkinsonismo), la disminución de los recursos ejecutivos y atencionales a la hora de afrontar obstáculos, y la interfaz entre ambos, representada por el deterioro de la automaticidad y la coordinación/simetría entre extremidades superiores e inferiores durante la marcha.

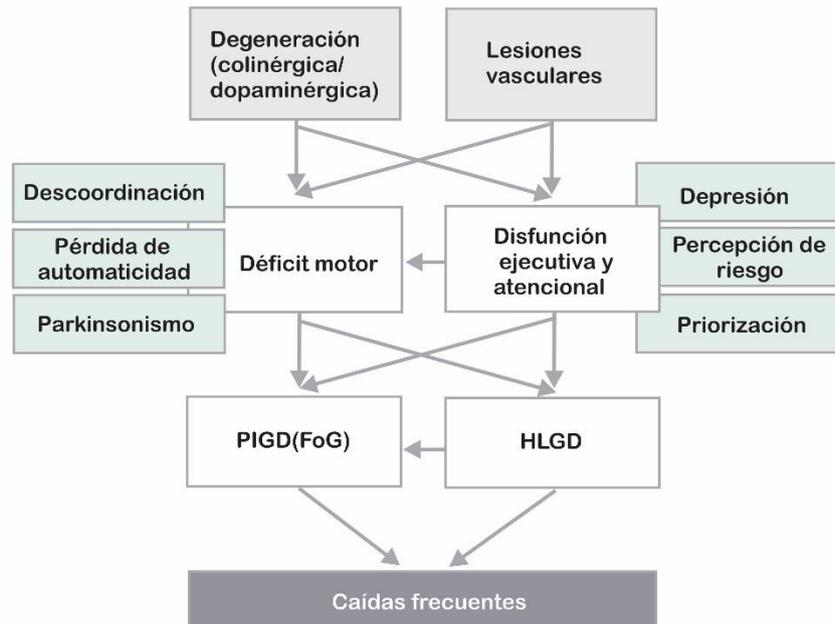


Figura 10. Esquema sobre la neurobiología de las caídas. Las características específicas, compartidas por muchos caedores independientemente de sus condiciones clínicas. Nutt et al. (2011) se refirieron a estas alteraciones de la marcha como HLGD para significar la disfunción de los sistemas sensoriomotores integradores más altos con funciones motoras y sensoriales básicas intactas. Abreviaturas: FoG: congelamiento de la marcha, HLGD = *Higher level gait disorder*; PIGD: *Postural instability gait disorder*. Adaptado de (A. Fasano et al., 2012)

Teniendo en cuenta las causas de índole motora asociadas a la ocurrencia de caídas en el síndrome parkinsoniano, los cinco mecanismos que se enumeran a continuación, resumen globalmente a casi todas las causas de origen intrínseco de caídas en este grupo de pacientes:

1. La falta de ajuste postural anticipatorio (King & Horak, 2008);
2. La reducción del rango de seguridad postural (es decir, la reducción de la inclinación hasta el límite de la estabilidad postural) (Horak, 2006);
3. Una alteración de la ponderación sensorial adaptativa (es decir, mayor dependencia de la información visual) (Horak, 2006);
4. Respuestas posturales ineficaces (es decir retraso en la aparición de movimientos compensatorios, de poca amplitud y lentos (King & Horak, 2008) ;
5. Alteraciones de la marcha (es decir, arrastre de las piernas, variabilidad entre zancadas y congelamiento de la marcha (FoG, por sus siglas en inglés: freezing of gait)

(Kerr et al., 2010; Latt, Lord, Morris, & Fung, 2009). Todas funciones donde la integridad funcional de los ganglios basales es primordial.

Williams et al. (2006) en un estudio retrospectivo sobre caídas y fracturas en diversas patologías con síndrome bradiquinético, encontraron que las caídas ocurren dentro de los primeros tres años del inicio de la enfermedad en la mayoría de los pacientes con PSP, dentro de los cuatro años en MSA, y alrededor de nueve años para aquellos con EP. En la EP, la edad de inicio, el sexo, el inicio simétrico de la enfermedad y la disfunción autónoma se identificaron como factores independientes que contribuyen a la latencia hasta la primera caída en la EP. Además, los factores clínicos más comunes en las caídas en la AMS fueron similares a los de la EP, en particular los síntomas y signos axiales (rigidez axial temprana, alteración del habla y disfagia) y los signos del tracto piramidal temprano. Las características clínicas que de forma significativa e independiente influyeron en la latencia hasta la primera caída fueron las mismas para AMS que PSP: edad de inicio de la enfermedad e inestabilidad postural (D. Williams, Watt, & Lees, 2006).

La concepción tradicional sobre cómo el FoF incrementa la frecuencia de caídas, se sustenta sobre la base de que las personas preocupadas por las caídas tienen más probabilidades de evitar actividades en las que podrían caerse, como por ejemplo salir de casa. Esta noción propone que es la evitación de la actividad la que aumenta la probabilidad de caídas debido a la pérdida del acondicionamiento, para caminar al aire libre y, en consecuencia, la pérdida de habilidades del equilibrio y la marcha por deshabitación.

Además de este mecanismo de incremento de las caídas mediadas por la evitación, Hadjistravropoulos y Fitzgerald (2011) estudiaron otro mecanismo por el que las FrPC conducen a adaptaciones de comportamiento que pueden aumentar la probabilidad de que ocurra una caída. Las personas con FrPC mostrarán una reducción del movimiento de sus miembros inferiores, lo que resulta en pasos más cortos y una menor velocidad de la marcha (LA Brown,

Gage, Polych, Sleik, & Winder, 2002; Staab, Balaban, & Furman, 2013). Young et al. (2015) sugieren que es posible que ésta estrategia de modificación de la marcha sea causada por la dirección de la atención hacia dentro en un intento de controlar conscientemente el movimiento y plantea una relación causal entre la ansiedad relacionada con las caídas al caminar y este foco interno de atención (W. Young, M, Masters, Dimitriadis, & Williams, 2015); al parecer las personas ansiosas dirigirán los procesos conscientes hacia el control de su marcha en un intento de evitar que ocurra una caída. En este punto Masters et al. (2008) sostienen que, si bien caminar requiere cierto grado de información cognitiva, el acto en sí puede ocurrir con un procesamiento en gran parte automático. Sin embargo, prestar atención consciente al procesamiento de la marcha puede afectar la eficiencia del movimiento al interrumpir la automaticidad y reducir la fluidez del movimiento (Masters & Maxwell, 2008).

Si bien es cierto que estrategias como las descritas pueden ser efectivas para mejorar el equilibrio durante las tareas estáticas (como pararse en un autobús o tren), es probable que aumenten la posibilidad de caerse durante tareas dinámicas (como caminar sobre un pavimento irregular), donde se requieren movimientos rápidos y fluidos para mantener la seguridad. Por ejemplo, tensionar las extremidades inferiores puede reducir la capacidad del individuo, para dar el paso rápido de reacción necesario, que ayude a recuperar el equilibrio, después de un tropiezo. Como resultado, es posible que la adopción de este control consciente del movimiento en un intento de prevenir una caída pueda, de hecho, aumentar la probabilidad de que ocurra una caída.

Hadjistravropoulos y Fitzgerald (2011) también plantean que la forma en que cambiamos la dirección de la mirada y escaneamos el entorno (búsqueda visual) también puede verse afectada al intentar controlar conscientemente los movimientos. En este sentido, Ellmers et al. (2016) han argumentado que este procesamiento consciente del movimiento requiere recursos cognitivos efectivos que de no estar presentes pueden limitar los recursos disponibles,

para llevar a cabo otros procesos, como la búsqueda visual necesaria que permita detectar obstáculos y peligros de tropiezo. Se han observado patrones menos efectivos de búsqueda visual en individuos que no identifiquen la información externa necesaria para una locomoción exitosa, como los peligros de tropiezos (TJ Ellmers, Cocks, Doumas, Williams, & Young, 2016). Algunos estudios indican que los adultos mayores que procesan conscientemente su caminar a menudo lo harán a expensas de atender a su entorno (Uiga, Capio, Wong, Wilson, & Masters, 2015).

La ansiedad, puede influir en el comportamiento de búsqueda visual de otras formas. Se ha sugerido que las personas ansiosas pueden tener un sesgo de mirada por posibles amenazas a su equilibrio. Por ejemplo, en condiciones de mayor ansiedad, los adultos mayores con un alto RoF apartarán la mirada de un objetivo que pisaron antes para fijarse en una amenaza inminente, para su equilibrio (W. Young, Wing, & Hollands, 2012). Es probable que este sesgo relacionado con las amenazas sea problemático durante la marcha en entornos complejos, donde numerosos riesgos potenciales para el equilibrio coexisten y donde es necesario priorizar una amenaza saliente a expensas de escanear de manera proactiva su entorno, como por ejemplo un ciclista que se aproxima. Es probable también que no adquirir esta información visual afecte la capacidad de una persona para planificar acciones futuras de manera efectiva, como identificar un desnivel en el piso y luego planificar los ajustes necesarios, para sortear este obstáculo de manera segura (T Ellmers & Young, 2018).

Otro aspecto interesante para el abordaje del FoF en las ENGB, es su posible relación con el FoG. Tanto el FoG como el FoF son importantes predictores de futuras caídas en la EP (Boonstra, van der Kooij, Munneke, & Bloem, 2008), a pesar de que la evaluación clínica no suele incluirlos como factores asociados.

El FoG es un síntoma frecuente, complejo e incapacitante en pacientes con parkinsonismo, caracterizado por episodios repentinos y breves de incapacidad para producir

un paso efectivo hacia adelante. Puede ser provocado por diferentes desencadenantes, incluyendo giros, inicio de la marcha, multitarea y estados emocionales siendo difícil de captar bajo observación por su relativa impredecibilidad y variabilidad durante su manifestación (J. G. Nutt et al., 2011). Los pacientes con FoG suelen caerse hacia delante debido a la perturbación repentina de la base de apoyo durante la marcha y también porque la postura detenida de estos pacientes favorece mecánicamente dicha dirección (B Bloem, Beckley, & van Dijk, 1999). Incluso durante los episodios de marcha normal los pacientes con FoG tienen un patrón de marcha patológico caracterizado por una alteración de la ritmicidad (J Hausdorff et al., 2003; J. G. Nutt et al., 2011), la simetría (Plotnik, Giladi, Balash, Peretz, & Hausdorff, 2005), la coordinación bilateral (Plotnik, Giladi, & Hausdorff, 2008) y el control postural dinámico (J Jacobs, Nutt, Carlson-Kuhta, Stephens, & Horak, 2009). Además, el perfil cognitivo de los pacientes con FoG se caracteriza por el deterioro de las funciones ejecutivas y de atención (Amboni et al., 2010; Amboni, Cozzolino, Longo, Picillo, & Barone, 2008; Naismith, Shine, & Lewis, 2010), lo que refleja el nexo entre el control del movimiento y la cognición.

Hay, en general, incertidumbre en la identificación y aislamiento de las alteraciones neuronales específicas que dan lugar al FoG. Para explicar la complejidad de los mecanismos subyacentes del FoG, al menos cinco mecanismos han sido propuestos: las salidas de control anormales de los generadores de patrón central, una desconexión entre los ganglios basales y el área motora suplementaria, un mal funcionamiento perceptivo, la ralentización al pasar por las puertas, y la disfunción ejecutiva frontal (Marquez et al., 2020; Okuma, 2014). En este último mecanismo, la hipótesis de una desconexión entre el lóbulo frontal y los ganglios basales da lugar a un bajo rendimiento en la multitarea, puntuaciones bajas en la batería de evaluación frontal y en la fluidez verbal (Gilat, de Lima, et al., 2018; Gilat, Martens, et al., 2018), evidenciando el estrecho vínculo entre cognición y FoG en la EP.

Chomiak et al. (2015) condujeron un interesante estudio de validación de una multitarea motora secuencial que denominaron balanceo-paso simultáneo, con el objetivo de probar si las deficiencias sensoriomotoras en el control del movimiento de las extremidades en una doble tarea exigente, desencadena la vacilación de la marcha. Sus hallazgos fueron interesantes, encontraron que el balanceo-paso simultáneo indujo la vacilación en pacientes con una baja autoeficacia relacionada con las caídas y FoF. A partir de estos resultados postularon un modelo que explica la asociación entre FoF, autoeficacia y FoG durante la multitarea, como factores contribuyentes de caídas en la EP (figura 11). En este modelo patológico, se describe el posible mecanismo por el que se vinculan el FoG y la autoeficacia para las caídas (Chomiak, Pereira, Clark, Cihal, & Hu, 2015). Según este modelo bajo la condición de alta autoeficacia hay suficiente entrada en el estriado, para prevenir la sobreactividad del GPi, la actividad reducida del PPN y el FoG. Además, la información propioceptiva supraespinal y/o infraespinal del balanceo del brazo también puede contribuir a la inhibición del reflejo H, para facilitar el inicio de la marcha. En contraste, la reducción de la autoeficacia se ha asociado a una menor actividad neuronal en la corteza frontal como un índice de control ejecutivo que alimenta el bucle límbico de los ganglios basales y un menor rendimiento en la tarea. En este caso, la reducción de la entrada cortical en el estriado a través del bucle límbico-cortical-basal promueve la sobreactividad del GPi, la actividad reducida del PPN y en consecuencia la manifestación de la vacilación del FoG (Chomiak et al., 2015).

Otros autores han mostrado evidencia que podría respaldar la validez de este modelo. Hiraoka et al. (2005) plantean que la anormalidad de las órdenes descendentes de los centros supraespinales y/o intraespinales puede dañar la vía inhibitoria recíproca que media la inhibición normal del reflejo H, lo que lleva a un retraso en la iniciación de la marcha en la EP (Hiraoka, Matsuo, & Abe, 2005). Además, Lewis y Barker (2009) sostienen que desde una perspectiva neurofisiopatológica, las actividades neuronales del PPN y otras estructuras del tronco cerebral asociadas, como la formación reticular y el sistema vestibular, podrían

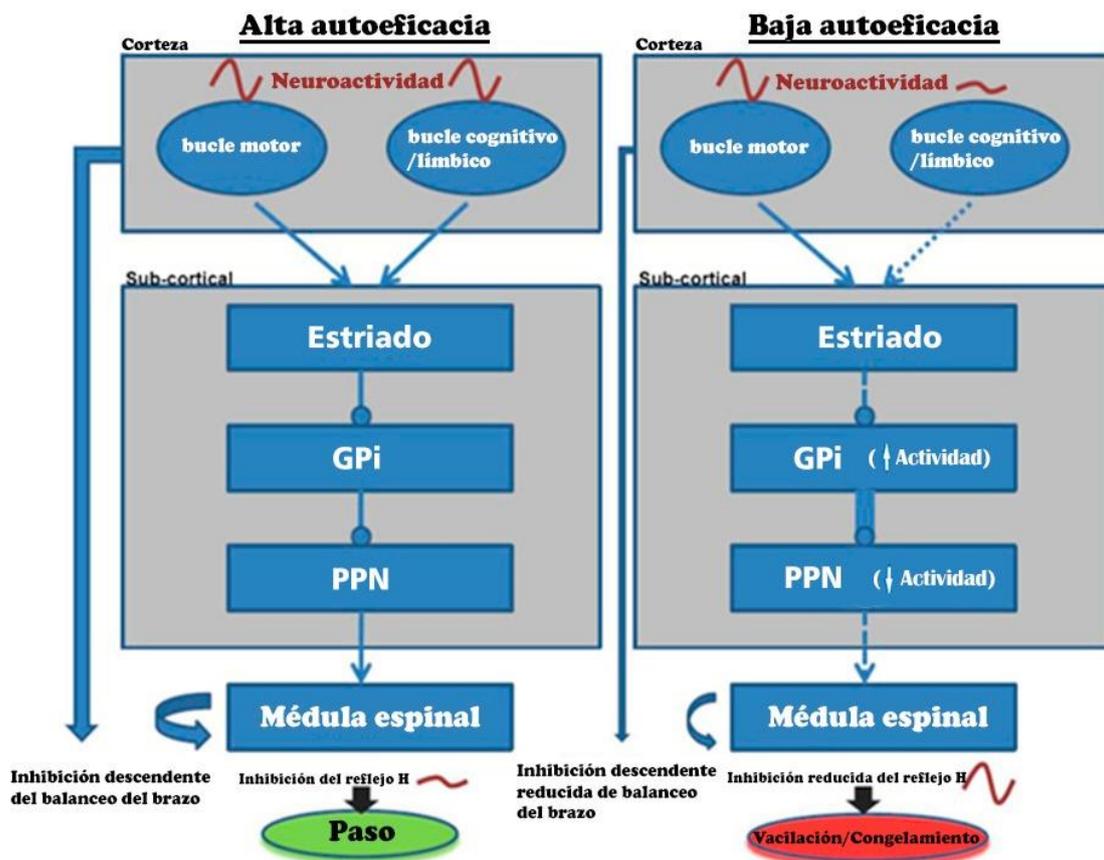


Figura 11. Posible modelo patológico del FoG en la EP y su asociación con la autoeficacia. Las alteraciones de los mecanismos que normalmente inhiben el reflejo H es probable que sean importantes en la patogénesis de la FoG. Aquí, bajo condición de alta autoeficacia (izquierda), hay suficiente entrada en el estriado para prevenir la sobreactividad del GPi, la actividad reducida del PPN y el FoG. Además, la información propioceptiva supraespal y/o intraespal del balanceo del brazo también puede contribuir a la inhibición del reflejo H para facilitar el inicio de la marcha. Sin embargo, la reducción de la autoeficacia se ha asociado a una menor actividad neuronal en el córtex frontal - un índice de control ejecutivo que alimenta el bucle límbico de los ganglios basales y un menor rendimiento en la tarea. En este caso, la reducción de la entrada cortical en el estriado a través del bucle límbico-cortical-basal-ganglial promueve el aumento de la actividad del GPi, la reducción de la actividad del PPN y la manifestación de la vacilación en el FoG (derecha). Adaptado de (Chomiak et al., 2015).

desempeñar un papel central en este mecanismo. Dado que los mecanismos espinales y las influencias supraespinales descendentes que participan en la inhibición del reflejo H ayudan a evitar la co-contracción muscular agonista-antagonista, un reflejo H severamente comprometido puede reflejar una mayor interferencia muscular antagonista en estos pacientes y contribuir a la aparición de la vacilación en el FoG (Lewis & Barker, 2009). Por lo tanto, el modelo propuesto por Chomiak et al. (2015) resulta útil en la comprensión de la asociación entre

la autoeficacia para las caídas, FoG y FoF principalmente en pacientes con EP, y en general en pacientes con parkinsonismos con FoG.

1.3.8 ¿Por qué estudiar el FoF en ENGB?

La EH, la AMS, la PSP y la EP, son condiciones neurodegenerativas con una epidemiología, sintomatología clínica, características neuromagnéticas, neuropatología y tratamientos sintomáticos variados. Sin importar estas particularidades, son condiciones de curso progresivo sin tratamiento curativo y cuya compleja presentación con sintomatología motora y no motora genera caídas recurrentes, alto RoF y por ende FoF. En esta sección, se abordarán las características por las que el FoF merece ser estudiado en estas enfermedades.

La enfermedad de Huntington (EH), es una enfermedad neurodegenerativa, crónica y progresiva de herencia autosómica dominante que afecta los ganglios basales desde estadios tempranos de la enfermedad, aún antes del diagnóstico clínico (Dorsey ER, 2013). Es causada por un defecto genético en el gen HTT de la huntingtina que consiste en la expansión de tripletes CAG repetidos (T. S. Ross A, 2011). La incidencia global de la enfermedad es de 0.38/100.000 por año y la prevalencia global es de 2.7/100.000, siendo menos frecuente en Asia (Pringsheim T, 2012). Su amplio espectro de manifestaciones clínicas incluye corea, deterioro cognitivo trastornos psiquiátricos, bradicinesia, distonía con marcados trastornos del equilibrio y de la marcha que conlleva a caídas recurrentes (Dorsey ER, 2013; P. A. Ross A, Kogan J, Brandt J, 2014; T. S. Ross A, 2011; Shoulson I, 2011).

Las caídas en la EH son comunes y la prevalencia de al menos 1/año varía desde 42% a 76% (Busse ME, 2009; Grimbergen YA, 2008). Alrededor de un 60% de los pacientes tienen ≥ 2 /año (Busse ME, 2009; Grimbergen YA, 2008). Los pacientes con caídas recurrentes (≥ 2 caídas por año) caminan menos y más lento que los que tienen ≤ 1 caídas por año y tienen además un mayor compromiso del equilibrio y mayor RoF (Busse ME, 2009). También se ha reportado que

los pacientes con caídas recurrentes tienen puntajes más elevados en corea, bradicinesia y agresividad y mayor deterioro cognitivo que los que no presentan caídas (Grimbergen YA, 2008)

El origen de las caídas en la EH es multifactorial. Teniendo en cuenta los signos motores, existe una interacción compleja entre la corea y la bradicinesia y su impacto en el equilibrio y, por tanto, la posibilidad de caídas. Además, influyen alteraciones del comportamiento y la cognición, como la imprudencia, la falta de atención y la falta de “*insight*”⁹, así como otros factores de riesgo genéricos, como el uso de antidepresivos, neurolépticos, medicamentos cardiovasculares y la ingesta de alcohol (Walker, 2007).

En la EH, existen pocos datos y con resultados controversiales en relación con el FoF. Busse et al. (2009) en su estudio que incluyó a 24 pacientes con EH, encontraron que el FoF medido por la escala ABC es mayor en pacientes con caídas recurrentes. La escala ABC tendría baja confiabilidad y una alta variabilidad de respuestas en pacientes con EH (Kloos AD, 2014). Sin embargo, otro estudio en 45 pacientes con EH, utilizando la misma escala no encontró diferencias en la frecuencia de pacientes con FoF entre aquellos con (4/27=15%) o sin caídas recurrentes (3/18=17%) (Grimbergen YA, 2008). Este último estudio argumenta la ausencia de FoF debido a la baja frecuencia de lesiones severas producto de las caídas o a la indiferencia hacia las mismas.

Estudios previos han informado respuestas de miedo reducidas en la EH (Eddy, Mitchell, Beck, Cavanna, & Rickards, 2011; Sprengelmeyer et al., 1997), puntualmente hay evidencia de que los pacientes con EH experimentan menos FoF en comparación con otros grupos de pacientes, como la EP (Grimbergen YA, 2008). En un estudio retrospectivo de caídas en pacientes ambulatorios con EH, solo unos pocos de los que caen (15%) indicaron tener FoF (Kalkers et al., 2016). La inconsciencia puede ser una explicación, para experimentar menos miedo y se

⁹ Sustantivo. (la capacidad de tener) una comprensión clara, profunda y, a veces, repentina de un problema o situación complicada: En: <https://dictionary.cambridge.org/es/diccionario/ingles/insight>. *Insight* o percepción, puede definirse no solo en términos de la comprensión de las personas de su enfermedad, sino también en términos de comprender cómo la enfermedad afecta las interacciones de las personas con el mundo (Markova & Berrios, 1992).

describe como una posible causa de caídas en los ancianos, por la conducta arriesgada que implica (T Mihaljcic, Haines, Ponsford, & Stolwyk, 2015).

El estado de “*unawareness*” se traduce como el hecho de no saber, conocer o darse cuenta de algo (Walter, 2008), y se evidencia cuando las manifestaciones de la enfermedad y sus consecuencias obvias pueden ser documentadas por un observador, pero que el individuo subestima o no informa experimentar síntomas o no notar los cambios o el impacto (McCusker & Loy, 2014). Los términos de bajo *insight*, *unawareness*, menor autoconciencia, inconsciencia, anosognosia, déficit de percepción y negación se utilizan a menudo de manera intercambiable en la literatura, para la EH (McCusker & Loy, 2014). La reducción de la autoconciencia puede aparecer en todas las etapas de la EH (Sitek, Thompson, Craufurd, & Snowden, 2014). Presumiblemente, la pérdida de autoconciencia en la EH se debe a una combinación de factores cognitivos, fisiológicos y psicológicos (Sitek et al., 2014). Se sospecha que los factores cognitivos, como la capacidad de evaluar las posibles consecuencias de la conducta (Grimbergen YA, 2008), la capacidad de comprender la información y la conciencia de las demandas de la tarea (Haines, Lee, O’Connell, McDermott, & Hoffmann, 2015) pueden afectar el grado en que se experimenta el miedo.

La parálisis supranuclear progresiva (PSP) es un trastorno neurodegenerativo causado por el depósito de proteínas anormales en las neuronas de los ganglios basales (Slade SC, 2019), con síntomas que incluyen parálisis de la mirada vertical, parkinsonismo que a menudo es simétrico, rigidez axial, alteraciones de la marcha, inestabilidad postural con caídas tempranas y disfunción cognitiva frontolímbica, alteración del lenguaje y del comportamiento, lo que resulta en discapacidad y reducción de la calidad de vida (Di Pancrazio L, 2013; Morgan et al., 2021). Las estimaciones de prevalencia oscilan entre 5 y 6 por 100.000 (Stamelou M, 2010) y 18 por 100.000 (Takigawa H, 2016), aunque es poco frecuente en la población general, es el trastorno parkinsoniano atípico más común; aproximadamente el 6% de todos los pacientes

parkinsonianos evaluados en una clínica especializada son diagnosticados de PSP (Fahn, Jankovic, & Hallett, 2011).

El diagnóstico de PSP sigue los criterios clínicos de la International Parkinson and Movement Disorders Society (MDS-PSP) que han proporcionado orientación de expertos (Hoglinger GU, 2017). Al menos 9 subtipos clínicos han sido reportados hasta 2017 (Hoglinger GU, 2017). Entre ellos el subtipo Richardson Steele (72%), subtipo parkinsoniano (14%) y menos del 5% el resto de los subtipos (síndrome corticobasal, frontal, aquinesia pura con FoG, con inestabilidad postural predominante, con ataxia cerebelosa predominante).

Similarmente a la EH, las personas con PSP también tienen un mayor RoF (Glasmacher SA, 2017; Lamb R, 2016; Morgan et al., 2021); caen con frecuencia, comenzando temprano en el curso de su enfermedad (Liao K, 2008). El tiempo promedio de uso de silla de ruedas es de 21 a 39 meses en un 60% de los pacientes (Morgan et al., 2021).

El origen de las caídas en la PSP es multifactorial. Anomalías en la orientación postural axial, los déficits motores parkinsonianos axiales, la bradicinesia, la parálisis de la mirada hacia abajo y los reflejos otolíticos anormales, contribuyen a las caídas frecuentes en pacientes con PSP (Bluett et al., 2017; Lindemann U, 2010; Zwergal A, 2011). Sin embargo, esto no se ha evaluado de forma exhaustiva en una gran cohorte de pacientes y pocos estudios han investigado qué factores contribuyen a las caídas en PSP. Un estudio (Bluett et al., 2017) identificó factores clínicos asociados a una mayor frecuencia de caídas, entre ellos encontró que la duración de los síntomas, parámetros oculomotores como las sacadas izquierda y derecha, la disfunción palpebral, el giro modificado, la bradicinesia, la rigidez axial, distonía del cuello y estabilidad postural, pero no la parálisis de la mirada vertical ni factores cognitivos en las subescalas de iniciación/perseveración y atención, estaban asociados significativamente con las caídas (Bluett et al., 2017). En suma, factores extrínsecos como los medicamentos con posibles efectos secundarios de ataxia, vértigo inestabilidad postural, mareos o hipotensión ortostática

son un importante factor de riesgo de caídas en la PSP y en los pacientes en general (Bluett et al., 2017).

Algunos autores encontraron que un componente del defecto postural en la PSP es la pérdida de la capacidad de ajustar los reflejos vestibulares en los movimientos hacia adelante, además de los cambios degenerativos con hipoactivación evaluada por IRM funcional en la corteza motora, tegmento mesencefálico y el tálamo motor en los pacientes con PSP y desequilibrio postural con caídas (Halliday & MacDonald, 2005; Liao K, 2008; Zwergal A, 2011). Además, se ha demostrado que la disfunción ejecutiva es predominante en la PSP (S. Kim, Lee, & Lee, 2014; Lindemann U, 2010; Pieruccini-Faria, Jones, & Almeida, 2014; Vercruyssen et al., 2012), el deterioro de la programación y la ejecución motoras, así como los déficits de atención y visoespacial se asocian a caídas recurrentes en PSP (Cordato et al., 2006; S. Kim et al., 2014; Lindholm B, 2014; D. Williams et al., 2006) y contribuye a las caídas tempranas y frecuentes en estos pacientes. Al mejor de nuestro conocimiento y hasta la presentación de esta tesis, ningún estudio ha evaluado FoF en PSP.

La Atrofia multisistémica (AMS) es un trastorno neurodegenerativo esporádico incluido en el grupo de las α -sinucleinopatías que se caracteriza clínicamente por cualquier combinación de signos parkinsonianos, autonómicos, cerebelosos o piramidales y patológicamente por pérdida celular, gliosis e inclusiones citoplásmicas gliales en varias estructuras del SNC (C. C. Wenning G, Geser F, Poewe W., 2004). El diagnóstico definitivo de la AMS sólo puede ser patológico con la presencia de inclusiones citoplasmáticas gliales en la autopsia. Una incidencia estimada de 0.6 a 3 por cada 100.000 personas ha sido reportada (Bjornsdottir, Gudmundsson, Blondal, & Olafsson, 2013).

Dada su variada manifestación clínica, la AMS se diagnostica con frecuencia de forma errónea, especialmente al inicio de la enfermedad. Los criterios de diagnóstico de la AMS definen tres niveles de certeza: AMS posible, probable y definitiva (S. Gilman et al., 2008). Con

base en el fenotipo clínico predominante, la AMS se clasifica en AMS-P cuando el parkinsonismo es predominante y se asocia con degeneración estriatonigral, y AMS-C, con atrofia olivopontocerebelosa cuando se asocia con rasgos cerebelosos dominantes. La MSA-P se caracteriza por un parkinsonismo con rigidez, inestabilidad postural con tendencia a las caídas y mala respuesta a la levodopa. Los síntomas motores suelen ser simétricos. El temblor de reposo es poco frecuente, mientras que puede producirse un temblor postural y de acción irregular, mientras que la AMS-C se asocia a la ataxia cerebelosa, temblor de acción, nistagmo y sacadas hipométricas (Krismer & Wenning, 2017). Hasta el 95% de los pacientes con AMS experimentan síntomas no motores con fallos autonómicos, sobre todo urogenitales (incontinencia urinaria y deterioro de la contractibilidad del músculo detrusor) y los síntomas cardiovasculares son características frecuentes y tempranas de la AMS (Colosimo, 2011).

Varias regiones cerebrales de los pacientes con AMS están gravemente mermadas de dopamina y norepinefrina, como el cuerpo estriado, el núcleo accumbens, la sustancia negra, el LC, el hipotálamo y los núcleos septales. La afectación de la corteza insular se ha relacionado con síntomas no motores incluida la disfunción autonómica (Chelban et al., 2020).

Clínicamente, la AMS se caracteriza por un empeoramiento de los síntomas, tanto motores como no motores a lo largo de una media de 10 años, con una rápida progresión de la enfermedad. Aproximadamente, el 50% de los pacientes necesitan ayudas para caminar en un plazo de 3 años, el 60% necesitara silla de ruedas a los 5 años y entre los 6 a 8 años desde la aparición de los síntomas motores evolucionarán a postración (Watanabe et al., 2002).

En la AMS, los dos factores precipitantes de caídas más importantes son la hipotensión ortostática y el trastorno de la marcha cerebelosa o parkinsoniana (D. Williams et al., 2006) Hasta dos tercios de los pacientes con AMS mostraron evidencia precoz de deterioro de reflejos posturales con una historia de caídas recurrentes (K. E. Wenning G, Beck R, Fowler C, Mathias C, Quinn N, Harding A, 1997); estas caídas ocurrieron 10 veces más frecuentemente en AMS que

en la EP (Tison F, 2002). Aunque puede resultar difícil el diagnóstico diferencial entre MSA-P y EP al inicio de la enfermedad, la inestabilidad postural y la alteración de la marcha son más prominentes en estadio temprano en el primer grupo (D. Williams et al., 2006). Sin embargo, las características de la marcha y la estabilidad postural de MSA aún no se ha dilucidado claramente (Na et al., 2019). Clásicamente, los pacientes con EP manifiestan una marcha lenta / arrastrando los pies, una reducción en la longitud de la zancada y un aumento del tiempo de apoyo doble, pero no una base ensanchada o inestabilidad postural

El deterioro cognitivo es una parte integral de la AMS, no obstante que la demencia es una característica diagnóstica de exclusión, la disfunción ejecutiva es un problema cognitivo importante en la AMS, que afecta hasta la mitad de los pacientes (Chelban et al., 2020). El desarrollo de síntomas cognitivos clínicamente significativos ocurre en promedio a los 7 años desde el diagnóstico. Problemas con la fluencia verbal fonológica y semántica, comportamiento perseverativo, alteración en la resolución de problemas, alteración en la flexibilidad, atención y memoria de trabajo han sido reportados en AMS (Kao et al., 2009). Ambos subtipos de MSA se asocian a niveles elevados de depresión y ansiedad y ha sido sugerido que los pacientes con MSA-P están más deprimidos, mientras que los MSA-C son más ansiosos (Balas, Balash, Giladi, & Gurevich, 2010).

La **enfermedad de Parkinson (EP)** es el segundo trastorno degenerativo más común después de la enfermedad de Alzheimer. La prevalencia de la EP en la población general se ha estimado en un 0.3%, afecta aproximadamente al 1% de los individuos mayores de 60 años y al 4% - 5% de los mayores de 85 años (Abbas, Xu, & Tan, 2018). Aunque su etiología aún no está bien definida, se caracteriza por la degeneración de las neuronas dopaminérgicas del sistema nigroestriado de los ganglios basales. Su origen es multifactorial donde se han identificado factores genéticos y ambientales que afectan a varios lugares neuroanatómicos y comienza años antes de que se pueda hacer el diagnóstico (Jankovic, Hallett, & Fahn, 2011). La enfermedad

temprana puede dividirse en tres etapas: 1. EP preclínica, el inicio de procesos neurodegenerativo pero sin signos o síntomas evidentes; 2. EP prodrómica, la presencia de signos y síntomas, aunque insuficientes para definir la enfermedad; y 3. EP clínica, con diagnóstico de EP basado en la presencia de signos motores clásicos (D. Berg et al., 2015). La enfermedad provoca disfunción motora, cognitiva y psiquiátrica que deteriora la calidad de vida, la salud y la esperanza de vida. Estas características clínicas no ocurren de forma aislada, sino más bien en combinación. Varios trastornos motores y no motores pueden estar presentes incluso en las primeras fases de la EP, como disfunción olfatoria lentitud leve, ansiedad, depresión, apatía, trastornos del sueño, estreñimiento e hipotensión ortostática, mientras que los síntomas motores cardinales son la bradicinesia, rigidez y temblor en reposo (Campbell et al., 2020; Simuni et al., 2018)

La EP, es un ejemplo excelente de una afección neurológica progresiva en la que las caídas son frecuentes, presumiblemente porque muchos factores de riesgo coinciden en este trastorno. En concreto, las personas con EP tienen tanto déficit del equilibrio como de la marcha (incluyendo FoG) y, por lo general, también déficits cognitivos. Se ha informado que entre el 45% y 68% de los pacientes con EP caen al menos una vez al año y al menos 2/3 de ellos caen repetidamente (Allen, Schwarzel, & Canning, 2013; Canning, Paul, & Nieuwboer, 2014; A. Fasano et al., 2017; Mak MKY, 2010). Hasta un 45% caen principalmente hacia delante y alrededor del 20% lateralmente. Se ha observado que la ausencia de movimientos de los brazos adecuadamente dirigidos, puede explicar la proporción relativamente alta de fracturas de cadera, secundarias a caídas en estos pacientes (B. K. Bloem BR, 2004; D. Williams et al., 2006).

Mientras que no hay reportes disponibles de FoF en AMS ni en PSP y son escasos en la EH, en el caso de la EP, el FoF ha sido evaluado (Adkin AL, 2003; Brozova, 2009; Bryant MS, 2014; Franchignoni F, 2005; Grimbergen, 2013; Jonasson et al., 2014; Lindholm B, 2014; D. A. Nilsson MH, Hagell P, 2010; Rahman S, 2011). No obstante, una limitación importante en los estudios

de la EP es la falta de instrumentos que evalúen las funciones motoras relacionadas con el equilibrio y la gravedad del FoF asociada con cada actividad motora.

Murphy et al. (2002) han planteado la posibilidad de que los trastornos posturales propios del curso de la enfermedad induzcan reacciones psicológicas como el FoF. Este miedo podría interpretarse, *a priori*, como una respuesta protectora, pero podría también llevar al paciente a restringir marcadamente su movilidad y, de este modo, deteriorar su calidad de vida (Murphy SL, 2002). Mientras que otros factores asociados a las caídas en EP comúnmente reportados son las disquinesias, el FoG, el FoF, la baja autoeficacia, la multitarea, mientras que otros factores como las dificultades para caminar, la fatiga, el FoG, la necesidad de ayuda en las actividades diarias, y las fluctuaciones motoras contribuyen fuertemente al FoF en la EP (Lindholm B, 2014; H. G. Nilsson MH, Iwarsson S, Hagell P. , 2012; Terroba-Chambi et al., 2019). Estudios en pacientes con EP han revelado que existe consistencia y alta correlación entre escalas de medición del FoF correlaciona con la severidad de los síntomas motores evaluada mediante UPDRS y Hoehn and Yahr Scale (Franchignoni F, 2005).

Adkin et al. (2003) reportan que el FoF tiene además gran asociación con los desequilibrios posturales en pacientes con EP y postulan al FoF como un factor que, independientemente de los trastornos motores, podría influir en el control postural y en las caídas en pacientes con EP (Adkin AL, 2003). Varios estudios informan de que las caídas en pacientes con EP se asocian de forma independiente con la disfunción cognitiva, particularmente déficits en la función atencional y ejecutiva (Latt et al., 2009). La incapacidad para equilibrar adecuadamente el centro de masa del cuerpo sobre la base del soporte, combinada con la inflexibilidad en los movimientos corporales (mayor rigidez) hace que los pacientes con EP avanzada caigan.

Las alteraciones de la marcha en la EP son otra causa de caídas. Se pueden dividir en alteraciones episódicas y continuas. Las alteraciones episódicas pueden ocurrir de manera

aleatoria o intermitente e incluyen vacilación al inicio, festinación y FoG. La festinación de la marcha es progresiva, por lo que cada paso en una secuencia de marcha larga se vuelve progresivamente más corto, lo que eventualmente conduce al bloqueo. Clásicamente, los pacientes con EP manifiestan una marcha lenta / arrastrando los pies, una reducción en la longitud de la zancada y un aumento del tiempo de apoyo doble, pero no una base ensanchada o inestabilidad postural como en la AMS (Na et al., 2019).

El FoG es uno de los síntomas más invalidantes y menos comprendidos de la EP. Generalmente se observa en etapas avanzadas de la enfermedad. Es un evento paroxístico breve que se caracteriza por la ausencia o reducción marcada de la progresión hacia delante de los pies a pesar de la intención de caminar. Los pacientes, generalmente, sienten sus pies pegados al suelo. Se sabe que la doble tarea (carga cognitiva) agrava el FoG (Nonnekes et al., 2018). Sus principales correlatos clínicos y de asociación con el FoF se describieron en la sección de FoF, caídas y FoG.

La evitación de la actividad fue predicha por la ansiedad en EP (Jonasson, Ullén, Iwarsson, & Lexell, 2015; Rahman S, 2011). Además, en la EP, una menor cantidad de FoF se asoció con mejores puntuaciones en las medidas de cognición (Brozova, 2009; Thomas, Rogers, Amick, & Friedman, 2010), pero otros estudios no mostraron ninguna asociación entre el FoF y el funcionamiento cognitivo (Jonasson et al., 2015; Lindholm B, 2014). En un estudio (Mak, Wong, & Pang, 2014), hubo una asociación entre la función ejecutiva y FoF, para los caedores no recurrentes, pero no para los caedores recurrentes. Algunos estudios indican que la relación entre el FoF y la cognición depende de la gravedad de los problemas cognitivos (Borges et al., 2015; Uemura et al., 2014). En ese sentido, la presencia del FoG y las caídas pueden conducir a un bajo nivel de autoeficacia y FoF, especialmente en un entorno de tareas múltiples (Chomiak et al., 2015).

1.4 Percepción del riesgo de caídas (PRoF)

1.4.1 *¿Preocuparse o no preocuparse? El dilema de la conciencia de riesgo.*

Macleod et al. (1991) definieron la “preocupación” como un fenómeno cognitivo que genera inquietudes por eventos futuros, donde hay incertidumbre sobre el resultado y donde el futuro en el que se piensa es negativo (MacLeod, Williams, & Bekerian, 1991). Según su naturaleza, efectos y cómo lo manejan las personas la preocupación puede ser funcional o disfuncional (Gladstone & Parker, 2003; Tallis & Eysenck, 1994). En relación con el RoF, los sujetos con preocupación funcional son aquellas que toman medidas de precaución que los hacen sentir más seguros, y que piensan que su calidad de vida no se reduce ni por su preocupación ni por sus precauciones. En contraste, la preocupación disfuncional, llamada miedo por algunos autores (Lee, Jackson, & Ellis, 2020; Solymosi et al., 2021), se presenta si la calidad de vida de las personas se reduce ya sea por la preocupación, por el comportamiento de precaución o ambos (Jackson & Gray, 2010).

La percepción es el proceso que consiste “en el reconocimiento, interpretación y significación para la elaboración de juicios en torno a las sensaciones obtenidas del ambiente físico y social” (Melgarejo, 1994). El proceso perceptual, por tanto, es el primer paso en la identificación de riesgos del entorno. Más específicamente, la percepción del riesgo es un proceso cognitivo que guía los comportamientos de las personas ante situaciones que implican riesgos potenciales, incluyendo una multitud de efectos indeseables asociados con una causa específica (Renn & Rohrman, 2013; Rohrman, 2008). Es un juicio subjetivo que los individuos hacen sobre las características y gravedad de un riesgo (Darker, 2013).

Desde una perspectiva teórica, la percepción de riesgo puede explicarse a partir de modelos del comportamiento en salud como la Teoría Cognitiva Social que aborda la percepción de un riesgo a partir del concepto de la autoeficacia (Bandura, 1977) o la Teoría del Comportamiento Planificado (Ajzen, 1985, 1991), donde el control del comportamiento

percibido (locus de control) lo aborda como un posible equivalente de la autoeficacia, o la Teoría de la Motivación de Protección (Rogers, 1983) y el Modelo de Creencias en la Salud (Becker, 1974); los dos últimos han propuesto una distinción entre dos aspectos diferentes de la percepción del riesgo: la probabilidad subjetiva de contraer una enfermedad (vulnerabilidad percibida), y el grado de preocupación (gravedad percibida) sobre sus consecuencias. Entre éstas teorías y como fue previamente descrito, la aplicación de la Teoría de Autoeficacia de Bandura (1977) en la evaluación e interpretación de la PROF, nos ofrece un marco referencial de hasta qué punto las experiencias de aprendizaje sobre las caídas, propias o de otros, o sobre los factores motores de propensión a las caídas, se han procesado cognitivamente y son utilizadas por un individuo, para predecir su conducta futura ante una situación de RoF similar.

La probabilidad o gravedad que los sujetos les atribuyen a los riesgos a los que están expuestos afecta la forma en que actúan y se sienten en relación con estos acontecimientos, en este sentido, percibir un riesgo incluye evaluaciones de la probabilidad, así como de las consecuencias de un resultado incierto. Según Bandura (1977), los seres humanos pueden seleccionar o eliminar activamente comportamientos futuros, por medio de sus propios mecanismos cognitivos, por ende, son vistos como proactivos y autorreguladores de su conducta más que como reactivos y controlados por fuerzas ambientales o biológicas. Su modelo teórico sobre la autoeficacia, permite comprender el comportamiento ante situaciones de riesgo, para la salud (Bandura, 1977, 1982; Bandura et al., 1999) como las caídas y el FoF.

Las diferencias en la percepción de riesgos en materia de salud han sido ampliamente investigadas, en un estudio realizado por Siegrist et al. (2005), para determinar cómo influyen la confianza y la seguridad en la percepción de riesgo; así mismo, diferencias de percepción en edad y sexo fueron reportadas. La edad correlacionó positivamente con el riesgo percibido y las mujeres percibieron más riesgos que los hombres (Siegrist, Gutscher, & Earle, 2005). En general, los hombres perciben menos riesgos en una gran variedad de comportamientos y resultados de

salud, como el tabaquismo, el consumo de alcohol, el uso de cinturones de seguridad y los cánceres (Charness & Gneezy, 2012; McQueen, Vernon, Meissner, & Rakowski, 2008; Nolen-Hoeksema, 2004). Se ha sugerido que las diferencias de sexo en la percepción de riesgo, pueden deberse a roles y estructuras de género profundamente arraigados en la sociedad, inequidades en la división del trabajo y las relaciones de poder y diferencias en la confianza en figuras e instituciones autorizadas (Siegrist et al., 2005).

Aspectos relevantes sobre la percepción de riesgo, el optimismo irreal y el comportamiento preventivo, han sido abordados en la literatura científica sobre conducta humana ante amenazas, de forma amplia en el pasado (Fischhoff, Slovic, Lichtenstein, Read, & Combs, 1978; Slovic, 1987; Slovic, Fischhoff, & Lichtenstein, 1980; N. D. Weinstein & Klein, 1996) y ha tenido un auge importante, en el último año, a propósito de la pandemia por COVID-19 (Bruine de Bruin, 2021; Cori, Bianchi, Cadum, & Anthonj, 2020; Rosi et al., 2021) a partir de las observaciones de porqué mientras algunos sujetos se adhieren estrictamente a las restricciones, otros ignoran las recomendaciones de las autoridades sanitarias en orden de la prevención de contagio, reflejando que la percepción del riesgo es potencialmente un fuerte modificador de la salud individual y colectiva. La baja percepción de los individuos sobre el riesgo de infección, juega un papel vital en el fomento de la adopción de la higiene y comportamientos de distanciamiento social (Wadood MA, 2020; Yang S, 2017).

Pocos estudios han examinado las diferencias relacionadas con la edad, en la percepción del riesgo, utilizando situaciones hipotéticas de la vida real (Hanoch, Rolison, & Freund, 2018; Sun & Sun, 2019). Recientemente, el brote de COVID-19 dio a los investigadores la oportunidad de centrarse en la percepción del riesgo a lo largo de la vida aplicada a una situación de la vida real (Bruine de Bruin, 2021; Guastafierro et al., 2021; Kivi, Hansson, & Bjälkebring, 2021; Pasion, Paiva, Fernandes, & Barbosa, 2020; Rosi et al., 2021) y pueden ejemplificar la complejidad de la interpretación de la percepción de riesgos.

En un estudio reciente (Bruine de Bruin, 2021), conducido en marzo del 2020 en la propagación del COVID-19 en los EE.UU., se examinó si la edad de los adultos mayores estaba asociada con la percepción de riesgo de infección y las respuestas emocionales ante la amenaza. Se encontró que la edad de los adultos mayores estaba asociada con la percepción de un mayor riesgo de infección-fatalidad (riesgo percibido de mortalidad). Sin embargo, la edad del adulto mayor también se asoció con la percepción de un menor riesgo de contraer COVID-19. Del mismo modo, el segundo estudio, encontró que la edad de los adultos mayores se asoció con una menor angustia tras los atentados del 11-S¹⁰ y un menor temor a futuros atentados (Scott, Poulin, & Silver, 2013). Otro estudio conducido por Rosi et al. (2021) con base en una encuesta a personas de entre 18 y 87 años en Italia confirmaron que, a mayor edad, menor era la vulnerabilidad percibida a contraer la infección por COVID-19, pero mayor la gravedad percibida (Rosi et al., 2021).

La identificación de los peligros del entorno es el primer paso en la evaluación del riesgo y la definición de medidas de seguridad o mitigación (National Research Council, 1983). A partir de esta definición, la preocupación por las caídas es legítima si existe RoF y la falta de conciencia sobre RoF es en sí mismo un factor de RoF (Borges et al., 2015; T Mihaljcic et al., 2015). No obstante, mientras que la evaluación experta, basada en el análisis de riesgo cuantitativo, realiza una aproximación a partir de modelos matemáticos y estadísticos, los sujetos utilizan la información que captan del entorno físico y comunicativo para evaluar su situación de seguridad (Kasperson & Kasperson, 1996). En este sentido, es frecuente observar incongruencias, sesgos o desfases entre la evaluación experta del RoF y la PRoF que tienen los sujetos con vulnerabilidad¹¹ a las caídas, como es el caso de las ENGB, generando errores de interpretación del RoF en dos sentidos contrarios: En el primero, los sujetos tiene una mayor PRoF que el RoF

¹⁰ Numerónimo que refiere a los atentados terroristas suscitados del 11 de septiembre de 2001 en los Estados Unidos. En: https://es.wikipedia.org/wiki/Atentados_del_11_de_septiembre_de_2001.

¹¹ Blaikie et al. (1996, p 14) definen el concepto de vulnerabilidad como "las características de una persona o grupo desde el punto de vista de su capacidad para anticipar, sobrevivir, resistir y recuperarse" del impacto de los peligros (Blaikie, 1996).

real (sobreestimación), de modo que tienden a exagerar sus respuestas (por ejemplo, la autorestricción de actividades cotidianas para no caer) ante AVD cualquiera. En el segundo, los sujetos no identifican el entorno como un riesgo potencial de caídas o no se sienten vulnerables a este (subestimación) y por ello frecuentemente no toman las medidas de precaución para enfrentarlo (Pidgeon, Kasperson, & Slovic, 2003).

Para la prevención de caídas, es fundamental que los pacientes comprendan su propia capacidad de marcha (Kluft N., 2017) y perciban con precisión su RoF (Sonnad SS, 2014). En este sentido, la sobreestimación de la capacidad de caminar ha sido reconocida como un factor de riesgo independiente para las caídas, aumentando la incidencia de caídas en 9.14 veces para los pacientes en hospitales de cuidados agudos (Yoo, Kim, & Shin, 2015). Otros autores han reportado que, en general, los pacientes adultos mayores sobreestiman su capacidad para caminar y subestiman su RoF (T Mihaljcic et al., 2015; Sonnad SS, 2014). Además, han sido identificadas diferencias entre la capacidad de marcha percibida y real de los pacientes (Kluft N., 2017) y se ha reportado que aquellos quienes realmente experimentaron caídas, tendían a sobreestimar su capacidad física para caminar (Ishikuro, 2017). Delbaere et al. (2010) reportan que, en general, la mayoría de los adultos mayores que viven en la comunidad, estiman de forma precisa su RoF (69%), un 20% lo subestima y solo un 3% lo sobreestima.

Haines y Mihaljcic (2015) confirman que una menor PProF amplifica el RoF, a la vez que se asocia con una menor probabilidad de cumplir con las estrategias de seguridad prescritas y menor compromiso en la rehabilitación con consecuencias negativas previsibles (Haines et al., 2015; T Mihaljcic et al., 2015). Algunas pautas clínicas preliminares, para caracterizar la dirección (es decir, sobreestimación, subestimación o estimación precisa) y la magnitud (es decir, leve, moderada o grave) de la autoconciencia del RoF están disponibles para población adulta mayor que vive en la comunidad (T Mihaljcic et al., 2015) y donde existe alguna evidencia en EP y EH (Kalkers, Derksen, Neyens, Schols, & Roos, 2017). Sin embargo, la información disponible sobre

los factores contribuyentes de la reducción de la autoconciencia del RoF en ENGB es aún limitada.

Múltiples factores en población adulta mayor pueden asociarse con una reducción de la autoconciencia del RoF entre ellos el sexo masculino, la edad avanzada y tener educación superior tienden hacia niveles más bajos de autoconciencia, posiblemente porque las personas con educación superior valoren más la independencia y por lo tanto, puede que no reconozcan el alcance de sus dificultades (Haines & McPhail, 2011; K. Hughes et al., 2008), quienes reportan caídas son más propensas a reconocer su RoF (Horne, Speed, Skelton, & Todd, 2009; O'Connell, Dal Bello-Haas, Crossley, & Morgan, 2014).

Si evitar daños futuros es el objetivo principal de una acción, entonces las creencias sobre la necesidad de protección y creencias sobre la capacidad de una acción dada, para proporcionar protección son, sin duda, cuestiones centrales. El énfasis en aspectos cognitivos sugeridos en esta tesis en relación con las causas del FoF y de la PROF requiere algunas precisiones .

En estudios de percepción de riesgos en población adulta mayor, se identificó que una historia de patología neurológica como la enfermedad cerebrovascular se asocia con una menor conciencia intelectual y general de sí mismo (Hartman-Maeir, Soroker, Oman, & Katz, 2003) con una base topográfica lesiva en los lóbulos frontoparietales derechos (Ecklund-Johnson & Torres, 2005; Ham et al., 2014), lo que sugiere un posible componente cognitivo, para reducir la autoconciencia. Otra investigación en demencia ha sugerido que la autoconciencia está asociada con tareas que evalúan el funcionamiento ejecutivo de nivel superior y no medidas globales de cognición como MMSE (Ecklund-Johnson & Torres, 2005).

La observación de que algunos pacientes pueden tener una percepción variable del RoF a pesar de tener incapacidad objetiva es importante , considerando que los pacientes con FoF sobrestiman el RoF y limitan activamente su movilidad. Hasta el 50 % de las personas mayores

se sienten inseguras (B Bloem, Boers, Cramer, Westendorp, & Gerschlager, 2001). La “marcha cautelosa” adecuada debe distinguirse del FoF incapacitante que produce una marcha inapropiadamente cautelosa (A. Fasano et al., 2012). Por el contrario, otros sujetos (a menudo con disfunción del lóbulo frontal, como se observa en los parkinsonismos atípicos como la PSP subestiman el RoF, a pesar de su grave inestabilidad postural. Esta "imprudencia motora" (Nutt, Horak, & Bloem, 2011) conduce a conductas de riesgo de lesiones, aumentando aún más el RoF lo que no es un concepto trivial y permite la comprensión de otros fenómenos. Por ejemplo, mientras caminan en circunstancias complejas, los jóvenes sanos descuidan las tareas secundarias y dan más prioridad a la seguridad; esta estrategia prudente de "la postura primero" disminuye en las personas mayores (B Bloem et al., 2006; B Bloem, Vibeke V Valkenburg, et al., 2001) y el hecho de no dar prioridad a la marcha, en circunstancias difíciles, también se asocia a las caídas (B Bloem et al., 2006; A. Fasano et al., 2012).

Los adultos mayores, a menudo, sobreestiman su rendimiento motor, lo que representa un grave peligro para su seguridad. La causa de este error de estimación no ha sido completamente dilucidada. Brown et al. (2011) han planteado que tanto la autoeficacia como el FoF, pueden estar asociados con disfunción del procesamiento perceptivo (LA Brown et al., 2011), lo que puede introducir un sesgo o una inexactitud importantes en la estimación de la capacidad motora. Además, algunos pacientes “confiados” pueden no reportar FoF a pesar de sus deficiencias físicas o también en algunos pacientes con caídas recurrentes que no se han lesionado pueden aprender que caerse no tiene consecuencias negativas (Brozova, 2009; Thomas et al., 2010) y, en consecuencia, afrontar un nivel mayor de RoF a causa de su falta de conciencia de riesgo. Ante esta problemática, la disfunción cognitiva a predominio ejecutivo es factible de ser propuesta como factor mediador en la sobreestimación de las habilidades motoras que concluye en una inapropiada estimación del RoF.

1.4.2 La relación entre la P_{RoF} y el procesamiento emocional

Según Finucane et al. (2000), existen dos formas de aprehender la realidad en la vida cotidiana: la primera, es producto del pensamiento racional que es analítico, deliberativo, abstracto, basado en evidencias y reglas lógicas; mientras que la segunda, proviene del sistema experiencial el que es automático, instintivo, natural y no racional (ML. Finucane, Alhakami, Slovic, & Johnson, 2000). Si bien el aprendizaje del entorno es el resultado de la operación conjunta de ambos sistemas, el sistema experiencial es más eficiente que el racional y puede influir más rápidamente en las decisiones y acciones de los sujetos en la vida cotidiana (Epstein, 1994), particularmente en situaciones riesgosas (Loewenstein, Weber, Hsee, & Welch, 2001).

Varios autores enfatizan la dependencia del afecto en la percepción y el comportamiento relacionado con el riesgo, proceso al que denominan “heurística afectiva” (ML. Finucane et al., 2000; Loewenstein et al., 2001; Slovic, Finucane, Peters, & MacGregor, 2004; Slovic, Peters, Finucane, & MacGregor, 2005). Slovic (1987) concibe a la percepción de riesgo como un juicio intuitivo. Desde esta concepción, las emociones podrían ser una forma de detección automática de componentes relevantes del escenario de riesgo, incrementando la eficiencia en el proceso de decisión (M Finucane, Peters, & Slovic, 2003).

Una variable que probablemente influya en la percepción del riesgo y en el comportamiento de toma de decisiones, es el estado emocional (Loewenstein et al., 2001). Los sujetos con un estado emocional positivo tienden a evaluar los eventos más favorablemente que sus pares en un estado emocional negativo (Slovic & Peters, 2006). Analizando la relación entre la emoción y la percepción del riesgo, es relevante, en los adultos mayores porque en esta población se observan cambios en la experiencia emocional. La Teoría de la Selectividad Socioemocional¹² de Carstensen et al. (2003), postula que los adultos mayores atribuyen más

¹² La Teoría de la Selectividad Socioemocional propone un aumento de la relevancia de las emociones a medida que envejecemos, asociado a la percepción del tiempo como limitado (Carstensen, Fung, & Charles, 2003)

importancia a las emociones que a la adquisición de conocimientos, con respecto a los más jóvenes, y este cambio hace que el estado emocional sea un predictor potencial de su percepción del riesgo. En general, los adultos mayores reportan menos emociones negativas y perciben los eventos estresantes como menos desagradables, con actitudes de mayor resiliencia emocional comparado con grupos más jóvenes (Carstensen, Pasupathi, Mayr, & Nesselroade, 2000; Neubauer, Smyth, & Sliwinski, 2019).

Se debe considerar que, en estos sujetos, la sobreestimación del estado de salud puede verse reflejada en un optimismo irreal (N. D. Weinstein & Klein, 1996) que, si bien puede ser útil en la regulación de las emociones a corto plazo, también puede dejar a las personas sin preparación para los resultados negativos que se produzcan en el futuro (Shepperd, Waters, Weinstein, & Klein, 2015); más aún, considerando que la edad es un factor de riesgo directamente asociado con un mayor riesgo de mortalidad y morbilidad. Dado que los adultos mayores son mejores que los jóvenes en la regulación de sus emociones (Carstensen et al., 2000), Rosi et al. (2021), plantean que el estado emocional pierde importancia en la predicción de la percepción del riesgo a medida que los individuos envejecen, esto sumado a que los adultos mayores suelen estar menos interesados en la adquisición de conocimientos que los jóvenes y muestran un declive en el funcionamiento cognitivo (Salthouse, 2019), son aspectos primordiales cuando se interpreta la asociación de la PRoF, FoF y caídas en pacientes con ENGB prevalentes en edades avanzadas.

Las emociones negativas juegan un rol importante en la percepción del riesgo (Lerner, Gonzalez, Small, & Fischhoff, 2003; Lerner & Keltner, 2000, 2001). Estas autoras, plantean que, en la apreciación de situaciones que comprometen la seguridad personal o colectiva, las personas recuperan experiencias pasadas desagradables que se asocian a distintos niveles emocionales y con ello sientan las bases de juicios futuros. A partir de sus emociones negativas los sujetos evalúan los riesgos de manera pesimista, lo que resulta en un incremento del nivel

de riesgo percibido (Johnson & Tversky, 1983). Sin embargo, no todas las emociones negativas producen el mismo resultado o tienen el mismo efecto en dicha evaluación. Particularmente, el miedo y la ira conducen a percepciones opuestas: por un lado, la ira lleva a evaluaciones optimistas de futuros eventos con una disminución de la percepción y consecuente subestimación del riesgo; por otro lado, el miedo deriva en evaluaciones pesimistas, incrementando la percepción y por tanto la sobreestimación de riesgos (Lerner & Keltner, 2000, 2001; Lu, Xie, & Zhang, 2013).

Se ha identificado que el miedo es el principal determinante de la percepción y la aceptación del riesgo en una amplia gama de peligros (Fischhoff et al., 1978; Slovic, 1987). Los eventos desagradables o emocionalmente intensos motivan acciones y pensamientos anticipados para evadirlos (Epstein, 1994; Higbee, 1969). Así, es más probable que se recuerde, recupere e imagine situaciones negativas asociadas a eventos que se temen, que se utilice esta información en la evaluación de la seguridad y que se tenga respuestas congruentes con el tipo y nivel de emoción para evitarlos (Ley-García, de Dios, & Villa, 2015). En este contexto, se entiende, que el miedo contribuye a la denominada disponibilidad heurística (Tversky & Kahneman, 1973) y puede conducir a errores de sobreestimación del riesgo.

Slovic et al. (2002) sugiere que en los humanos la evaluación del riesgo está motivada por estados afectivos que determinan el juicio y la toma de decisiones frente a una situación, dependiendo de si se percibe como riesgosa o no (Slovic, Finucane, Peters, & McGregor, 2002). La ansiedad, por ejemplo, puede afectar a la percepción del riesgo, ya que ayuda a los individuos a enfrentarse a entornos peligrosos que presentan amenazas potenciales (Barlow, 2004). Los individuos con altos niveles de ansiedad tienden a percibir los resultados negativos como más probables (mayor vulnerabilidad) y gravedad (Stöber, 1997). De forma similar a la asociación con el FoF, la ansiedad parece influir fuertemente en la probabilidad de caerse. Ha sido demostrado que la ansiedad exagerada por las caídas, incluso si las pruebas fisiológicas muestran que su

riesgo es bajo, aumentan la probabilidad de caídas. Por el contrario, aunque pueda resultar paradójico, ha sido demostrado también que aquellos individuos con alto RoF físico, pero que no perciben mucho peligro, se caen con menos frecuencia de lo esperado (K. Delbaere, Close, Brodaty, et al., 2010).

Delbaere et al. (2010) en un estudio sobre determinantes de disparidades entre riesgo de caídas fisiológico y riesgo de caídas percibido en una cohorte de 500 adultos mayores entre 70 y 90 años, destacan el impacto del riesgo percibido de caídas de una persona sobre su riesgo real de caer, a partir de las observaciones de que la mayoría de los participantes pudieron evaluar con precisión sus probabilidades de caer, pero alrededor de un tercio no fueron acertados por sobreestimar o subestimar este riesgo. Se definieron cuatro grupos: vigoroso, ansioso, estoico y consciente. El 29% de los pacientes fueron categorizados como vigorosos ya que tenían una percepción precisa de su bajo riesgo fisiológico de caída, el 11% como ansioso en función de si tenían un riesgo percibido más alto de lo que se justificaba fisiológicamente, el 20% fueron estoicos porque tenían riesgo fisiológico, pero no calificaron su riesgo como alto y, finalmente, el grupo más numeroso fue el de conscientes (40%), quienes tenían alto riesgo fisiológico de caídas y alto riesgo de caída percibido. El 33% del grupo ansioso, a pesar de su bajo riesgo fisiológico de caída, experimentó caídas múltiples o lesivas durante el seguimiento de un año en comparación con el 17% del grupo vigoroso ($p = 0.017$), mientras que menos de un tercio de los estoicos reportaron caídas, a pesar de su mayor riesgo físico. La explicación de estos resultados surge de las diferencias psicológicas que parecen afectar las autoevaluaciones de las personas. Las personas ansiosas tenían más probabilidades de estar deprimidas y de haber restringido sus actividades. Teniendo en cuenta que el FoF condiciona la evitación de actividades con el consecuente desacondicionamiento, pérdida de fuerza y del equilibrio, quienes reportan FoF tienden a interpretar las actividades cotidianas como catastróficas. Los estoicos, por el contrario, mantuvieron actitudes más positivas y vidas más activas a pesar de sus problemas físicos. Las personas cuyo perfil fisiológico sugería que estaban en riesgo de una caída, pero que

no se percibían a sí mismas en riesgo, tenían menos probabilidades de caer que las personas que tenían una conciencia más realista de su probabilidad de caerse. Los investigadores sugieren que esto se debe a que las personas que piensan que tienen un bajo RoF pueden tener más probabilidades de realizar actividad física, conservando habilidades motoras, fuerza muscular y estabilidad postural (K. Delbaere, Close, Brodaty, et al., 2010).

1.4.3 PRoF y cognición

La percepción del riesgo también depende de los conocimientos/experiencias que constituyen la base en que las personas estiman el riesgo. En las evaluaciones cognitivas de los riesgos, participa una amplia gama de elementos que son procesados principalmente por la experiencia directa (Knuth, Kehl, Hulse, & Schmidt, 2014; Lima, 2004; N. Weinstein, 1989). Los eventos que ocurren con frecuencia en el entorno directo o cuyos efectos se han experimentado directamente pueden ser más fácilmente percibidos en comparación con aquellos de los que se carece de pistas o los que son lejanos en tiempo y espacio (Tversky & Kahneman, 1973). Por consiguiente, los primeros pueden ser sobreestimados y los segundos subestimados (Folkes, 1988; Kahneman & Tversky, 1972).

Esta propuesta se sustenta en el heurístico de disponibilidad que sugiere que las personas que tienen una experiencia personal reciente de un acontecimiento específico tienen una mayor percepción del riesgo (Slovic et al., 2004). Sin embargo, el caudal de conocimiento y de experiencias pueden ser un factor positivo en la interpretación de un riesgo en función de si la capacidad cognitiva de interpretación de éste es suficiente y coherente con el evento; en este sentido, la integridad del procesamiento de la memoria, así como de las funciones ejecutivas y atencionales juega un rol importante en la PRoF.

El deterioro de las funciones ejecutivas puede ser la causa principal de las caídas idiopáticas en adultos mayores (JM Hausdorff et al., 2005; Springer et al., 2006). Las funciones ejecutivas son las capacidades mentales involucradas en la definición, planificación y logro

efectivo de metas (Lezak, 1982). Éstas incluyen numerosos procesos cognitivos que permiten un funcionamiento independiente y autorregulado, a saber: planificación, selección de metas, alternancia de *sets* mentales, memoria de trabajo, auto-monitoreo, flexibilidad cognitiva, inhibición de respuestas conductuales inapropiadas, resolución de problemas, multitasking, capacidad para lidiar con situaciones novedosas (Zuk, Benjamin, Kenyon, & Gaab, 2014). Asimismo, se han descrito habilidades ejecutivas que comprenden aspectos emocionales, creencias y deseos, como las experiencias de recompensa y castigo, la auto-regulación de la conducta social y la toma de decisiones contemplativa de interpretaciones emocionales y sociales (Allain, Etcharry-Bouyx, & Verny, 2013). Estas funciones cerebrales permiten realizar una acción eficiente sin generar accidentes como caídas o choques con obstáculos (Kawasaki T, 2020).

Según Chomiak et al. (2018) parece claro, entonces, que los fallos en el proceso de planificación de acciones estaría directamente asociado con el RoF y el FoF (Chomiak et al., 2018). Rovinovitch y Cronin (1999) mostraron que la incongruencia entre la planificación de acciones (la estimación del rendimiento motor propio) y el rendimiento motor real es un importante factor cognitivo del RoF. En particular, la estimación del desempeño propio (donde el desempeño propio estimado es mayor al desempeño real) es más problemático que su subestimación (Kawasaki T, 2020). Individuos que consideren que su desempeño es superior al real, tienden a asumir tareas imposibles. Sakurai et al. (2013) informó que los adultos jóvenes sanos y adultos mayores que no han experimentado caídas subestimaron su capacidad al pasar por encima de un obstáculo y que incluso los adultos mayores que habían experimentado caídas mostraron una sobreestimación en la tarea. Esto sugiere que la sobreestimación del rendimiento motor estaba relacionada con RoF (Sakurai et al., 2013). Resultados similares fueron reportados en EP (Kamata et al., 2007). Según estos informes, se considera a la sobreestimación como una de las principales causas de caídas debido a que el error de

estimación impide que un individuo tome las medidas preventivas adecuadas, para evitarlas (Grenier et al., 2018).

Kawasaki et al. (2020) evaluaron la relación entre la sobreestimación y la disminución del rendimiento motor real, midiendo el rendimiento, para varias tareas motoras en adultos mayores. Sus resultados muestran que hasta la fecha la causa más razonable y probable de sobreestimación es ser inconsciente e incapaz de reconocer la disminución del rendimiento motor debido al envejecimiento y la enfermedad que incrementa la exposición a múltiples peligros como caídas o colisiones con obstáculos durante la marcha. Los que subestimaron su rendimiento mostraron peor desempeño motor en pruebas de equilibrio como la prueba Timed-up and Go y la prueba de marcha de 10 metros. Esto sugiere además que la sobreestimación del rendimiento motor se asocia con una disminución de la movilidad en lugar de la capacidad de equilibrio o fuerza muscular. Hipotetizaron que una falla en los procesos cognitivos es una causa razonable, para explicar la asociación entre el error de estimación y el rendimiento al caminar. Esta relación ha sido informada también en una revisión sistemática y metaanálisis de estudios transversales (Demnitz et al., 2016). Otro estudio que investigó la relación entre el error de estimación y síntomas relacionados con la EP, informaron que la escala de UPDRS-III correlacionó con el error de estimación (Kawasaki et al., 2018). Estos hallazgos sobre las relaciones entre la sobreestimación y la capacidad para caminar o el rendimiento motor general, ayudan a avanzar en la comprensión de la relación entre rendimiento motor y su sobreestimación en el RoF (Kamata et al., 2007; Sakurai et al., 2013).

1.5 Planteamiento del problema

El FoF es la preocupación sostenida por las caídas, que conduce al individuo a evitar actividades que sigue siendo capaz de realizar (ME Tinetti & Powell, 1993). Su etiología aún no se conoce completamente y hay varios aspectos que resultan tan paradójicos como intrigantes en su estudio. Siendo el miedo, en términos globales, una conducta de autopreservación que se activa en estados de amenaza para la supervivencia (Strongman, 1996) ¿Sería apropiado considerar una proporción o nivel de miedo suficiente o necesario en la prevención de la ocurrencia de las caídas? La respuesta no resulta taxativa en el tema que nos incumbe, ya que en personas que tienen alto riesgo físico de sufrir caídas, el FoF puede ser una respuesta fisiológica saludable para aumentar la seguridad (Howland J, 1998), mientras que, una ausencia de FoF podría reflejar una menor conciencia de su déficit, llevándolos a acciones temerarias que incrementarían aún más el riesgo de volver a caerse (K. Delbaere, Close, Brodaty, et al., 2010), perpetuando el ciclo vicioso de la fragilidad (M. Nevitt, S. Cummings, S. Kidd, & D. Black, 1989). Debido a que las inquietudes psicológicas relacionadas con las caídas (FrPC, por sus siglas en inglés: *falls-related psychological concerns*), pueden ser potencialmente más debilitantes que sufrir una caída, ya que una pérdida de confianza en la movilidad conduce a reducciones autoimpuestas de la actividad física (Moore et al., 2011).

Otro aspecto interesante respecto del FoF es que no tiene una correlación predictiva en todos los casos y muchos pacientes desarrollan miedo excesivo a caerse, incluso si nunca se han caído (Stahl & Albert, 2018; Vellas BJ, 1997), evitando actividades que aún son físicamente capaces de hacer; por otro lado, no todas las personas con historia de caídas desarrollan FoF (Friedman et al., 2002). Se ha postulado que esta relación paradójica entre caídas y FoF, está presumiblemente asociada a la variabilidad en la percepción individual del riesgo (Slovic & Peters, 2006). Términos como bajo *insight*, *unawareness*, inconsciencia, anosognosia y negación se usan a menudo de manera intercambiable en la literatura médica para explicar la

incongruencia entre el componente objetivo del riesgo de caídas (RoF) y la percepción (subjetiva) del mismo (PRoF).

Los pacientes con ENGB que afectan primariamente al movimiento, constituyen un grupo de especial interés en el estudio del FoF debido a que presentan un mayor riesgo de caídas (RoF), desde etapas tempranas del proceso patológico (A. Fasano et al., 2012). Por un lado, esta particularidad se puede explicar por la miríada de síntomas motores dentro de los que se incluyen las dificultades para el control de los movimientos como temblor, rigidez, inestabilidad postural, disquinesias, trastornos de la velocidad y amplitud del paso, festinación, enlentecimiento, y FoG. Por otro lado, estos pacientes experimentan síntomas no motores tan diversos como disejecución cognitiva, hipotensión ortostática y ansiedad (Braak et al., 2003; Brundin, Melki, & Kopito, 2010), complejizando el manejo integral del RoF y en consecuencia del FoF.

Tradicionalmente, el FoF ha sido considerado una condición dependiente de la funcionalidad motora, de allí que el tratamiento estándar está dirigido a mejorar la marcha, el equilibrio y la fuerza muscular del paciente (A Halvarsson et al., 2011). Más recientemente, la disfunción autonómica ha sido postulada como factor mediador de conductas riesgosas en otros contextos (Dennis et al., 2014; Sannino, Melillo, De Pietro, Stranges, & Pecchia, 2014); sin embargo, ha sido poco explorada en la asociación de neurodegeneración y FoF. La posibilidad de su contribución al FoF y a la PRoF, plantea la conveniencia de incorporar su evaluación en los algoritmos secuenciales de diagnóstico y tratamiento del FoF.

Hasta ahora no se han postulado estrategias holísticas para el diagnóstico de los pacientes con FoF que padecen enfermedades neurodegenerativas. Esta problemática podría responder en parte a que por un lado no existe una definición única para el FoF (Jørstad EC, 2005), por ende, su diagnóstico y medición depende del instrumento que se utilice para evaluarlo; por otro lado, debido a la baja prevalencia de estas enfermedades en la población

general, el FoF no ha sido suficientemente estudiado, existiendo pocos o ningún instrumento de medición específico y validado para su determinación (Jonasson et al., 2014).

Así, la presente tesis contempla identificar, caracterizar y subsecuentemente evaluar los correlatos clínicos del FoF y la PRoF, a partir de una evaluación multidimensional de los dominios motores y no motores posiblemente causales en pacientes con ENGB.

II. OBJETIVOS E HIPÓTESIS

Objetivo general:

Evaluar el miedo a las caídas y la percepción del riesgo a las caídas y sus correlatos clínicos en pacientes con enfermedades neurodegenerativas de los ganglios basales.

Objetivos específicos:

1. Caracterizar el FoF en pacientes con ENGB.
 - Determinar la prevalencia y el nivel de FoF en las cuatro enfermedades.
 - Comparar la evolución del FoF entre pacientes con enfermedades neurodegenerativas durante el seguimiento longitudinal.
 - Determinar la asociación entre la frecuencia de caídas y el nivel de FoF.
 - Evaluar la concordancia entre instrumentos de medida cualitativos y cuantitativos del FoF.
 - Estimar la concordancia entre la PРоF, el RoF y el FoF.
2. Evaluar los correlatos clínicos del FoF en las ENGB.
 - Determinar la asociación entre FoF y la disfunción cognitiva ejecutivo-atencional y conductual.
 - Evaluar la asociación entre FoF y la disfunción autonómica.
3. Diseñar y validar una escala para la evaluación del FoF en la EP.
 - Evaluar las características psicométricas de la nueva escala de evaluación del FoF en la EP.
 - Caracterizar la relación entre la frecuencia de caídas y el FoF medido con la escala diseñada.
 - Determinar los correlatos clínicos del FoF medido con la escala diseñada.

Hipótesis general

En las ENGB que afectan predominantemente el movimiento, el FoF se atribuye al alto nivel de preocupación por caerse. El nivel de preocupación por las caídas se establece a partir de la relación entre el nivel de riesgo percibido y el riesgo real a caerse. En estas enfermedades con condiciones de morbilidad motoras similares, existe incongruencia entre los dos componentes del RoF: la percepción del riesgo (componente subjetivo) y el riesgo propiamente dicho (componente objetivo), en el desempeño de los desafíos motores que potencialmente generan caídas. La incongruencia entre ambos está condicionada por un menor rendimiento cognitivo ejecutivo-atencional, la comorbilidad con ansiedad y depresión, y disfunción autonómica durante el reto ortostático, influyendo negativa y directamente en un mayor nivel de FoF, independientemente de la ocurrencia de caídas. La figura 7 muestra la gráfica de la hipótesis.

Hipótesis específicas:

- Existe un mayor nivel de FoF entre pacientes con ENGB en comparación con los controles sanos pareados por edad y sexo.
- El alto nivel del FoF se correlaciona con la historia de caídas y predice la ocurrencia de caídas futuras.
- Una mayor frecuencia de caídas se asocia a un mayor nivel de FoF.
- El peor desempeño cognitivo ejecutivo – atencional se asocia a un bajo nivel de FoF.
- La presencia de síntomas conductuales condiciona la presencia de un mayor nivel de FoF.
- La disfunción autonómica durante el reto ortostático activo está asociada a la presencia de un mayor nivel de FoF.
- Un mayor RoF se asocia a una mayor PRoF y a un mayor nivel de FoF.
- El desacuerdo entre la PRoF y el RoF está explicada con base en la disfunción cognitiva ejecutivo-atencional y autonómica.

III. MATERIALES Y MÉTODOS

La figura 12 describe el diagrama de flujo sobre la composición de la muestra inicial, su modificación según los criterios de selección y la muestra al seguimiento de los estudios 1 y 2.

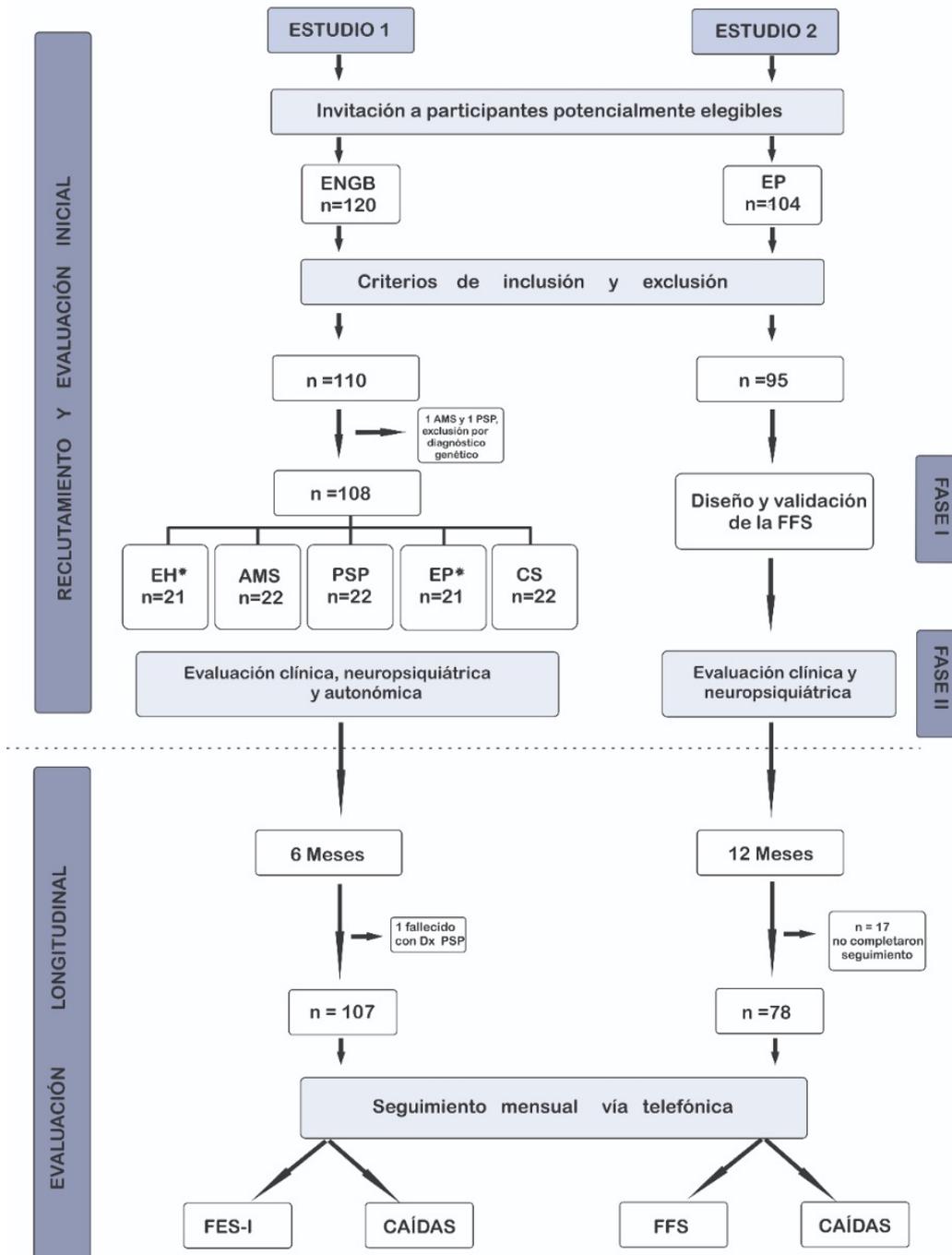


Figura 12. Diagrama de flujo del reclutamiento, evaluación inicial y longitudinal de estudio 1 y 2. Elaboración propia. **Abreviaturas:** ENGB: enfermedades neurodegenerativas de los ganglios basales; FFS: Fear of Falling Scale; FES-I: International Falls Efficacy Scale; EH: Enfermedad de Huntington; AMS: Atrofia Multisistémica; PSP: Parálisis supranuclear progresiva; EP: Enfermedad de Parkinson.

3.1 Estudio sobre el FoF y la PRoF en las ENGB

3.1.1 *Diseño de la investigación*

Se realizó un estudio longitudinal con una primera fase observacional transversal y una fase de seguimiento a los seis meses. Se evaluaron pacientes con cuatro ENGB que afectan el movimiento (EH, AMS, PSP, EP), seleccionados de forma prospectiva y consecutiva desde el servicio de movimientos anormales de la Fundación para la lucha contra las enfermedades neurológicas de la infancia (FLENI).

El alcance de este estudio es de tipo exploratorio ya que se busca ilustrar por qué ocurre un fenómeno (FoF y PRoF), en qué condiciones se manifiesta en cada enfermedad y si dichas condiciones se asocian al fenómeno evaluado. El grupo control fue referencial para las comparaciones de grupos con ENGB.

En la primera fase se describió a los grupos por condición neurodegenerativa desde sus características particulares y sus datos sociodemográficos. Posteriormente, se compararon las posibles diferencias entre grupos divididos por categorías (FoF y no FoF) con base en el puntaje de la escala de eficacia relacionada con las caídas (FES-I, por sus siglas en inglés).

El período de estudio fue de noviembre de 2015 a diciembre de 2020. El período de reclutamiento comenzó el 1 de diciembre de 2015 y finalizó el 30 de diciembre de 2019.

3.1.2 *Participantes*

Se reclutaron 21 pacientes por cada enfermedad neurodegenerativa (EH, AMS, PSP y EP) y 22 sujetos controles sin historia familiar de enfermedades neurodegenerativas, los que fueron seleccionados de forma aleatoria y fueron comparables en género y edad.

a. Criterios de inclusión y exclusión:

Los sujetos fueron seleccionados para participar en el estudio si cumplían con los siguientes criterios: 1) Enfermedad de Huntington confirmada genéticamente; 2) Parkinsonismo

atípico (AMS y PSP) según criterios clínicos de enfermedad probable y posible, respectivamente (S. Gilman et al., 2008; Höglinger GU, 2017); 3) Enfermedad de Parkinson (EP) idiopática según criterios del Banco de Cerebros de la Sociedad de EP del Reino Unido (UKPDBBC, por sus siglas en inglés) (Hughes AJ, 1992) en estadios Hoehn y Yahr I – IV; 4) Sin límite en el tiempo de evolución de la enfermedad; 5) Con capacidad de dar consentimiento escrito de su participación en el estudio; 6) Con régimen de medicación estable durante cuatro semanas antes de la evaluación. Los criterios de exclusión incluyeron: 1) Portador asintomático de EH; 2) Condiciones neurológicas, ortopédicas y metabólicas secundarias que interfieran con el desempeño de las tareas de equilibrio, postura y marcha; 3) Afectación visual severa; 4) Demencia según criterios del DSM–5 (DSM-5, 2013); 5) Imposibilidad de deambulación independiente (el uso de bastones fue permitido).

Para el análisis de las funciones autonómicas de la VFC fueron además considerados los siguientes criterios de exclusión: 1) Presencia de enfermedades que afectan a la VFC (arritmia cardíaca, insuficiencia cardíaca, uso de marcapasos y enfermedad renal o hepática); 2) Ingesta de bloqueadores de receptores beta, bloqueadores alfa e inhibidores de anticolinesterasa. Se permitieron los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, los bloqueadores de los receptores de angiotensina y los diuréticos.

Los pacientes se seleccionaron en función a los criterios de inclusión y exclusión. La confirmación diagnóstica clínica fue realizada por especialistas de trastornos del movimiento del servicio de movimientos anormales de FLENI.

La exclusión de los pacientes con demencia fue determinada en base al criterio clínico de la independencia funcional, ya que en la relación FoF y caídas es relevante – en términos sanitarios – para quienes se desenvuelven independientemente sin cuidadores respecto de quienes requieren asistencia por la discapacidad asociada al diagnóstico de demencia.

El parámetro utilizado para homogeneizar los grupos con ENGB y establecer comparaciones intergrupales fue el ítem 8 del cuestionario de calidad de vida relacionada con la salud (SF – 36), el cual evalúa la percepción de salud general en relación con el impacto de la enfermedad en la calidad de vida de los pacientes, y diferencia al grupo control *versus* los grupos con ENGB (Figura 15A).

3.1.3 Consideraciones éticas

Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los participantes y sus acompañantes/cuidadores después de una explicación detallada de los procedimientos. El comité de investigación y ética de FLENI aprobó la realización del presente protocolo el 11 de junio de 2015. Las ratificaciones del proyecto, a partir de la aprobación inicial, se realizaron anualmente hasta su culminación.

3.1.4 Técnicas e instrumentos de evaluación

a. Selección de los instrumentos

Se realizó una búsqueda bibliográfica, revisión de la literatura y elección consensuada de las herramientas más utilizadas para la detección del FoF en poblaciones específicas con afectación del movimiento. Posteriormente, se seleccionaron escalas adicionales que se utilizan en la práctica clínica neurológica para evaluar el riesgo de caídas, rendimiento cognitivo, síntomas conductuales y disfunción autonómica en pacientes con enfermedades neurodegenerativas.

La tabla 2 exhibe la descripción del conjunto de herramientas que componen la batería clínica utilizada según tareas realizadas y funciones evaluadas. Todas las pruebas se administraron en una sola visita en un orden estandarizado. Los sujetos tomaron sus medicamentos habituales en la mañana de la evaluación. Los pacientes que se encontraban bajo tratamiento con levodopa fueron examinados durante el beneficio máximo de la medicación (estado ON). La entrevista clínica fue realizada por la investigadora quien está estrenada en la

evaluación de pacientes con trastornos del movimiento. Durante la entrevista se recopilaron datos clínicos y sociodemográficos generales: 1. Fecha y lugar de nacimiento, edad (años), sexo biológico, domicilio habitual, número de contacto, episodios de visitas a urgencias u hospitalización secundarias a daños físicos provocados por caídas en los 12 meses previos al estudio; 2. Historia médica personal y familiar: duración de la enfermedad desde el primer síntoma motor, condiciones clínicamente significativas e intervenciones quirúrgicas, antecedentes patológicos familiares de enfermedad neurodegenerativa; 3. Historia farmacológica y medicación actual: Descripción de los fármacos que consume el paciente en el momento de la entrevista (dosis, efecto, tiempo de uso, efectos adversos). Se calcularon los equivalentes de dosis de levodopa (LED, por sus siglas en inglés) (Tomlinson CL, 2010); 4. Examen neurológico completo y evaluación específica de las escalas de severidad de cada enfermedad donde, excepto aclaraciones, a mayor puntaje se estima mayor gravedad: Unified Huntington's Disease Rating Scale (Huntington Study Group, 1996) con puntuación dividida por secciones motora (TMS, por sus siglas en inglés), capacidad funcional (TBS, por sus siglas en inglés), nivel de independencia (IS, por sus siglas en inglés) y capacidad funcional (TFC, por sus siglas en inglés [rango 0 – 13, a mayor puntaje mejor estado]), número de repeticiones CAG, Movement Disorder Society Unified Parkinson's disease Rating Scale (MDS – UPDRS, por sus siglas en inglés) (Goetz et al., 2008) partes I – IV (Parte I: experiencias no motoras de la vida diaria, Parte II: experiencias motoras de la vida diaria, Parte III: exploración motora, y Parte IV complicaciones motoras; Progresiva Supranuclear Palsy Rating Scale (PSPRS, por sus siglas en inglés)(Golbe LI, 2007), Unified Multiple System Atrophy Rating Scale (UMSARS, por sus siglas en inglés) (Wenning GK, 2004) partes I y II (parte I: evaluación motora, parte II: actividades de la vida diaria). Estadios de Hoehn y Yahr de progresión de la EP; 5. Percepción general de salud (Alonso, Prieto, & Antó, 1995; Ware, Gandek, Sinclair, Kosinski, & QualityMetric Incorporated. Waltham, 2004): Se evaluó el ítem 8 del cuestionario de calidad de vida relacionado con la salud, la enfermedad y el tratamiento SF – 36 . El puntaje oscila entre cero y 100. Siendo 100 un resultado que indica la percepción de la salud como óptima y cero reflejaría a percepción de pésimo estado

de salud; 6. Índice de Barthel (Mahoney & Barthel, 1965): Mide la capacidad de una persona para realizar 10 actividades básicas de la vida diaria (AVD), para la estimación cuantitativa de su grado de independencia funcional física. El puntaje oscila entre cero y 100 puntos (90 si utiliza silla de ruedas).

b. Evaluación del FoF

b.1) Escala Internacional de eficacia relacionada con las caídas (Falls Efficacy Scale, FES-I) mide el grado de confianza de una persona para evitar las caídas durante la realización de las actividades de la vida diaria. La escala fue seleccionada en función de su validación previa en inglés y español y las recomendaciones de su uso en el contexto clínico y de investigación, mostrando propiedades psicométricas adecuadas para la evaluación del nivel de FoF en diversas poblaciones incluyendo la EP (K. Delbaere, Close, Mikolaizak, et al., 2010; K. Delbaere et al., 2011; A. Halvarsson, Franzén, & Ståhle, 2013; Jonasson et al., 2014; Mehdizadeh et al., 2019; van Vliet, Hoang, Lord, Gandevia, & Delbaere, 2013). La escala consta de 16 ítems (Anexo A), que permiten a los individuos calificar su preocupación por las caídas durante actividades específicas de la vida diaria dentro y fuera del hogar (Greenberg, 2012), como limpiar la casa, vestirse o quitarse la ropa, preparar comidas sencillas, bañarse o ducharse, hacer compras, sentarse o levantarse de una silla, subir o bajar escaleras, andar por el barrio, recoger un objeto de arriba del nivel de la cabeza o del suelo, atender el teléfono, caminar en una superficie resbaladiza, visitar a un amigo o pariente, andar en lugares con multitudes, caminar en superficies irregulares, subir o bajar una rampa, y asistir a un evento social. El puntaje por ítem permite una calificación en cuatro niveles diferentes que van desde "*nada preocupado*" hasta "*muy preocupado*" (L. Yardley et al., 2005), y donde los puntajes más altos sugieren FoF (Dewan & MacDermid, 2014). En la presente investigación el "FoF" está conceptualizado como un "*alto grado de preocupación por caer*" (FES-I: mínimo 28 – máximo 64), mientras que "no FoF" se define como un "*bajo o moderado grado de preocupación por caer*" (FES-I: mínimo 16 – máximo 27) (K. Delbaere, Close, Mikolaizak, et al., 2010). Las comparaciones demográficas y clínicas por

dominios fueron realizadas en función del puntaje de FES-I. La escala FES-I ha demostrado su fiabilidad con consistencia interna (α de Cronbach = 0.96) y confiabilidad de prueba (ICC = 0.96) cuando se usa con adultos que viven en la comunidad (L. Yardley et al., 2005). La escala FES-I fue aplicada en la evaluación inicial y longitudinal por vía telefónica.

b.2) ¿Tiene miedo de caerse? Se registró la presencia actual de FoF si los sujetos respondían afirmativamente a dicha pregunta única cerrada (Jørstad EC, 2005).

c. Evaluación de las caídas

De acuerdo a las recomendaciones de The Kellogg International Work Group (Gibson M, 1987) sobre la prevención de caídas en la población adulta, una caída se definió como “cualquier evento no intencionado e inesperado, que resulta en el desplazamiento involuntario de la persona hacia el suelo u otro nivel inferior, independientemente de cualquier lesión sufrida. Durante la visita se realizó una explicación sistematizada a los pacientes sobre la definición de caída, y se solicitó a los participantes que recordaran si habían tenido alguna caída en los últimos 12 meses. Para reducir diferencias en las respuestas debido al sesgo de recuerdo, el cuestionario sobre caídas se administró en forma de entrevista, en presencia de un cuidador o familiar cercano, a quienes se solicitó que confirmaran la exactitud de las respuestas. Además, todos los participantes y familiares/cuidadores recibieron instrucciones de cómo documentar la/s caída/s en el momento que ocurrieran durante los seis meses siguientes, así como un diario de caídas que fue entregado a cada sujeto en la evaluación inicial. A través de un modelo de cuestionario estandarizado de caídas (B. Bloem, Grimbergen, Cramer, Willemsen, & Zwinderman, 2001), se controlaron por vía telefónica y mensualmente el número, circunstancias y consecuencias de las caídas ocurridas en dicho periodo. Para garantizar un informe preciso de las caídas y verificar su reporte apropiado, la misma investigadora que reclutó y evaluó al paciente fue quien los contactó por teléfono. Este método se considera el más apropiado para recopilar datos de incidencia de caídas (Lamb, Jørstad-Stein, Hauer, & Becker, 2005). Se registraron las características de las caídas respecto del entorno (dentro o fuera de casa), la actividad y

movimiento específico en el momento de la caída, la dirección hacia donde ocurrió la caída, cualquier queja que precedió a la caída, así como si se produjo alguna lesión y/o requerimiento de tratamiento o asistencia médica secundario a la ocurrencia de la/s caída/s. Se solicitó a los pacientes bajo medicación dopaminérgica registrar el efecto de su medicación en el momento de la caída, marcando una de las tres opciones siguientes: 1) insuficiente efecto, muy rígido y lento; 2) buen efecto, no muy rígido y lento; o 3) buen efecto, pero movimientos involuntarios excesivos (disquinesias). La variable caída se describe como número total de caídas en los últimos 12 y próximos 6 meses respecto de la evaluación de base. Para la comparación de la frecuencia de caídas durante la evaluación longitudinal se calculó y analizó la variable “tasa de caídas por mes”, en lugar del número total de caídas, para tratar los datos de modo equivalente.

d. Definición de grupos según la relación entre FoF y caídas

Se definieron cuatro grupos de asociación entre FoF y caídas con base en la categorización de los sujetos por puntaje de FES-I en la evaluación inicial y ≥ 2 caídas reportadas a los seis meses de la evaluación de base. Las caídas recurrentes (≥ 2) (B. Bloem et al., 2001) son un mejor índice de trastornos crónicos que las caídas únicas, que a menudo son causadas por accidentes con una baja tasa de recurrencia (M. C. Nevitt, S. R. Cummings, S. Kidd, & D. Black, 1989) y por lo tanto tienen poca importancia clínica, a menos que ocurra una lesión.

Todos los pacientes con una evaluación inicial se dividieron en la siguiente matriz de dos por dos: en Grupo 1 si hubo FoF presente y ≥ 2 caídas, Grupo 2 si hubo FoF presente, pero ≤ 1 caída, Grupo 3 si hubo ≥ 2 caídas, pero sin FoF, y Grupo 4 si hubo ≤ 1 caída sin FoF.

e. Evaluación del RoF

La medición objetiva del RoF en función del rendimiento en tareas de equilibrio y marcha se evaluaron mediante tres pruebas validadas en la detección del RoF (BR Bloem et al., 2016; Mestre et al., 2018):

e.1) Escala de equilibrio de Berg (BBS, por sus siglas en inglés) (K. O. Berg, Wood-Dauphinee, Williams, & Maki, 1992): Se utiliza para determinar objetivamente la capacidad de un individuo para mantener el equilibrio de forma segura durante una serie de tareas predeterminadas. Los ítems son clasificados en una escala desde cero (no es posible ejecutar la tarea) hasta cuatro (rendimiento normal de la tarea) siendo la suma máxima de puntajes 56 (a mayor puntaje mayor funcionalidad). Los elementos de la prueba son representativos de las actividades diarias que requieren equilibrio en diferentes posiciones, como sedestación, bipedestación, inclinarse, y dar un paso. Algunas tareas se clasifican de acuerdo con la calidad de la ejecución de estas, mientras que otras son evaluadas por el tiempo necesario para completar la tarea. La BBS ha sido sugerida como instrumento de detección del riesgo de caídas (K. O. Berg et al., 1992; Busse, Wiles, & Rosser, 2009; Mestre et al., 2018).

e.2) Timed-up and Go test (TUG, por sus siglas en inglés) (Podsiadlo & Richardson, 1991): Prueba que mide en segundos el tiempo que le toma a una persona levantarse de una silla con brazos, caminar una distancia de tres metros, girar, caminar de vuelta y sentarse en la silla. El TUG se sugiere para evaluar la gravedad de los problemas de equilibrio y movilidad, y para detectar el riesgo de caídas (Barry, 2014)

e.3) Escala de movilidad de Tinetti (TMT, por sus siglas en inglés) (M. E. Tinetti, 1986): La escala mide equilibrio en primera instancia con ojos cerrados, en sedestación, en bipedestación, realizando un giro de 360° y con estímulo desestabilizador clasificando el comportamiento del paciente en base a puntos. En segunda instancia mide marcha y cuánto se demora de un punto a otro antes establecidos, la simetría y la longitud del paso. El puntaje se subdivide en una puntuación para tareas de marcha y una para tareas de equilibrio estático-dinámico; su sumatoria (rango 0 – 28 puntos) revela el rendimiento para el riesgo de caídas. A mayor puntuación, menor riesgo de caídas (Raïche, Hébert, Prince, & Corriveau, 2000).

f. Evaluación cognitiva y conductual

Los síntomas cognitivos y neuropsiquiátricos se evaluaron mediante una batería neuropsicológica integral enfocada fundamentalmente en tareas de función ejecutiva y situación del tono emocional.

f.1) *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA) (Nasreddine et al., 2005) La prueba MoCA se utilizó como prueba de detección de las capacidades cognitivas globales validada para su uso en la EP (Dalrymple-Alford et al., 2010). Mide la presencia de deterioro cognitivo, sobre una puntuación total de 30 puntos. Está compuesto por los subdominios de funciones cognitivas como visoespacial, ejecutiva, memoria, atención, lenguaje, orientación.

f.2) *Frontal Assessment Battery* (FAB) (Dubois et al., 2000): Es una herramienta de exploración del funcionamiento ejecutivo cognitivo o conductual específico relacionado con los lóbulos frontales. La puntuación máxima es de 18 (a mayor puntaje mejor rendimiento) y se obtiene de la suma de 6 pruebas que exploran razonamiento abstracto, flexibilidad mental, programación y planificación motora, sensibilidad a las interferencias, control inhibitorio e impulsividad, y conducta de prensión.

f.3) *Trail Making Test Part-B* (TMT-B) (Reitan & Wolfson, 1985): Es un instrumento utilizado como indicador de flexibilidad cognitiva y control inhibitorio, que involucre secundariamente procesos de velocidad de procesamiento cognitivo, atención visual sostenida, secuenciación, rastreo visual y habilidad grafomotora. La tarea consiste en conectar de menor a mayor, 13 números y 12 letras rodeados en orden intercalado y creciente con la mayor velocidad posible. Dado que esta tarea es tiempo-dependiente, un mayor puntaje (en segundos) implica un peor desempeño.

f.4) *Stroop Color and Word Test* (SCWT) (Stroop, 1935) (Golden & Freshwater, 1978): Prueba atencional que mide el efecto de interferencia *Stroop*, fenómeno de disminución en la velocidad de identificación de colores y detección de disfunciones cerebrales que afectan a la

atención selectiva y a la distractibilidad en general. Evalúa la inhibición cognitiva, principalmente, y secundariamente la flexibilidad cognitiva, la atención selectiva, y la velocidad de procesamiento de la información a través de la habilidad para resistir la interferencia de tipo verbal y la capacidad para clasificar información del entorno y reaccionar selectivamente a esa información. Se incluyó esta tarea para valorar la inhibición de respuestas automáticas. Puntajes elevados representan un mejor desempeño.

f.5) *Symbol Digit Modality Test* (SDMT) (Smith, 1968): La prueba de modalidades del símbolo de dígitos mide velocidad de procesamiento de información y la atención sostenida, involucrando procesos adicionales de atención focalizada y selectiva, función visoespacial y praxias constructivas. Esta tarea requiere que la persona escanee visualmente la clave de respuesta proporcionada en la parte superior de la prueba y luego escriba el símbolo correspondiente para cada número en 90 segundos.

f.6) *Fluencia verbal fonológica* (FVF) (Benton, 1976): Evalúa la fluidez fonológica a través de la producción espontánea oral de palabras que comiencen con la letra “P” en 60 segundos. Nombres propios y derivados de palabras (conjugaciones), así como errores de repetición se excluyen del puntaje. Es una medida de la productividad verbal frente a una tarea novedad, e involucra procesos de automonitoreo, inhibición y velocidad de procesamiento. Puntajes elevados representan un mejor desempeño.

f.7) *Inventario de depresión de Beck II* (BDI-II) (Aaron T Beck, Steer, & Brown, 1996) El BDI-II es un inventario autoadministrado de 21 preguntas que mide la presencia y severidad de síntomas depresivos en adultos. Se les pide a las personas que respondan a cada pregunta basándose en cómo se sintieron en las últimas dos semanas. El BDI-II se usa ampliamente como indicador de la gravedad de la depresión, y numerosos estudios proporcionan evidencia de su confiabilidad y validez en diferentes poblaciones y grupos culturales. Se administró para detectar presencia y severidad de los síntomas depresivos que podrían impactar en el FoF. Puntajes elevados reflejan sintomatología más severa. No se utilizó punto de corte en esta tarea

dado que la presencia de síntomas de depresión es característica en las cuatro entidades nosológicas, inclusive desde estadios tempranos de las mismas.

f.8) Inventario de Ansiedad de Beck (BAI, por sus siglas en inglés) (A. T. Beck, Epstein, Brown, & Steer, 1988): Es un cuestionario breve autoadministrado utilizado como herramienta útil para valorar los síntomas somáticos, emocionales, fisiológicos y cognitivos de la ansiedad. El cuestionario consta de 21 preguntas, proporcionando un rango de puntuación entre 0 y 63. La puntuación total es la suma de las de todos los ítems. Los síntomas hacen referencia a la última semana y al momento actual. A mayor puntaje, mayor sintomatología de ansiedad. Cada ítem se puntúa de 0 a 3, donde 0 corresponde a *"en absoluto"*, 1 a *"levemente, no me molesta mucho"*, 2 a *"moderadamente, fue muy desagradable, pero podía soportarlo"* y la puntuación 3 a *"severamente, casi no podía soportarlo"*.

f.9) Escala de Apatía de Starkstein (SAS, por sus siglas en inglés) (S. E. Starkstein et al., 1992): Es un instrumento de 14 ítems para la evaluación de la apatía donde cada pregunta es leída por el examinador, y el paciente cuenta con cuatro posibles respuestas: *"nada"*, *"un poco"*, *"algo"* o *"mucho"*. Los puntajes oscilan entre 0 y 42, puntuaciones más altas indican apatía más severa.

Tabla 2. Resumen de la batería multidimensional administrada

<i>Instrumento / Tareas realizadas</i>	<i>Funciones evaluadas</i>
FoF	
FES - I	Nivel de preocupación por las caídas
¿Tiene FoF?	Pregunta única cerrada sobre el FoF
Riesgo de caídas	
BBS	Equilibrio estático
TUG (s)	Velocidad de la marcha y equilibrio dinámico
TMT	Equilibrio y marcha
¿Siente que está en riesgo de caerse?	Pregunta única cerrada sobre la PRoF
Perfil cognitivo	
MoCA	Rendimiento cognitivo global
FAB*	Funciones globales del lóbulo frontal
FVF*	Productividad verbal
TMT-B*	Flexibilidad cognitiva y atención sostenida
SWCT*	Inhibición de tareas automáticas
SDMT	Atención y velocidad de procesamiento
Perfil conductual	
BDI - II	Síntomas de depresión
BAI	Síntomas de ansiedad
SAS	Síntomas de apatía
Perfil autonómico	
PAS (mmHg)	Presión arterial sistólica
PAD (mmHg)	Presión arterial diastólica
PAM (mmHg)	Presión arterial media
mHR (lpm)	Frecuencia del ritmo cardíaco
mRR (ms)	Índice de variación entre intervalos RR
SDNN (ms)	Índice de variación entre intervalos RR
RMSSD (ms)	Índice del tono parasimpático
LF (ms²)	Índice del tono simpático y parasimpático
HF (ms²)	Índice del tono parasimpático
HFnu	Índice del tono parasimpático
LF / HF	Relación entre tonos simpático y parasimpático
DFA – $\alpha 1$	Fluctuaciones cortas del baroreflejo
SampEn	Complejidad y regularidad de la señal

*Evaluación de funciones ejecutivas.

g. Evaluación de funciones autonómicas

g.1) Presión arterial durante el reto ortostático

Se utilizó el Cuestionario de Síntomas de Hipotensión Ortostática (OHQ, por sus siglas en inglés) (Kaufmann, Malamut, Norcliffe-Kaufmann, Rosa, & Freeman, 2012), el cual incluye 10 ítems divididos en dos componentes para medir la presencia (OHSA, por sus siglas en inglés) y el impacto de los síntomas ortostáticos en la calidad de vida (OHDSA, por sus siglas en inglés) en el último mes validado para alfasinucleopatías, por lo cual fue aplicado para la EP y la AMS. Puntajes más altos representan mayor sintomatología. La hipotensión ortostática (HO) se definió como una reducción sostenida de la presión arterial sistólica (PAS) de al menos 20 mmHg o de la presión arterial diastólica (PAD) de 10 mmHg, o ambas, dentro de los 3 min de estar de pie de acuerdo con las recomendaciones de la declaración de consenso internacional (Freeman et al., 2011). Para este propósito, las PAS y PAD se registraron dos veces en dos condiciones, estado de reposo (ER) y estado de bipedestación (EB) utilizando un manguito de esfigmomanómetro estándar. La media de la presión arterial (PAM) se calculó con la siguiente fórmula $PAM = PAS + 2 (PAD) / 3$. Los sujetos se clasificaron en el grupo con HO y sin HO (no HO) según los criterios diagnósticos de HO. La hipotensión ortostática neurogénica (HOn) se definió mediante la estimación de la ganancia barorrefleja calculada en la relación $\Delta HR / \Delta BP$, con base en un aumento de la frecuencia cardíaca de < 0.49 latidos / min por mmHg de caída de la PAS. Según el valor de la razón, los sujetos se clasificaron como HOn (≤ 0.49) o no HOn (> 0.49) (Norcliffe-Kaufmann, Palma, & Kaufmann, 2018).

g.2) Variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC)

La función autonómica cardíaca se midió mediante el análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) de corto plazo. El análisis de la VFC se basa en el hecho de que la constancia relativa de la frecuencia cardíaca generada por el nódulo sinusal está modulada por varios factores que dan como resultado una señal de frecuencia cardíaca variable y compleja

(Drucaroff et al., 2011). El control autonómico central de estos mecanismos comprende una miríada de estructuras, como son, la corteza prefrontal, la corteza insular, la circunvolución cingulada anterior, la corteza orbitofrontal, el hipotálamo, la amígdala, regiones del mesencéfalo y el puente, y núcleos medulares (E. E. Benarroch, 1993; J. Thayer & Lane, 2009; J. F. Thayer et al., 2012). Incluso cuando la frecuencia cardíaca (FC) es relativamente estable, el tiempo entre dos latidos (intervalo R-R) puede diferenciarse sustancialmente. La variación en el tiempo entre latidos se define como variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) (Achten & Jeukendrup, 2003). La figura 13 presenta muestra un segmento de electrocardiograma y sus respectivos intervalos RR.

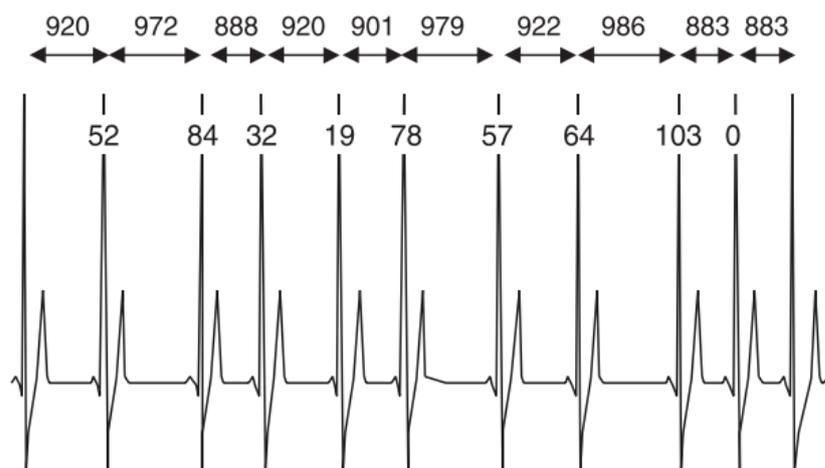


Figura 13. Segmento de un registro de electrocardiograma. Se muestran los espacios de tiempo de los intervalos RR y la diferencia entre los intervalos RR adyacentes Adaptado de (Achten & Jeukendrup, 2003)

Las fluctuaciones en la duración de los latidos son cíclicas y tienen distintas frecuencias. Las modificaciones de alta frecuencia (HF, por sus siglas en inglés) responden a mecanismos respiratorios y son un marcador de actividad parasimpática. Las fluctuaciones de baja frecuencia (LF, por sus siglas en inglés) responden al barorreflejo y reciben influencias simpáticas y parasimpáticas (Shaffer & Ginsberg, 2017).. Las fluctuaciones de muy baja frecuencia (VLF, por sus siglas en inglés) responden a mecanismos no del todo establecidos vinculados

posiblemente con la regulación de la temperatura o de sistemas humorales y se considera que son un marcador para simpático (D. E. Vigo et al., 2010) (Figura 14).

Por otro lado, las influencias regulatorias de estructuras centrales superiores determinan fluctuaciones no lineales en la VFC. El término “no lineal” deriva de que estas fluctuaciones no pueden ser descritas por modelos matemáticos lineales. Por lo tanto, la regulación del ritmo sinusal por parte del sistema nervioso autónomo (SNA) constituye un sistema complejo que puede ser estudiado tanto mediante el análisis de las variaciones lineales como no lineales de la VFC (D. E. Vigo, 2007).

g.2.1) Evaluación de la VFC

Las denotaciones y definiciones de los parámetros de la VFC en este estudio siguen las directrices dadas en el Grupo de trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología y la Sociedad Norteamericana de Estimulación y Electrofisiología (Task Force, 1996).

La señal del ECG se registró mediante un dispositivo Holter digital (Holter HCAA 348, Holtech, Servicios Computados S.A., Buenos Aires, Argentina). El análisis de la VFC incluyó variables del dominio del tiempo, el dominio de la frecuencia y parámetros no lineales. Las pruebas de VFC se realizaron en un orden estandarizado. Los participantes se conectaron al dispositivo de grabación de un electrocardiógrafo de derivación II (ECG) mientras permanecieron en reposo y en silencio en una posición sentada durante 10 minutos. Luego, se registró la señal de ECG durante cinco minutos en las mismas condiciones (ER). Posteriormente, se pidió a los participantes que se pusieran de pie y se registró el ECG durante cinco minutos adicionales (EB). Las variables se registraron durante 5 minutos con el sujeto en ER y EB, y se analizaron los datos recolectados en cada estado. La grabación de los registros se realizó entre las 14:00 y las 17:00 hrs para evitar variaciones circadianas. Todos los participantes recibieron instrucciones de ingerir una comida ligera, dormir durante al menos siete horas la noche anterior

al estudio y abstenerse de consumir bebidas que contengan cafeína durante al menos tres horas previas a la evaluación.

g.2.2) Análisis de los datos de la VFC

Se procesaron los datos obtenidos utilizando el software Kubios® (Kubios HRV. 2.1, Biosignal Analysis and Medical Imaging Group, University of Eastern, Finlandia)(Tarvainen, Niskanen, Lipponen, Ranta-Aho, & Karjalainen, 2014) (Anexo C). Se analizaron periodos de intervalos resultantes de latidos sinusales durante cinco minutos en ER y cinco minutos en EB. Para el análisis se incluyeron únicamente las grabaciones estables. Se utilizó la corrección de umbral medio para detectar artefactos (detecciones de latidos perdidos, extra y desalineados) así como latidos ectópicos (Tarvainen et al., 2014), eliminándolos y reemplazando el valor por interpolación cúbica. Para los análisis de tendencias lineales lentas o más complejas se aplicó el método “*smoothness prior*” para eliminar la no-estacionariedad de las series de tiempo. El punto de corte estuvo por debajo de la banda de baja frecuencia (<0.04 Hz) (Tarvainen et al., 2014).

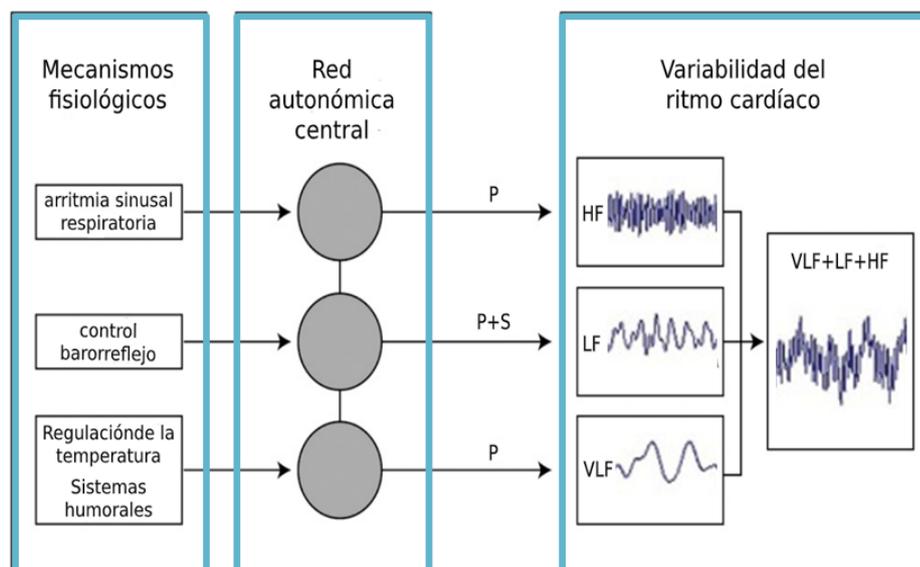


Figura 14. Mecanismos fisiológicos subyacentes a la VFC. Abreviaturas: P: parasimpático; S: simpático; VLF: muy baja frecuencia; LF: baja frecuencia; HF: alta frecuencia. Tomado de (D. Vigo et al., 2012).

g.2.3) Dominio del tiempo (no espectral)

En análisis del dominio tiempo de la VFC incluyó la media de la duración de los intervalos RR en ms (mHR, por sus siglas en inglés), el intervalo RR medio (mRR, el intervalo RR se define como la distancia de tiempo entre los picos R más cercanos en el electrocardiograma), la desviación estándar del intervalos RR regulares en ms (SDNN, por sus siglas en inglés) que representa una cuantificación global de la variabilidad general, y la raíz cuadrada de las diferencias sucesivas en los intervalos RR regulares en ms (RMSSD, por sus siglas en inglés) para medir variaciones del ritmo cardíaco de alta frecuencia (E. E. Benarroch, 1993; Tarvainen et al., 2014; Task Force, 1996).

g.2.4) Dominio de la frecuencia (espectral)

El análisis espectral fue realizado por Kubios HRV a través de una Transformación Rápida de Fourier (FFT, por sus siglas en inglés) de las series de tiempo de intervalos entre latidos. Se calculó una estimación del espectro para la serie de intervalos RR. Antes de la estimación del espectro, la serie de intervalos RR se convirtió en series muestreadas equidistantemente mediante interpolación spline cúbica. El espectro se estimó mediante el periodograma de Welch (Tarvainen et al., 2014). En el periodograma de Welch, la serie RR se dividió en segmentos superpuestos, cada segmento se dividió en una ventana para disminuir el efecto de fuga y la estimación del espectro se obtuvo promediando los espectros FFT de estos segmentos en ventana. Luego, las estimaciones del espectro se dividieron en la potencia en el rango de la baja frecuencia (LF) y alta frecuencia (HF). Los límites generalmente utilizados para estas bandas en el caso de registros de VFC a corto plazo en sujetos humanos sanos son 0.04 – 0.15 Hz (LF) y 0.15 – 0.4 Hz (HF) (Drucaroff et al., 2011; Seely, 2004; Tarkiainen et al., 2007; Task Force, 1996). Las medidas de VFC extraídas de estas bandas de frecuencia incluyeron potencias absolutas, expresadas como el logaritmo natural para cada banda ($\ln \text{ms}^2$), unidades normalizadas de HF

[HF (TP-VLF) /100]; y el cociente entre LF y HF, que representa la actividad simpática (Tarkiainen et al., 2007; Task Force, 1996; D. E. Vigo et al., 2010).

g.2.5) Análisis no lineal de la VFC

El exponente de escala α y la entropía de la muestra (SampEn, por sus siglas en inglés) se utilizaron como índices no lineales de la VFC.

El “*Detrended Fluctuation Analysis*” (DFA) cuantifica las correlaciones dentro de los datos en diferentes escalas de tiempo. El indicador α cuantifica las propiedades de correlación fractal a corto plazo de los datos de tiempo entre latidos (rango 4 – 16 latidos) (Iyengar, Peng, Morin, Goldberger, & Lipsitz, 1996). Los valores de α cercanos a 0.5 están asociados con el ruido blanco (sin correlación entre los valores), mientras que los valores cercanos a 1.5 están asociados con el ruido browniano (fuerte correlación entre los valores). Los valores cercanos a 1 son característicos de procesos de tipo fractal, asociados con el comportamiento dinámico de series temporales generadas por sistemas complejos, como la regulación autonómica del ritmo sinusal de un sujeto sano.

La entropía de la muestra (SampEn) (Richman, Moorman, & Physiology, 2000) estima la irregularidad de la serie temporal del intervalo RR como una medida de la complejidad del sistema. Las secuencias regulares darán como resultado valores SampEn más bajos, mientras que el comportamiento aleatorio se asocia con valores SampEn más grandes (Iyengar et al., 1996; Richman et al., 2000; Seely, 2004).

En general, valores relativos bajos de α y altos de SampEn, se asocian con una prevalencia parasimpática (D. E. Vigo et al., 2010).

3.1.5 Análisis estadístico

a. Tamaño de la muestra y poder estadístico

Utilizando los valores de corte validados para la escala FES-I, buscando detectar diferencias entre pacientes con bajo y moderado nivel de miedo a las caídas (mínimo 16 – máximo 27 puntos) y alto nivel de miedo a las caídas (mínimo 28 – máximo 64 puntos), considerando una desviación estándar de ocho puntos (K. Delbaere, Close, Mikolaizak, et al., 2010), y utilizando un poder estadístico del 80% y una sensibilidad estadística del 5%, se estimó un tamaño de muestra de 21 participantes por grupo. La estimación se realizó utilizando la herramienta de cálculo de tamaño de muestra para comparar medias estadísticas de grupos independientes del software STATA 13.

b. Procedimiento estadístico

La variable del objetivo primario se estableció como el puntaje en la escala FES-I que categoriza a los sujetos como FoF y no FoF. Con base en la variable de resultado primario, se probó la hipótesis nula (H_0) de que no existe diferencia: 1) en la prevalencia de FoF entre sujetos con enfermedad neurodegenerativa y los controles sanos pareados por edad y sexo, y 2) en la prevalencia de FoF *versus* no FoF para cada enfermedad.

En primer lugar, se realizó el contraste de hipótesis y se estableció como H_0 que cada una de las variables clínicas eran iguales en los dos grupos para cada enfermedad. Posteriormente, se estableció como H_0 que las variables clínicas no presentaban diferencias en el número de caídas y el nivel del FoF a los 6 meses de seguimiento para cada grupo de enfermos. Además, para los grupos 1 a 4, categorizados en base a la relación entre FoF y caídas, se estableció como H_0 que las variables no presentaban diferencias clínicas entre grupos. Similarmente se estableció como H_0 que cada una de las variables clínicas eran iguales entre los grupos con y sin P_{RoF}.

En un primer análisis se obtuvieron los valores estadísticos descriptivos para la muestra por cada condición patológica. Se verificó la distribución normal con la prueba de Kolmogorov–Smirnov. Debido a que las variables lineales no se distribuyeron normalmente y el número de muestra de los subgrupos fue menor a 30 se emplearon pruebas estadísticas no paramétricas. Las variables continuas fueron expresadas como mediana y primer y tercer rango intercuartil. Las variables categóricas fueron expresadas como frecuencias y porcentajes.

Para la evaluación del FoF y la PРоF, se compararon las diferencias entre los grupos por presencia/ausencia de FoF y presencia/ausencia de PРоF respectivamente, utilizando la prueba de U Mann-Whitney para muestras independientes para variables continuas y test de Chi-cuadrado (X^2) para variables categóricas. Para la evaluación de las caídas, se realizaron las comparaciones de rangos entre el número de caídas basal y al seguimiento, así como el puntaje de FES-I entre ambas evaluaciones utilizando la prueba de los rangos con signos de Wilcoxon (Z). Para la evaluación de la concordancia entre medidas del FoF y de la PРоF, respectivamente, se examinó el coeficiente de correlación intraclase (ICC, por sus siglas en inglés) (Shrout & Fleiss, 1979) utilizando un análisis de efectos aleatorios unidireccional del modelo de varianza para variables de escala y por el coeficiente kappa de Cohen (k) para variables nominales. La fuerza del acuerdo de kappa ponderado se interpretó como sigue: 0 – 0.20 = leve acuerdo; 0.21 – 0.40 = acuerdo equitativo; 0.41 – 0.60 = acuerdo moderado; 0.61 – 0.80 acuerdo sustancial; 0.81 – 1.00 excelente acuerdo (Landis & Koch, 1977). Para la determinación de la sensibilidad, especificidad, y los valores predictivos de las medidas del FoF y de la PРоF, respectivamente, se analizaron los métodos *gold standard* para cada pregunta única cerrada del FoF y la PРоF.

Para el análisis de correlación univariado entre la puntuación de la escala FES-I y las variables clínicas y autonómicas, se utilizó la prueba de correlación por rangos de Spearman (ρ) (Liao & Lewis, 2000).

La comparación por grupos con base en la asociación FoF-caídas (grupo 1 a 4) se realizó con la prueba de Kruskal-Wallis (H), y en el caso de que resultara significativo se utilizó como prueba post-hoc el Test de Bonferroni (Levene, 1960).

Para el análisis multivariado, se estimaron los coeficientes β para el puntaje de FES-I en diferentes modelos de regresión lineal. Además, la probabilidad de desarrollar FoF y PRoF, respectivamente fueron calculadas con base en los Odds ratio (OR) con sus correspondientes intervalos de confianza (IC 95%) de todas las variables independientes estimadas por dominios en diferentes modelos de regresión logística multivariada. Los modelos se ajustaron con base en posibles factores de confusión como edad, sexo, nivel educacional y duración de la enfermedad motora.

Se aplicaron correcciones de Bonferroni o False Discovery Rate (FDR) de Benjamini-Hochberg¹³ con un $Q\text{-value} = 0.25$, para el ajuste por comparaciones múltiples, según correspondiese.

El nivel de significancia de las pruebas de dos colas se estableció en $\alpha = 0.05$. Todos los análisis estadísticos se realizaron con el software SPSS, versión 23.0 (IBM, Corp & Armonk Inc. New York).

¹³ <http://www.sdmproject.com/utilities/?show=FDR>

3.2 Estudio de diseño y validación de una nueva escala para evaluar FoF en la EP

3.2.1 *Conceptualización, estructura y método de puntuación de la FFS*

La Escala de Miedo a las Caídas (FFS, por sus siglas en inglés) se concibió como un instrumento de evaluación y predicción del FoF en pacientes con EP. Con este fin, se organizaron reuniones de consenso para decidir el formato general y la estructura de un instrumento novedoso para evaluar el FoF asociado con la capacidad motora relacionada con el equilibrio en la EP. Un primer análisis exploratorio se centró en el formato general del instrumento, incluido el marco de tiempo para la capacidad motora relacionada con el equilibrio y los informes de FoF, la utilidad de los puntajes por secciones, el número de ítems y el esquema de puntuación. La selección de los ítems se basó en la experiencia clínica de evaluar las AVD que desafían el equilibrio y la estabilidad postural en la EP en diferentes etapas de la enfermedad. La primera escala piloto incluyó 48 ítems divididos de la siguiente manera: 22 preguntas sobre la presencia y severidad de la capacidad motora relacionada con el equilibrio, 22 preguntas sobre la severidad del miedo en relación a la tarea motora correspondiente, 1 pregunta abierta (ítem 45) sobre actividades motoras no abordadas en el cuestionario, y 3 preguntas adicionales (ítems 46 a 48) sobre la relación entre FoF y la presencia y gravedad de disquinesias, congelación de la marcha e ingesta de fármacos dopaminérgicos. Éste primer piloto fue probado en una serie consecutiva de 95 pacientes con EP. Un segundo análisis se centró en la selección y formulación de ítems. Debido al gran número de preguntas incluidas en la primera escala y el riesgo concomitante de superposición, la escala piloto se redujo de 48 a 24 ítems de la siguiente manera: 10 preguntas sobre la presencia y gravedad de la capacidad motora relacionada con el equilibrio, 10 preguntas sobre la gravedad del FoF en relación la tarea motora correspondiente, y las 4 preguntas abiertas previamente descritas. Se seleccionaron las 20 preguntas de la escala final con base en la fuerza de la correlación con el número total de caídas durante los 12 meses

de seguimiento, así como una alta confiabilidad interna con base en el cálculo del α de Cronbach ($r > 0.90$) (Tabla 3).

La versión final del FFS es un cuestionario de autoevaluación que consta de cuatro secciones (Anexo B). La primera sección incluye 10 preguntas que evalúan la presencia y gravedad de la capacidad motora relacionada con el equilibrio en la EP durante las últimas 4 semanas (puntajes más altos indican problemas motores, relacionados con el equilibrio, más severos). La segunda sección incluye 10 preguntas que evalúan la gravedad del FoF en relación con la tarea motora correspondiente (puntajes más altos indican mayor nivel de FoF). Los ítems impares califican la gravedad de los problemas con la tarea motora, y cada ítem va seguido de una pregunta par sobre la presencia y severidad de FoF concomitante. La tercera sección incluye una pregunta abierta (ítem 21) sobre actividades motoras que no se abordaron en el cuestionario, mientras que la cuarta incluye tres preguntas (ítems 22 a 24) que evalúan la relación entre FoF y la presencia y gravedad de las disquinesias, la congelación de la marcha y la ingesta de fármacos dopaminérgicos, respectivamente. Se utilizó el puntaje total de las primera y segunda secciones de la FFS para calcular la confiabilidad y la validez del instrumento. La nueva escala se denomina *Escala de miedo a las caídas*, dado que éste es la medida de resultado primario del instrumento. Se incluyó la evaluación de la capacidad motora relacionada con el equilibrio para proporcionar un contexto motor específico para la determinación de FoF.

3.2.2 Diseño y muestra

La versión final de la FFS se validó en un estudio transversal que incluyó una serie consecutiva de pacientes con EP idiopática que acudieron a la Clínica Comunitaria de EP en el Hospital Fremantle (Australia) en visitas de seguimiento regulares, los mismos fueron invitados a participar en un estudio sobre FoF en EP.

Fueron incluidos en el estudio 95 pacientes que cumplían con el criterio de inclusión: 1) criterios clínicos de EP idiopática según criterios del Banco de Cerebros de la Sociedad de EP del

Reino Unido (UKPDBBC, por sus siglas en inglés) (Hughes AJ, 1992). Los criterios de exclusión fueron 1) pacientes con antecedentes de lesiones cerebrales, 2) consumo de neurolépticos, 3) falta de respuesta a fármacos dopaminérgicos, 4) diagnóstico de demencia según los criterios de demencia según criterios del DSM – V (DSM-5, 2013), y 5) imposibilidad de deambulación independiente (uso de bastones y andadores fue permitido).

3.2.3 Consideraciones éticas

Una vez explicada en detalle la metodología del estudio, se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los participantes. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación en Humanos del Hospital Fremantle.

3.2.4 Evaluación inicial

Los pacientes fueron evaluados por un equipo especializado en trastornos del movimiento con la Escala Unificada de Calificación de la Enfermedad de Parkinson (MDS – UPDRS) (Goetz et al., 2008). Se utilizó la escala de Hoehn & Yahr para describir las etapas de la progresión de la EP. Todos los pacientes fueron examinados durante el beneficio máximo de la medicación (estado ON). Un psicólogo clínico y una enfermera investigadora – ciegos a los hallazgos neurológicos – evaluaron a todos los pacientes con los siguientes instrumentos: el MiniMental State Examination (MMSE) (Folstein, Folstein, & McHugh, 1975), la Mini Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional (M.I.N.I., por sus siglas en inglés) (Sheehan et al., 1998) [módulos "O" para Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG) y "A " para el episodio depresivo mayor (MINI – D)], la Escala de Apatía de Starkstein (SAS) (S. E. Starkstein et al., 1992), y la Escala de Bloqueos Motores y Festinación (MBFS, por sus siglas en inglés) (S. Starkstein et al., 2015), un instrumento validado para la evaluación de aspectos cuantitativos y cualitativos para calificar y describir los bloqueos motores y festinación en EP. Los equivalentes de dosis de levodopa (LED) se calcularon según el esquema de Tomlinson et al. (Tomlinson CL, 2010).

Tabla 3. Confiabilidad y correlaciones de los ítems individuales de la FFS

Ítem FFS	Correlación ítem - test	Correlación ítem - rest	Promedio de la covarianza inter-ítem	Alpha de Cronbach si el ítem es eliminado	FFM**		Caídas**	
					r	p	r	P
I 1	0.387	0.360	0.205	0.976	0.258	0.022	0.173	0.129
I 2*	0.558	0.539	0.204	0.975	0.274	0.015	0.221	0.052
I 3	0.528	0.508	0.203	0.975	0.296	0.008	0.387	0.001
I 4*	0.649	0.637	0.204	0.975	0.317	0.004	0.225	0.049
I 5	0.534	0.512	0.203	0.975	0.315	0.004	0.044	0.703
I 6*	0.673	0.656	0.201	0.975	0.355	0.001	0.096	0.405
I 7	0.636	0.612	0.199	0.975	0.263	0.020	0.189	0.097
I 8*	0.759	0.744	0.199	0.974	0.431	<0.001	0.127	0.269
I 9	0.682	0.668	0.202	0.975	0.250	0.027	0.301	0.008
I 10*	0.732	0.718	0.201	0.974	0.334	0.003	0.372	0.001
I 11	0.717	0.698	0.199	0.975	0.389	<0.001	0.258	0.022
I 12*	0.758	0.744	0.199	0.974	0.381	0.001	0.203	0.074
I 13	0.505	0.479	0.203	0.975	0.259	0.022	0.219	0.055
I 14*	0.653	0.635	0.201	0.975	0.478	<0.001	0.152	0.185
I 15	0.618	0.594	0.199	0.975	0.322	0.004	0.285	0.011
I 16*	0.711	0.694	0.199	0.975	0.369	0.001	0.256	0.023
I 17	0.637	0.614	0.199	0.975	0.518	<0.001	0.212	0.063
I 18*	0.645	0.628	0.202	0.975	0.382	0.001	0.195	0.086
I 19	0.685	0.666	0.199	0.975	0.332	0.003	0.305	0.007
I 20*	0.708	0.690	0.199	0.974	0.343	0.002	0.424	<0.001
I 21	0.643	0.620	0.199	0.975	0.351	0.002	0.059	0.607
I 22*	0.731	0.715	0.199	0.975	0.472	<0.001	0.184	0.107
I 23	0.747	0.731	0.199	0.974	0.443	<0.001	0.159	0.164
I 24*	0.766	0.752	0.198	0.974	0.482	<0.001	0.135	0.238
I 25	0.770	0.753	0.196	0.974	0.375	0.001	0.376	0.001
I 26*	0.811	0.798	0.197	0.974	0.465	<0.001	0.295	0.012
I 27	0.618	0.587	0.198	0.975	0.295	0.012	0.060	0.615
I 28*	0.660	0.638	0.199	0.975	0.395	0.001	0.165	0.162
I 29	0.762	0.749	0.199	0.974	0.359	0.001	0.214	0.059
I 30*	0.723	0.706	0.199	0.975	0.402	<0.001	0.279	0.013
I 31	0.773	0.758	0.198	0.974	0.412	<0.001	0.227	0.045
I 32*	0.779	0.765	0.198	0.974	0.473	<0.001	0.131	0.252
I 33	0.662	0.651	0.204	0.975	0.232	0.041	0.241	0.034
I 34*	0.727	0.713	0.201	0.974	0.332	0.003	0.248	0.028
I 35	0.640	0.619	0.200	0.975	0.403	<0.001	0.276	0.014
I 36*	0.757	0.742	0.199	0.974	0.411	<0.001	0.099	0.388
I 37	0.738	0.721	0.198	0.974	0.424	<0.001	0.224	0.049
I 38*	0.753	0.737	0.198	0.974	0.440	<0.001	0.173	0.130
I 39	0.701	0.683	0.199	0.975	0.431	<0.001	0.213	0.062
I 40*	0.769	0.755	0.199	0.974	0.440	<0.001	0.150	0.192
I 41	0.699	0.671	0.195	0.975	0.475	<0.001	0.153	0.181
I 42*	0.697	0.669	0.196	0.975	0.429	0.009	0.176	0.125
I 43	0.538	0.517	0.203	0.975	0.293	0.009	0.236	0.037
I 44*	0.678	0.663	0.202	0.975	0.357	0.001	0.372	0.001

I: ítem; FFS: Fear of falling Scale; FFM: Fear of Falling Measure; *Ítems pares evalúan FoF; **Rho de Spearman. Se muestran en negrita los ítems que constituyen la escala final reducida.

3.2.5 Evaluación de seguimiento

De acuerdo a las recomendaciones de The Kellogg International Work Group sobre la prevención de caídas en población adulta, una caída se definió como *“cualquier evento no intencionado e inesperado, que resulta en el desplazamiento involuntario de la persona en el suelo u otro nivel inferior, independientemente de cualquier lesión sufrida”* (Gibson M, 1987). Se contactó mensualmente a cada paciente por teléfono para registrar cualquier incidencia de caídas durante un período de seguimiento de 12 meses. Para garantizar un informe preciso de las caídas, los pacientes fueron contactados por el mismo investigador o investigadora que reclutó y evaluó a los pacientes al inicio del estudio (Lamb et al., 2005).

3.2.6 Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con SPSS, versión 22.0 (IBM, Corp & Armonk Inc. New York). Se verificó la distribución normal con prueba de Kolmogorov-Smirnov. Se compararon medianas con el primer y tercer rango intercuartil para grupos. Se realizaron análisis estadísticos para variables continuas utilizando la prueba U de Mann-Whitney no pareada. Se calcularon los coeficientes de correlación con la rho de Spearman. La aceptabilidad se calculó utilizando las respuestas faltantes, y se consideró aceptable un valor menor del 5%. La distribución se basó en la comparación de las medias observadas frente a las medianas, y se consideró aceptable una diferencia de menos del 10% de la puntuación máxima posible en la escala. Para el cálculo de los efectos de piso y techo, se consideró el 15% como el máximo y mínimo aceptable y valores de -1.0 a +1.0 como límites aceptables para la asimetría. La confiabilidad test–retest se calculó con coeficientes de correlación intraclase (ICC, por sus siglas en inglés) basadas en modelos bidireccionales de efectos mixtos, medidas promedio y concordancia absoluta. Un ICC > 0.70 se consideró satisfactorio. Se calculó el alfa de Cronbach para evaluar la validez interna. Se consideró aceptable un alfa de Cronbach ≥ 0.70 . La validez convergente se evaluó con coeficientes de correlación de rango de Spearman. La fuerza de la correlación se clasificó como

débil ($r \leq 0.39$), moderada ($0.40 \geq r \leq 0.69$) o fuerte ($r \geq 0.70$) (Liao & Lewis, 2000). La validez discriminante de la FFS – que es el grado por el cual los puntajes del cuestionario fueron capaces de discriminar entre subgrupos de pacientes con distinto estado clínico – se evaluó mediante los métodos de comparación de grupos conocidos. Las diferencias entre grupos se calcularon con ANOVA de una vía en rangos (prueba de Kruskal-Wallis) para probar la significancia estadística de las diferencias en las puntuaciones de la FFS entre las diferentes categorías de la escala de Hoehn & Yahr (H&Y)(Hoehn & Yahr, 1967). Para asegurar un número suficiente de pacientes en cada grupo, las categorías H&Y se combinaron en tres nuevas categorías: los participantes con H&Y 1 o 2 se combinaron como Grupo 1, los participantes con H&Y 3 se incluyeron en el Grupo 2 y los participantes con H&Y 4 o 5 se combinaron como Grupo 3. Se planteó la hipótesis de que los componentes motores (FFS 1) y de FoF (FFS 2) de la escala diferirían entre los diferentes grupos de gravedad de la enfermedad. En el caso de un efecto significativo, el análisis post-hoc se verificó con la prueba de Bonferroni para detectar diferencias entre los tres grupos.

Se probaron posibles predictores clínicos del FoF en modelos de regresión lineal multivariado. Los criterios para la inclusión de variables se basaron en análisis univariados exploratorios. Si la prueba general resultó significativa, se continuó con pruebas individuales. Las distribuciones de frecuencia se calcularon mediante la prueba de Chi-cuadrado. Todos los valores de p son de dos colas y el nivel de significancia se fijó en $p < 0.05$.

IV. RESULTADOS

4.1 Estudio sobre el FoF y la PRoF en las ENGB

4.1.1 Descripción de la muestra

Para la realización de este estudio, se evaluó una muestra de 86 sujetos, 47 (54.7%) hombres y 39 (45.3%) mujeres, con enfermedades neurodegenerativas de los ganglios basales del servicio de movimientos anormales de FLENI. La distribución por condición patológica fue la siguiente: 21 pacientes con diagnóstico genético de EH, 22 pacientes con diagnóstico clínico de AMS posible o probable, 22 pacientes con diagnóstico clínico de PSP posible o probable y 21 pacientes con diagnóstico clínico de EP idiopática.

En primer lugar, se describen las variables sociodemográficas, las características clínicas particulares de cada enfermedad y la descripción de determinantes clínicos con base en el perfil de riesgo de caídas, el perfil cognitivo-conductual, y finalmente el perfil autonómico, estableciendo con todos ellos una distribución en función del FoF y de la PRoF global y para cada diagnóstico. Posteriormente, se presentan los resultados del análisis de los factores asociados a la relación FoF-caídas con base en la categorización por grupos (1 al 4). Se presentan, finalmente, los modelos de predicción del análisis multivariado tanto del puntaje de FES-I como de la probabilidad de ocurrencia de FoF y PRoF.

Causas de no participación en el estudio

Durante la fase de reclutamiento (50 meses), 120 sujetos fueron invitados a participar en el estudio. A partir de los criterios de exclusión, se excluyeron dos pacientes cuyo diagnóstico cambió luego de realizarse una prueba genética que descartó MSA y PSP respectivamente, siete sujetos por el uso de asistencia total para la marcha (silla de ruedas), y un sujeto con PSP por ceguera funcional secundaria a blefaroespasma. Una vez verificados los criterios de inclusión y exclusión, 110 sujetos fueron incluidos en el estudio de base. No hubo ningún participante sin

capacidad para firmar o consentir su participación. Un paciente con diagnóstico probable de PSP falleció antes de completar la fase de seguimiento. La muestra final se compuso de 108 sujetos (86 pacientes y 22 CS) en la evaluación de base, y 107 (85 pacientes y 22 CS) completaron la evaluación de seguimiento.

Para el estudio del dominio autonómico, dos sujetos fueron excluidos del análisis: el primero con EP y uso de marcapaso, y el segundo con EH por registro incompleto del trazado de VFC. La muestra total del subanálisis autonómico quedó conformada por 84 pacientes y 22 CS.

4.1.2 Características clínicas y demográficas de la muestra

En aras del desarrollo de un estudio exploratorio y para poder establecer comparaciones entre grupos con condiciones neurodegenerativas diferentes, se realizaron análisis de asociación respecto del grupo control, los cuales se muestran en la figura 15A. La homogenización de los grupos fue establecida por las diferencias significativas de los cuatro grupos, equiparados en tal diferencia, respecto del grupo CS con base en la percepción general de salud del cuestionario SF-36 [CS > (EH=AMS=PSP=EP), $H = 33.9$, $p < 0.001$]. Por otro lado, las comparaciones respecto del grupo control fueron en relación con la variable de resultado FES-I [AMS > (EH = EP = CS), $H = 40.9$, $p < 0.001$] donde se observa el puntaje decreciente de la escala desde el CS hasta el grupo con AMS. Hubo diferencias significativas con mayor puntaje de FES-I en AMS respecto de los grupos con EH, EP y CS (figura 15B).

Las características demográficas y clínicas de la muestra de pacientes se exhiben en la Tabla 4. Los grupos son presentados según diagnóstico.

4.1.3 Miedo a las caídas (FoF)

La figura 16 muestra la prevalencia de FoF. Cuarenta y nueve (57%) sujetos presentaron FoF. Según diagnóstico, 7 (33%) sujetos con EH, 17 (77%) sujetos con AMS, 15 (68%) sujeto con PSP, y 10 (48%) sujetos con EP tuvieron FoF. La prevalencia más alta de FoF se observó en el

grupo con AMS. EH fue la única condición donde predominó el grupo sin FoF sobre FoF (33% versus 67%).

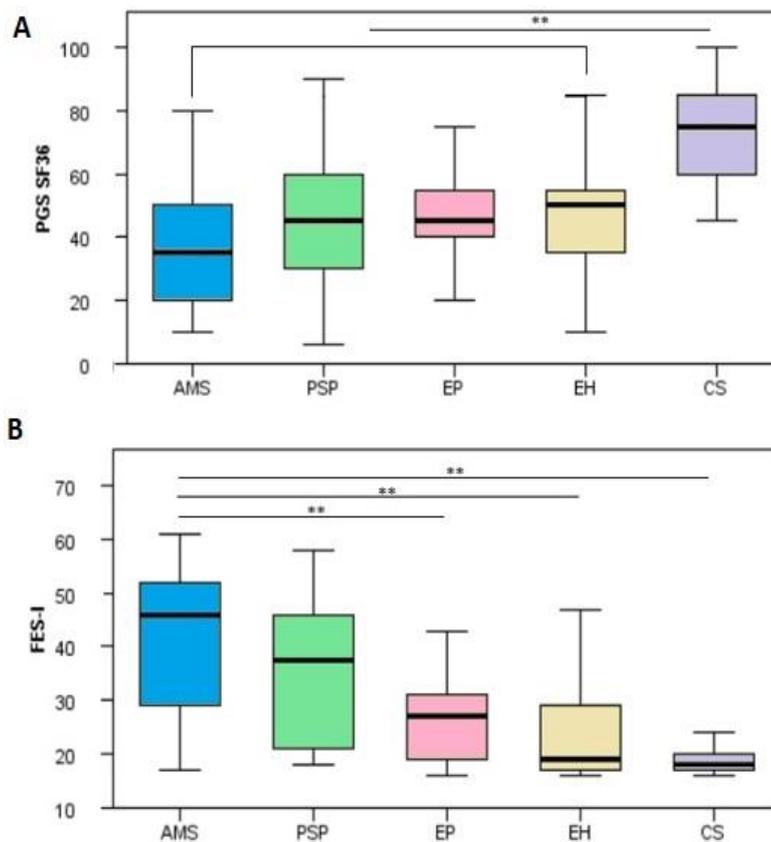


Figura 15. Comparación por grupos según diagnóstico. (A) Percepción general de salud del cuestionario SF-36; **(B)** FoF medido por la escala FES-I. ** $p < 0.01$.

a. Evaluación longitudinal del FoF

La figura 17 exhibe los puntajes de FES-I durante la evaluación de base ($n = 86$) y al seguimiento ($n = 85$). Se observó un incremento global del puntaje de FES-I entre ambas evaluaciones. Hubo diferencias significativas entre ambos puntajes en la muestra total [mediana (rango): 30 (19 – 45) basal y 34 (24 – 46) al seguimiento ($Z = -3.87$, $p < 0.001$)], en la EH [mediana (rango): 19 (17 – 29) basal y 24 (19 – 34) al seguimiento ($Z = -1.97$, $p = 0.047$)], y en la EP [mediana (rango): 27 (19 – 31) basal y 31 (23 – 41) al seguimiento ($Z = -2.47$, $p = 0.018$)]

Tabla 4. Características demográficas y clínicas según diagnóstico.

	Total (n = 86)	EH (n = 21)	AMS (n = 22)	PSP (n = 22)	EP (n = 21)
Edad (años)	67 (58 – 73)	58 (44 – 67)	65 (56 – 73)	68 (63 – 72)	73 (65 – 75)
Educación (años)	12 (11 – 17)	12 (11 – 15)	13 (12 – 15)	12 (12 – 17)	12 (12 – 17)
Duración (años)	4 (3 – 6)	5 (3 – 8)	4 (2 – 5)	3 (3 – 4)	6 (4 – 11)
Sexo, F: M	39: 47	12: 9	8: 14	9: 13	10: 11
Peso (kg)	74 (63 – 85)	67 (58 – 76)	76 (69 – 86)	77 (66 – 85)	75 (63 – 83)
Caídas					
Número total/año	5 (2 – 15)	2 (1 – 4)	6 (5 – 15)	24 (5 – 64)	2 (1 – 5)
Tasa/mes	0.8 (0.2 – 1.2)	0.17 (0.08 – 0.33)	0.5 (0.4 – 1.3)	2.1 (0.4 – 2)	0.17 (0.1 – 0.4)
Recurrentes (≥ 2)	67 (78)	14 (67)	21 (95)	20 (91)	12 (57)
RoF					
BBS	42 (31 – 50)	50 (42 – 52)	28 (19 – 35)	39 (22 – 46)	49 (46 – 51)
TUG (s)	23 (14.4 – 35)	14.4 (10.4 – 18)	31.4 (23 – 44.5)	24.1 (18 – 42.8)	23.6 (14.5 – 31.1)
TMT	16 (12 – 23)	21 (15 – 24)	12 (9 – 13)	15 (7 – 20)	23 (19 – 23)
PRoF	55 (64)	9 (43)	17 (77)	13 (59)	16 (76)
FoF					
FES-I	30 (19 – 45)	19 (17 – 29)	46 (29 – 52)	38 (21 – 46)	27 (19 – 31)
FES-I (FoF, si)	49 (57)	7 (33)	17 (77)	15 (68)	10 (48)
¿Tiene FoF? (si)	52 (61)	9 (43)	16 (73)	15 (68)	12 (57)
Perfil clínico general					
HO	28 (33)	3 (14)	14 (64)	5 (23)	6 (29)
HOn	17 (20)	0 (0)	10 (46)	2 (9)	5 (24)
BDI-II	15 (9 – 19)	11 (4 – 18)	17 (10 – 23)	15 (8 – 18)	15 (10 – 16)
BAI	9 (5 – 16)	7 (4 – 10)	14 (7 – 29)	9 (4 – 12)	11 (6 – 14)
SAS	16 (6 – 23)	16 (6 – 27)	17 (12 – 20)	20 (13 – 28)	11 (7 – 16)
MoCA	24 (21 – 27)	22 (19 – 25)	26 (25 – 28)	22 (18 – 25)	24 (23 – 27)
Barthel	80 (60 – 90)	93 (73 – 100)	58 (45 – 70)	70 (45 – 80)	85 (80 – 95)
PGS SF - 36	45 (30 – 55)	53 (35 – 63)	35 (20 – 50)	45 (30 – 60)	45 (40 – 55)

Los datos son expresados en mediana y rango o frecuencia (% columna) según corresponda al tratamiento de la variable. **Abreviaturas:** RoF: Risk of falling; BBS: Berg Balance Scale; TUG: Timed-up and Go; TMT; Tinetti Mobility Test; PRoF: Risk of falling Perception; FoF: Fear of Falling; FES-I: International Falls Scale Efficacy; HO: hipotensión ortostática; HOn: hipotensión ortostática neurogénica; BDI-II: Beck Depression Index; BAI: Beck Anxiety Index; SAS: Starkstein's Apathy Scale; PGS: percepción General de Salud.

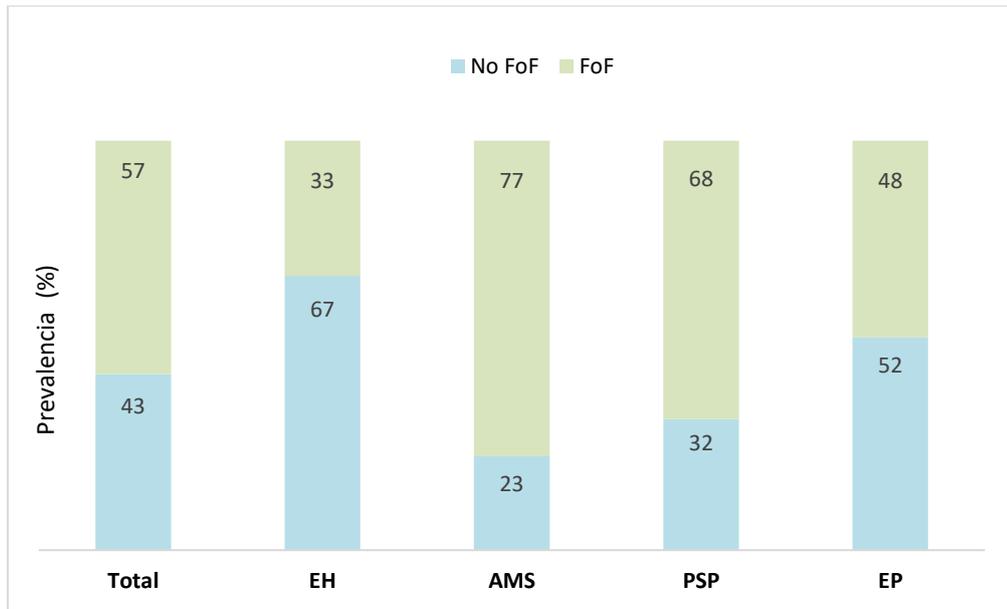


Figura 16. Prevalencia del FoF según diagnóstico. Abreviaturas: FoF: presencia de miedo a las caídas; No FoF: ausencia de miedo a las caídas; EH: Enfermedad de Huntington; AMS: Atrofia Multisistémica; PSP: Parálisis supranuclear progresiva; EP: Enfermedad de Parkinson.

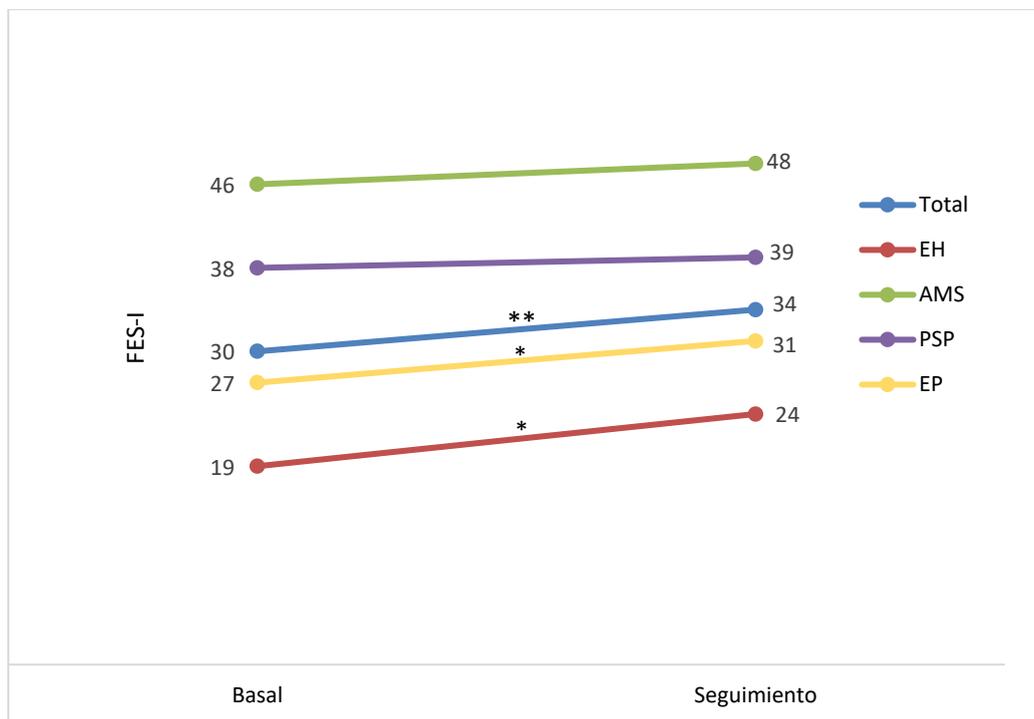


Figura 17. Puntajes del FES-I durante la evaluación longitudinal. **p < 0.01; *p < 0.05. Abreviaturas: FES-I: International Falls Efficacy Scale; EH: Enfermedad de Huntington; AMS: Atrofia Multisistémica; PSP: Parálisis supranuclear progresiva; EP: Enfermedad de Parkinson.

b. Concordancia entre medidas del FoF

La evaluación del FoF con la pregunta única cerrada y el puntaje de la escala de FES-I mostró que un 61% *versus* 57% respectivamente reportaron FoF, la distribución por subgrupos fue la siguiente: EH (43% *versus* 33%), AMS (73% *versus* 77%), PSP (68% *versus* 68%) EP (57% *versus* 48%) (Tabla 4). La concordancia ponderada entre la FES-I y la pregunta única cerrada sobre FoF fue del 66.3% ($\kappa = 0.33$). Se observó una alta concordancia entre ambas medidas en EH con 90.4% ($\kappa = 0.80$). Hubo acuerdo discreto entre ambas medidas del FoF en el subgrupo con diagnóstico de EP con 66.7% ($\kappa = 0.30$), mientras que hubo poco o ningún acuerdo para los subgrupos con diagnóstico de AMS con 68.2% ($\kappa = 0.15$) y PSP con 59.1% ($\kappa = 0.02$), respectivamente.

Usando la escala FES-I como prueba *gold standard*, el rendimiento de la pregunta única cerrada sobre FoF fue bueno (sensibilidad = 73%, especificidad = 57%, VPP = 69%, VPN = 62%). Se observó muy buen rendimiento en la EH (sensibilidad = 98%, especificidad = 86%, VPP = 78%, VPN = 96%) y moderado rendimiento en los subgrupos con AMS (sensibilidad = 76%, especificidad = 40%, VPP = 81%, VPN = 33%), con PSP (sensibilidad = 69%, especificidad = 33%, VPP = 73%, VPN = 29%) y con EP (sensibilidad = 69%, especificidad = 63%, VPP = 75%, VPN = 56%), respectivamente.

c. Correlaciones de la Escala Internacional de Eficacia para las caídas (FES-I)

La figura 18 presenta las correlaciones significativas entre FES-I como variable dependiente y las variables clínicas. No se observaron correlaciones entre el puntaje de FES-I y la edad, duración de la enfermedad, peso corporal, años de educación ni presión arterial durante el reto ortostático. El incremento del puntaje en FES-I correlacionó significativamente con una mayor frecuencia de caídas en el último año ($r = 0.421$, $p < 0.001$), una mayor tasa de caídas por mes ($r = 0.417$, $p < 0.001$), mayor puntaje en las escalas de depresión ($r = 0.422$, $p < 0.001$), ansiedad ($r = 0.491$, $p < 0.001$) y apatía ($r = 0.262$, $p = 0.015$), peor desempeño en la ejecución

de tareas de equilibrio estático ($r = -0.643$, $p < 0.001$), mayor tiempo para completar la prueba TUG ($r = 0.359$, $p = 0.001$), peor desempeño en tareas de equilibrio dinámico y marcha ($r = -0.550$, $p < 0.001$), mayor impacto funcional en la ejecución de AVD según Barthel ($r = -0.669$, $p < 0.001$) y menor nivel de percepción de salud general del cuestionario SF-36 ($r = -0.450$, $p < 0.001$).

La figura 19 exhibe las correlaciones significativas entre FES-I y variables autonómicas. Hubo correlaciones negativas significativas entre el puntaje de FES-I y la VFC durante el reto ortostático (SDNN ER: $r = -0.414$, $p = 0.045$; RMSSD ER: $r = -0.308$, $p = 0.048$, SDNN EB: $r = -0.283$, $p = 0.009$; RMSSD EB: $r = -0.307$, $p = 0.049$), con los valores de la banda de bajas frecuencias en ambas posiciones (LF ER: $r = -0.269$, $p = 0.020$; LF EB: $r = -0.300$, $p = 0.006$), y de la banda de alta frecuencia en EB (HF: $r = -0.249$, $p = 0.022$).

d. Caracterización clínica según la presencia del FoF

La Tabla 4 presenta las comparaciones por grupos con base en la presencia de FoF. Cuarenta y nueve (57%) sujetos presentaron FoF. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre grupos en términos de edad, sexo, años de educación, duración de la enfermedad motora, peso corporal, cognición global ni por subdominios cognitivos. En comparación con los que no tienen FoF, quienes tuvieron FoF se cayeron más en el último año ($p = 0.002$) y tuvieron una mayor tasa de caídas por mes ($p = 0.002$), puntuaron más alto en la escala de FES-I ($p < 0.001$), demostraron peor rendimiento en las pruebas de equilibrio estático y estabilidad postural medido por BBS ($p < 0.001$), demoraron más en completar la prueba TUG ($p = 0.009$) y mostraron peor equilibrio dinámico y durante la marcha ($p < 0.001$). El grupo con FoF tuvo mayor impacto en la calidad de vida relacionada con la salud con menor puntaje en el subdominio percepción general de salud del cuestionario de SF-36 y mayor impacto en las AVD de Barthel ($p < 0.001$), así como mayores niveles de depresión ($p = 0.008$) y ansiedad ($p < 0.001$). El grupo con FoF presentó una disminución global de la VFC medido por SDNN en ER ($p = 0.048$)

y EB ($p = 0.044$), menores valores en el rango de las bajas frecuencias en ambas posiciones (LF ER, $p = 0.033$; LH EB, $p = 0.042$) y menores valores en el rango de alta frecuencia en bipedestación (HF EB $p = 0.045$) respecto del grupo que no presentó FoF. No hubo diferencias entre grupo en términos de presión arterial durante el resto ortostático (figura 20).

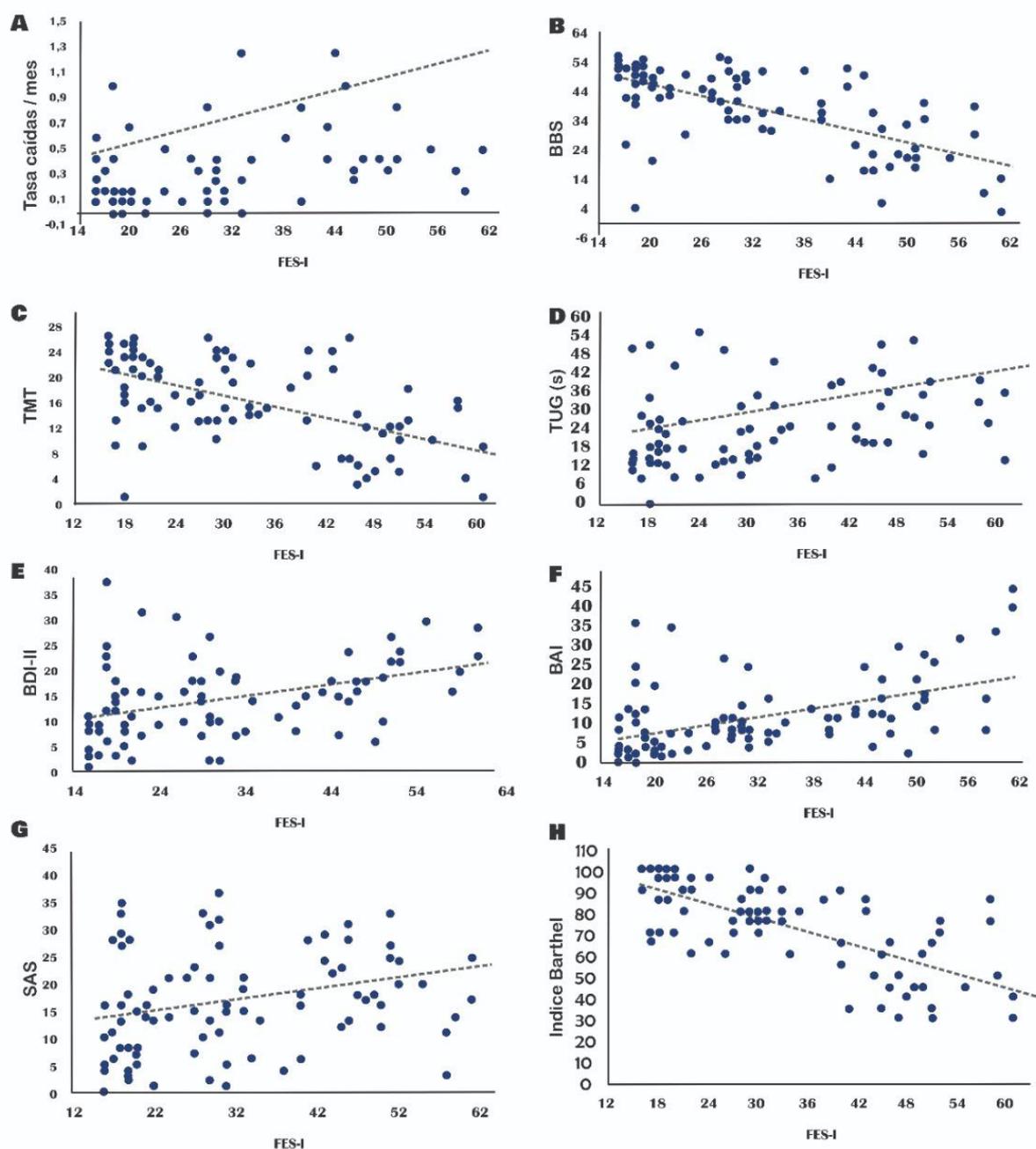


Figura 18. Correlaciones bivariadas significativas entre el puntaje de FES-I y variables clínicas. Significancia de $p < 0.05$. (A) Tasa de caídas por mes; (B) Berg Balance Scale (BBS); (C) Tinetti Mobility Test (TMT); (D) Timed-up and go test (TUG); (E) Beck depression Inventory (BDI); (F) Beck Anxiety Inventor (BAI); (G) Starkstein's Apathy Scale (SAS); (H) Índice de Barthel. Abreviaturas: FES-I: International Falls Efficacy Scale.

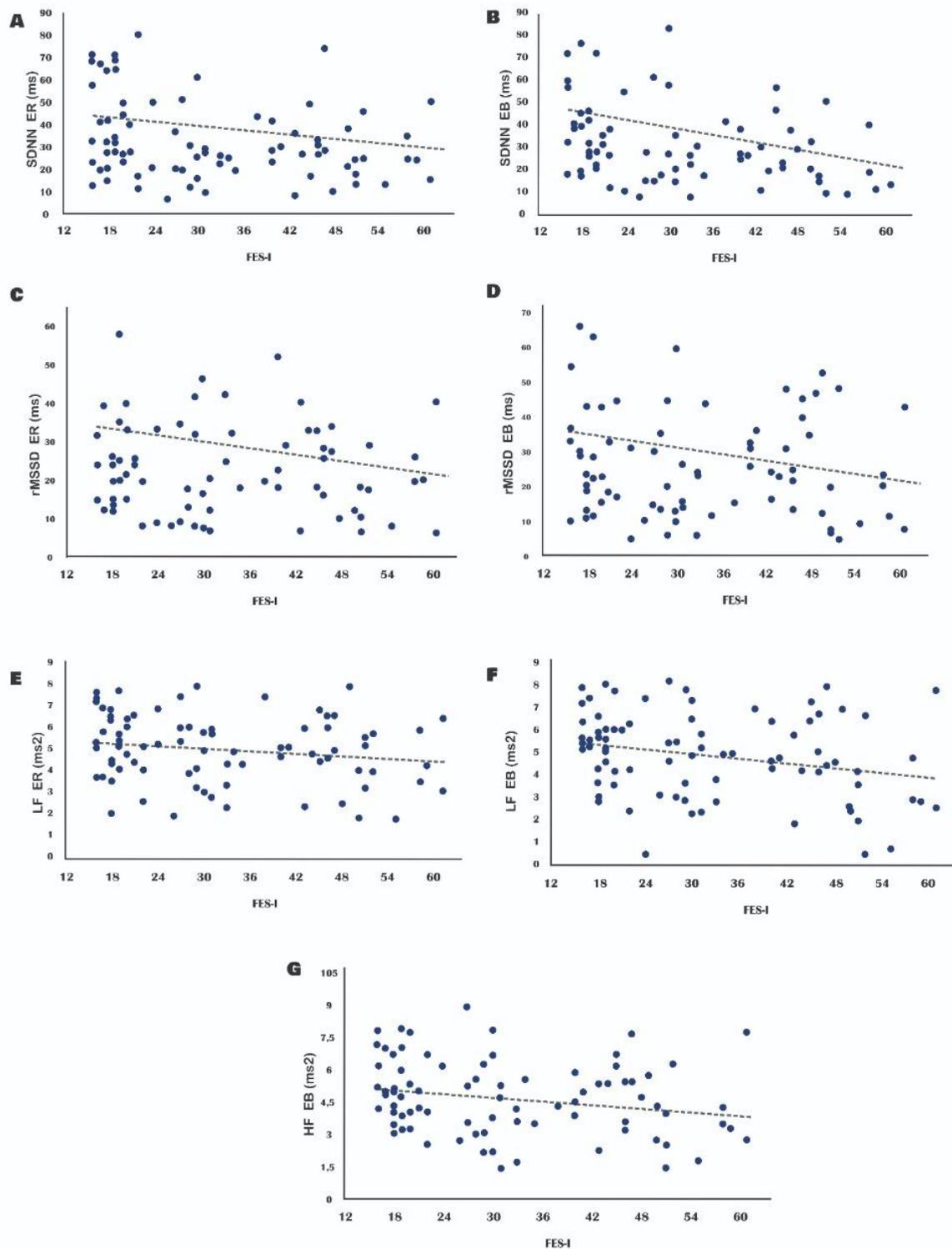


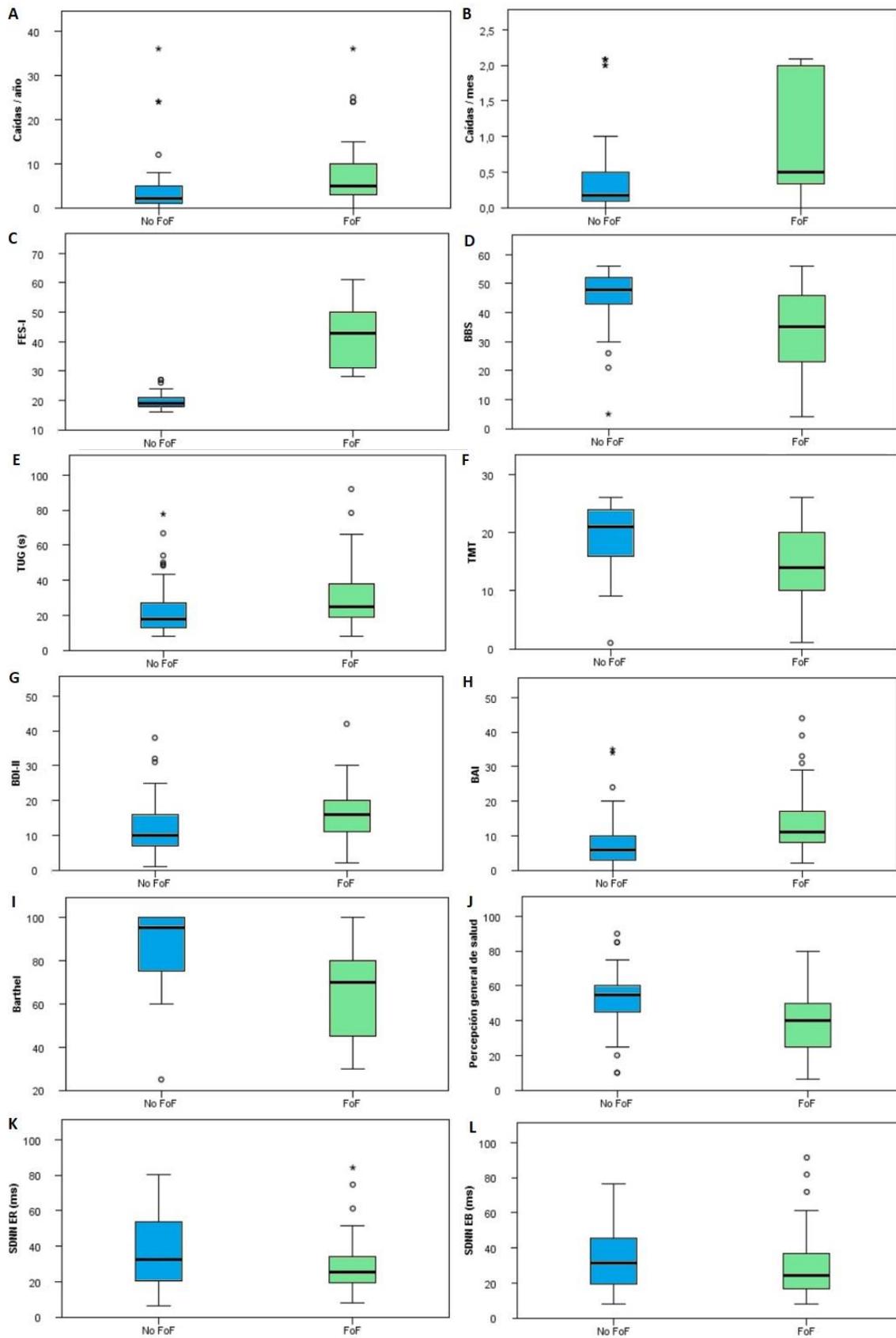
Figura 19. Correlaciones bivariadas significativas entre FES-I y variables autonómicas de la VFC: Significancia de $p < 0.05$. **(A)** : Desvío estándar de los intervalos RR (SDNN) en ER; **(B)** SDNN en EB; **(C)** Valor cuadrático medio de las diferencias entre intervalos RR (RMSSD) en ER; **(D)** RMSSD en EB; **(E)** Baja frecuencia (LF) en ER; **(F)** LF en EB; **(G)** Alta frecuencia (HF) en EB. **Abreviaturas:** VFC: variabilidad de la frecuencia cardíaca. ER: estado de reposo; EB: estado de bipedestación; FES-I: International Falls Efficacy Scale.

Tabla 5. Asociación entre variables clínicas y autonómicas por grupos según FoF

	No FoF (n = 37)	FoF (n = 49)	Estadístico	p
Edad (años)	65 (54 – 73)	68 (62 – 73)	1056.5	0.190
Sexo F:M	18:19	21:28	0.285	0.593
Duración (años)	4 (2 – 6)	4 (3 – 7)	927.0	0.857
Educación (años)	12 (12 – 15)	12 (12 – 17)	984.0	0.476
Peso (kg)	72.8 (64.5 – 82.7)	76 (62 – 85)	984.5	0.496
FES-I	9 (18 – 21)	43 (31 – 50)	1813.0	< 0.001*
Perfil cognitivo-conductual				
MoCA	23 (19 – 26)	24 (21 – 27)	976.0	0.573
FAB	14 (11 – 17)	15 (11 – 16)	915.0	0.941
FVF	9 (6 – 14)	9 (6 – 15)	916.5	0.930
TMT-B (s)	141 (118 – 301)	165 (117 – 267)	943.0	0.750
SWCT	-3.9 (-7.3 – 1.3)	-1.7 (-5.3 – 1.2)	992.0	0.456
SDMT	22 (16 – 26)	19 (11 – 24)	750.0	0.172
BDI-II	10 (7 – 16)	16 (11 – 20)	1206.5	0.008*
BAI	6 (3 – 10)	11 (8 – 17)	1356.0	< 0.001*
SAS	13 (7 – 19)	18 (13 – 25)	970.5	0.062
RoF				
Caídas / año	2 (1 – 6)	6 (4 – 24)	1262.0	0.002*
Tasa caída / mes	0.17 (0.08 – 0.50)	0.50 (0.33 – 2.0)	1251.0	0.002*
PRoF (si: no)	18:19	37:12	6.59	0.010*
BBS	48 (43 – 52)	35 (23 – 46)	411.5	<0.001*
TUG (s)	17.6 (12.8 – 26.4)	25.4 (19.1 – 38.3)	1204.5	0.009*
TMT	21 (16 – 24)	14 (10 – 20)	505.0	<0.001*
Calidad de vida				
Barthel	95 (75 – 100)	70 (45 – 80)	374.5	<0.001*
PGS SF-36	55 (45 – 60)	40 (25 – 50)	509.0	0.001*
Perfil autonómico (n = 84)				
HO (si: no)	8:29	20:29	3.54	0.068
HOn (si: no)	3:33	14:34	2.33	0.079
VFC ER				
mHR (lpm)	77.2 (66.7 – 84.5)	77.6 (71 – 86.6)	999.0	0.420
mRR (ms)	795.4 (698.5 – 933.7)	765.4 (692.6 – 844.3)	611.0	0.078
SDNN (ms)	32.7 (20.8 – 57.7)	26.4 (19.7 – 37.8)	652.0	0.048*

RMSSD (ms)	25.3 (15 – 39.9)	20.6 (16.1 – 32.8)	749.0	0.169
LF (ms ²)	5.4 (4.4 – 6.5)	4.8 (3.5 – 5.9)	701.0	0.033*
HF (ms ²)	4.9 (3.9 – 6.7)	4.6 (3.4 – 5.3)	736.5	0.138
HFnu	5.9 (4.7 – 7.6)	5.6 (4.2 – 6.3)	745.0	0.159
LH / HF	1.2 (0.8 – 3.5)	1.7 (0.7 – 2.9)	930.0	0.838
DFA α 1	1 (0.8 – 1.3)	1 (0.8 – 1.2)	841.0	0.568
SampEn	1.3 (1.2 – 1.6)	1.3 (1.1 – 1.7)	866.0	0.724
PAS	120 (110 – 125)	120 (100 – 130)	790.0	0.304
PAD	80 (70 – 80)	70 (60 – 80)	803.5	0.355
PAM	91.7 (83.3 – 96.7)	86.7 (76.7 – 95)	766.5	0.221
VFC EB				
mHR (lpm)	79.8 (71.5 – 91.9)	84.3 (75.1 – 91.3)	1011.0	0.362
mRR (ms)	750.2 (633 – 839.1)	710.7 (657.5 – 801.4)	849.5	0.619
SDNN (ms)	32.3 (21 – 54.6)	26.2 (17 – 41.6)	617.5	0.044*
RMSSD (ms)	28.6 (16.8 – 43.9)	23.5 (13.2 – 36.6)	768.5	0.232
LF (ms ²)	5.4 (4.2 – 6.2)	4.5 (2.9 – 6.3)	673.0	0.042*
HF (ms ²)	5 (4 – 6.2)	4.3 (3.1 – 5.6)	707.0	0.045*
HFnu	5.9 (4.8 – 7.4)	5.2 (4.1 – 6.6)	732.0	0.128
LF / HF	1.3 (0.9 – 2.6)	1.2 (0.7 – 1.8)	854.5	0.650
DFA α 1	0.9 (0.7 – 1.3)	0.8 (0.7 – 1.2)	785.5	0.276
SampEn	1.3 (1.2 – 1.6)	1.3 (0.9 – 1.7)	828.5	0.496
PAS (mmHg)	120 (110 – 120)	120 (100 – 135)	881.0	0.822
PAD (mmHg)	80 (65 – 80)	80 (60 – 80)	837.0	0.536
PAM (mmHg)	90 (80 – 96.7)	90 (73.3 – 100)	900.5	0.958

*Comparaciones significativas de la prueba de U de Mann Whitney (Z) o Chi-cuadrado (X²). Significancia de $p < 0.05$. Los datos son expresados en valores de mediana y rango o frecuencia (% columna) según corresponda al tratamiento de la variable. Las asociaciones que superaron la corrección por comparaciones múltiples de FDR se marcan en negrita. Abreviaturas: FES-I: International Falls Efficacy Scale; FAB: Frontal Assessment Battery; FVF: fluencia verbal fonológica; TMT-B: Trail Making test part B; SWCT: Stroop Word Color Test; SDMT: Symbol Digit Modality Test; BDI-II: Beck Depression Inventory; BAI: Beck Anxiety Inventory; SAS: Starkstein's Apathy Scale; RoF: Risk of falling; BBS: Berg Balance Scale; TUG: Timed-up and Go test; TMT: Tinetti Mobility Test; PRoF: Risk of falling Perception; FoF: Fear of Falling; HO: hipotensión ortostática; HON: hipotensión ortostática neurogénica; PGS: percepción general de salud; VFC: variabilidad de la frecuencia cardíaca; mHR: media de la duración de los intervalos RR; mRR: media de los intervalos RR; SDNN: Desvío estándar de los intervalos RR; RMSSD: valor cuadrático medio de las diferencias entre intervalos RR; LH/HF: Relación de baja frecuencia/alta frecuencia; DFA α 1: Coeficiente de correlación fractal de corto plazo; SampEn: Indicador de entropía muestral; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; PAM: presión arterial media; ER: estado de reposo; EB: estado de bipedestación; lpm: latidos por minuto.



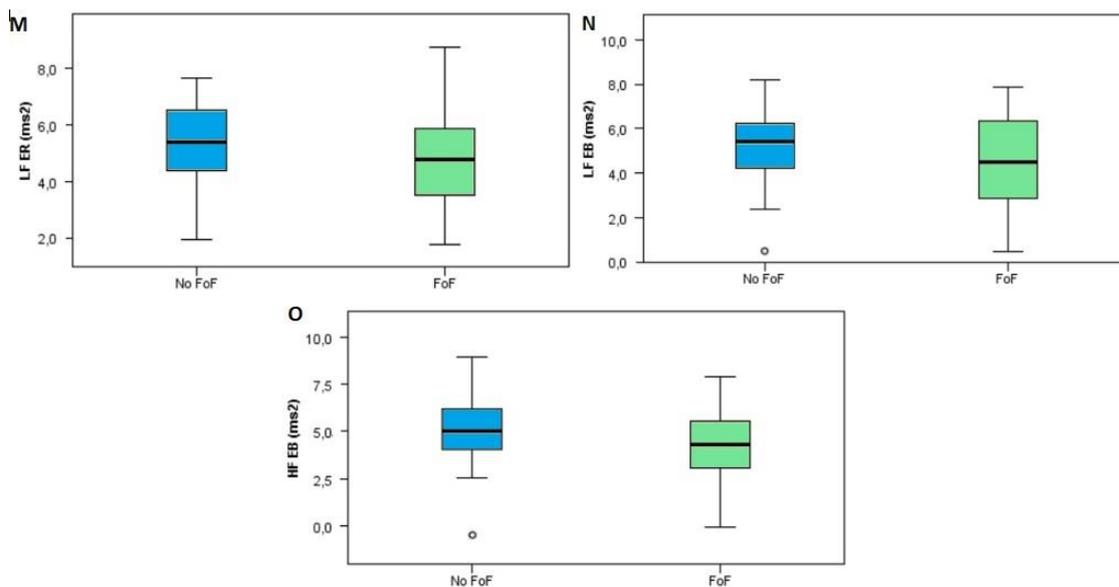


Figura 20. Asociaciones significativas entre las variables clínicas y autonómica con el FoF. (A) Número de caídas por año; (B) Tasa de caídas por mes; (C) Puntaje de FES-I; (D) Berg balance Scale (BBS); (E) Timed-up and Go Test (TUG); (F) Tinetti Mobility Test (TMT); (G) Beck Depression Inventory (BDI-II); (H) Beck Anxiety Inventory (BAI); (I) Índice de Barthel; (J) Percepción general de salud; (K) Desvío estándar de los intervalos RR (SDNN) en ER; (L) SDNN en EB; (M) Baja frecuencia (LF) en ER; (N) LF en EB; (O) Alta frecuencia (HF) en EB. **Abreviaturas:** ER: estado de reposo; EB: estado de bipedestación.

d.1) FoF en la enfermedad de Huntington

De acuerdo con UHDRS – TFC 14 (67%) sujetos estaban en la etapa temprana, 2 (10%) en estadio medio, y 5 (24%) en estadio tardío de la enfermedad. Siete (33%) sujetos tuvieron FoF. No hubo diferencias significativas entre aquellos quienes reportaron FoF con historia de caídas recurrentes respecto de aquellos sin historia de caídas recurrentes (86% versus 14%; $\chi^2 [1, 21] = 1.714, p = 0.190$). La figura 21 presenta las asociaciones significativas entre variables clínicas y demográficas según presencia de FoF. Los sujetos con FoF tuvieron mayor tiempo de duración de los síntomas motores ($p = 0.025$), mayor severidad de la enfermedad motora por UHDRS-TMS ($p = 0.031$), menor velocidad de procesamiento de la información por SDMT ($p = 0.010$) y mayor impacto en la calidad de vida con menor funcionalidad de la ejecución de AVD ($p < 0.001$), menor nivel de percepción general de salud ($p = 0.012$) y mayor índice de relación LF / HF en ambas posiciones (ER, $p = 0.020$; EB, $p = 0.031$) respecto del grupo sin FoF. No se observaron diferencias significativas en el resto de las variables clínicas.

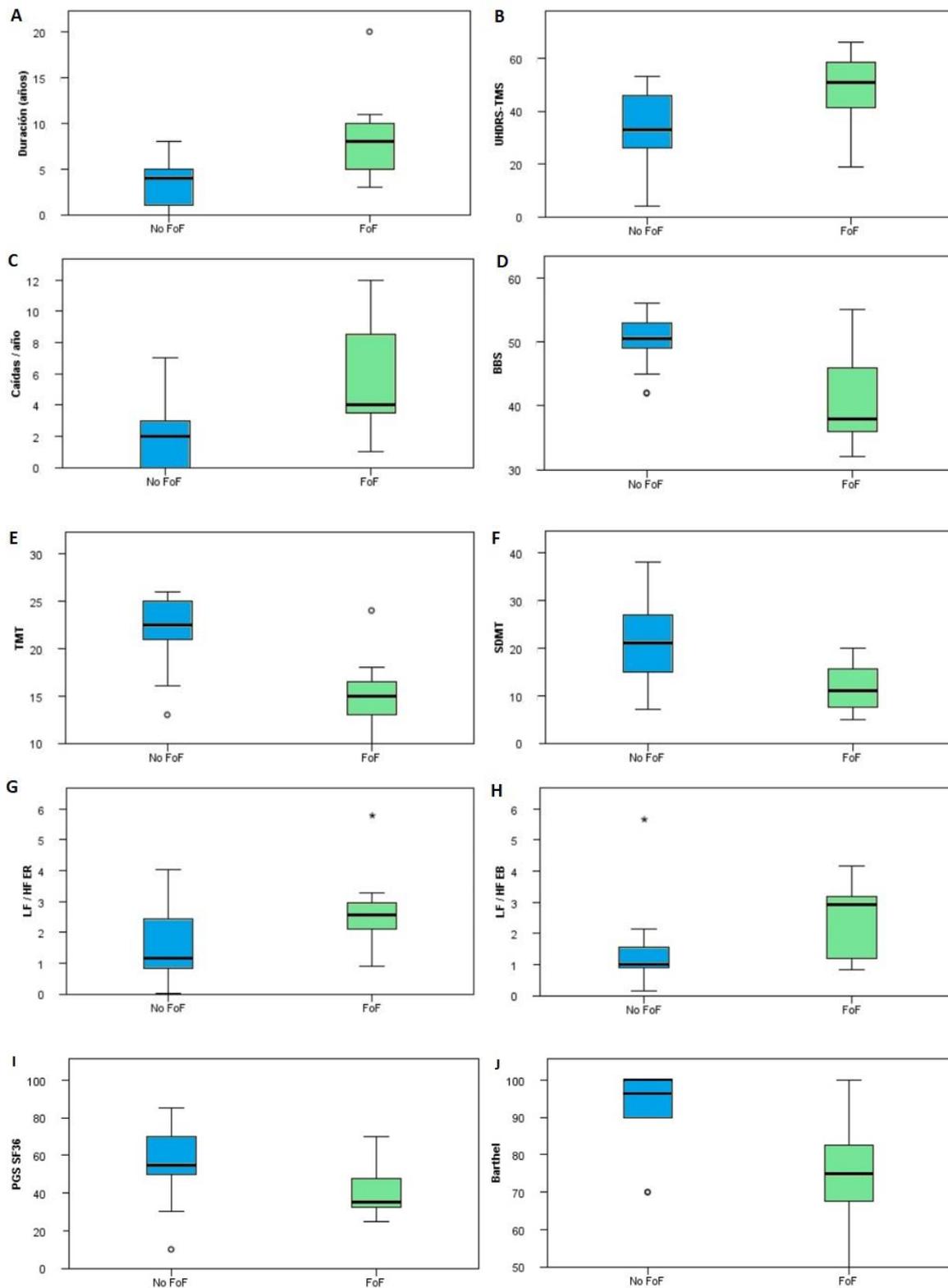


Figura 21. Asociaciones significativas entre las variables clínicas y autonómicas con el FoF en la EH. (A) Duración de los síntomas motores; **(B)** Puntuación motora total de la Escala Unificada de la EH (UHDRS TMS); **(C)** Número de caídas por año; **(D)** Berg Balance Scale (BBS); **(E)** Tinetti Mobility Test (TMT); **(F)** Symbol Digit Modality Test (SDMT); **(G)** LF/HF ER; **(H)** Relación de baja frecuencia/alta frecuencia (LH/HF) en EB; **(I)** Percepción general de salud del cuestionario SF-36 (PGS); **(J)** Índice de Barthel.

d.2) FoF en la AMS

La tabla 6 presenta las características clínicas y demográficas de la población AMS y sus comparaciones entre grupos con base en la presencia del FoF. Diecisiete (77%) sujetos tuvieron FoF. Todos los pacientes que reportaron FoF (n=17) tuvieron historia de caídas recurrentes. hubo diferencias significativas en ningún parámetro demográfico, clínico ni autonómico entre los grupos.

Tabla 6. Características demográficas y clínicas entre grupos según la presencia del FoF en la AMS

	No FoF (n = 5)	FoF (n = 17)	Estadístico	p
Edad (años)	61 (54.5 – 70)	65 (58 – 73)	42.5	0.594
Sexo F:M	2:3	6:11	0.04	0.848
Duración (años)	4.5 (3 – 5)	4 (1 – 5)	26.5	0.434
Educación (años)	12 (12 – 14.5)	12 (12 – 15)	52.0	0.989
Peso (kg)	70.2 (65.3 – 83.8)	78 (70 – 86)	42.0	0.652
LED (mg)	995 (945 – 1067.5)	662.5 (0 – 1025)	17.0	0.118
UMSARS I	22 (16 – 27)	22 (18 – 25)	38.5	0.837
UMSARS II	27 (23 – 32)	5 (22 – 28)	27.5	0.484
UMSARS total	49 (40 – 58)	47 (41 – 53)	36.0	1.000
Subtipo clínico				
AMS-C	1 (20)	8 (47)	1.25	0.535
AMS-P	4 (80)	9 (53)		
Perfil cognitivo-conductual				
MoCA	26 (23 – 27)	26 (25 – 28)	42.5	0.902
FAB	16 (14 – 18)	16 (15 – 17)	36.5	0.652
FVF	14 (13 – 15)	10 (8 – 14)	30.5	0.712
TMT-B (s)	136.5 (132 – 141)	148 (99 – 217)	42.0	0.967
SWCT	-2 (-3.9 – 2.2)	-3.1 (-7.2 – 1.1)	37.0	0.902
SDMT	26 (23 – 32)	20 (19 – 24)	32.0	0.446
BDI-II	12 (9 – 16)	18 (10 – 23)	50.5	0.543
BAI	7 (4 – 13)	16 (8 – 29)	57.5	0.249
SAS	14 (11 – 19)	17 (13 – 20)	49.0	0.649

RoF

BBS	30 (26 – 43)	26 (19 – 33)	32.0	0.446
TUG (s)	27.6 (12.3 – 54)	32 (25.4 – 38.3)	50.0	0.595
TMT	12 (9 – 15)	12 (9 – 13)	36.5	0.762
Caídas				
Total/año	6 (6 – 24)	6 (5 – 15)	38.5	0.762
Tasa/mes	0.42 (0.17 – 0.50)	0.83 (0.42 – 1.25)	61.0	0.164
Recurrentes (≥ 2)	4 (80)	17 (100)	3.56	0.059
Calidad de vida				
Barthel	65 (60 – 65)	50 (45 – 70)	37.0	0.704
PGS SF-36	35 (20 – 40)	35 (20 – 50)	46.0	0.820
HO				
HO (si: no)	2:3	12:5	1.56	0.211
HOn (si:no)	1:3	9:8	1.01	0.314
OHDSA	3 (0 – 22)	15 (3 – 32)	64.0	0.101
OHSA	0 (0 – 12)	13 (0 – 23)	61.0	0.164
Perfil autonómico ER				
mHR (lpm)	68.4 (57.1 – 76.7)	82.1 (71.9 – 86.6)	58.0	0.249
mRR (ms)	877.7 (781.9 – 928.4)	765.4 (692.6 – 835)	28.0	0.283
SDNN (ms)	19.5 (14.8 – 20.5)	24 (15 – 25.6)	53.0	0.446
RMSSD (ms)	12.1 (8.9 – 14.6)	17.8 (10 – 32.9)	51.5	0.493
LF (ms ²)	3.7 (2.6 – 5.2)	4 (3.1 – 4.9)	46.0	0.820
HF (ms ²)	2.9 (2.6 – 3.5)	3.9 (2.7 – 5.3)	50.5	0.543
HFnu	4.3 (3.6 – 4.4)	4.7 (3.5 – 6.3)	49.0	0.649
LH / HF	1.1 (0.9 – 1.3)	0.9 (0.4 – 2.8)	34.0	0.543
DFA $\alpha 1$	0.9 (0.8 – 1.1)	0.8 (0.6 – 1.1)	36.0	0.649
SampEn	1.5 (1.3 – 1.6)	1.2 (0.8 – 1.7)	42.0	0.902
PAS (mmHg)	130 (110 – 140)	111 (100 – 125)	35.5	0.595
PAD (mmHg)	70 (70 – 90)	80 (60 – 80)	39.0	0.820
PAM (mmHg)	106.7 (83.3 – 113.3)	90.3 (76.7 – 95)	32.0	0.446
Perfil autonómico EB				
mHR (lpm)	71.9 (59.3 – 81.5)	86.5 (75.6 – 91.3)	57.0	0.283
mRR (ms)	834.2 (736.4 – 993)	693.7 (657.5 – 793.3)	28.0	0.256
SDNN (ms)	26.6 (19.3 – 27.7)	17.6 (13.3 – 26.4)	31.0	0.401
RMSSD (ms)	17.4 (13.1 – 22.8)	15.8 (7.5 – 26.3)	45.0	0.880
LF (ms ²)	4.2 (3.6 – 5)	3.6 (2.5 – 4.3)	33.0	0.493
HF (ms ²)	3.9 (3.4 – 4.1)	3.3 (2.2 – 4.8)	40.0	0.845

HFnu	4.7 (4.3 – 5.1)	4.5 (3.1 – 5.9)	44.0	0.940
LF / HF	1.5 (1.3 – 1.8)	0.9 (0.7 – 2.5)	32.0	0.446
DFA α 1	1.1 (1.1 – 1.2)	0.8 (0.6 – 1.1)	28.5	0.283
SampEn	1.2 (0.9 – 1.3)	1.2 (0.9 – 1.5)	55.0	0.359
PAS (mmHg)	105 (100 – 120)	100 (80 – 120)	37.5	0.704
PAD (mmHg)	65 (60 – 70)	60 (50 – 80)	38.5	0.762
PAM (mmHg)	78.3 (63.3 – 80)	73.3 (56.7 – 93.3)	40.0	0.880

*Comparaciones significativas de la prueba de U de Mann Whitney (Z) o Chi-cuadrado (X^2). Significancia de $p < 0.05$. Los datos son expresados en valores de mediana y rango o frecuencia (% columna) según corresponda al tratamiento de la variable. Las asociaciones que superaron la corrección por comparaciones múltiples de FDR se marcan en negrita. Abreviaturas: LED: levodopa equivalent dose; UMSARS: Unified Multiple System Atrophy Rating Scale; AMS-C: Atrofia multisistémica de tipo cerebelosa; AMS-P: Atrofia multisistémica de tipo parkinsoniana; OHSA; Orthostatic Hypotension Scale Assessment; OHDSA: Orthostatic Hypotension Daily Scale Assessment; FES-I: International Falls Efficacy Scale; FAB: Frontal Assessment Battery; FVF: fluencia verbal fonológica; TMT-B: Trail Making test part B; SWCT: Stroop Word Color Test; SDMT: Symbol Digit Modality Test; BDI-II: Beck Depression Inventory; BAI: Beck Anxiety Inventory; SAS: Starkstein's Apathy Scale; RoF: Risk of falling; BBS: Berg Balance Scale; TUG: Timed-up and Go test; TMT: Tinetti Mobility Test; PRoF: Risk of falling Perception; FoF: Fear of Falling; HO: hipotensión ortostática; HOn: hipotensión ortostática neurogénica;; PGS: percepción general de salud; VFC: variabilidad de la frecuencia cardíaca; mHR: media de la duración de los intervalos RR; mRR: media de los intervalos RR; SDNN: Desvío estándar de los intervalos RR; RMSSD: valor cuadrático medio de las diferencias entre intervalos RR; LH/HF: Relación de baja frecuencia/alta frecuencia; HFnu: alta frecuencia unidad normalizada; DFA α 1: Coeficiente de correlación fractal de corto plazo; SampEn: Indicador de entropía muestral; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; PAM: presión arterial media; ER: estado de reposo; EB: estado de bipedestación; lpm: latidos por minuto.

d.3) FoF en la PSP

Quince (68%) sujetos tuvieron FoF. No hubo diferencias significativas entre aquellos quienes reportaron FoF e historia de caídas recurrentes respecto de aquellos sin historia de caídas recurrentes (93% versus 7%; $X^2 [1, 22] = 0.335$, $p = 0.563$). La figura 22 presenta las asociaciones significativas entre las variables clínicas según la presencia del FoF. Los sujetos con FoF presentaron más síntomas de ansiedad ($p < 0.001$), más síntomas de depresión ($p = 0.001$), mayor impacto funcional en la ejecución de AVD ($p = 0.005$) y menor nivel de PGS ($p = 0.014$). No hubo diferencias significativas entre grupos en variables de función autonómica.

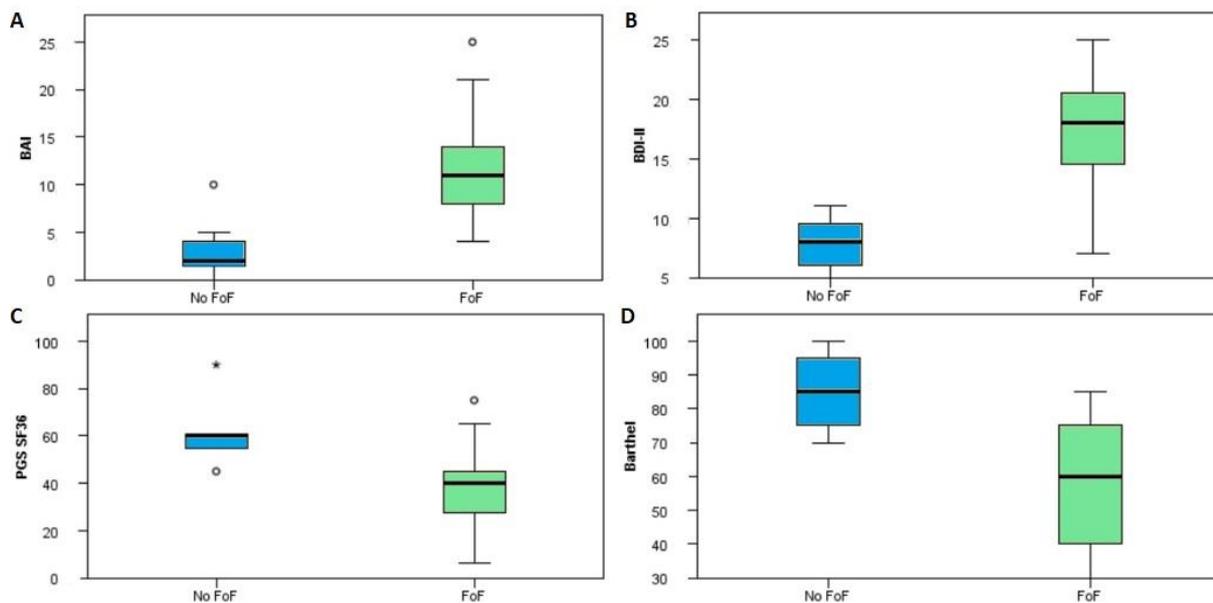


Figura 22. Asociaciones significativas entre las variables clínicas y el FoF en la PSP. (A) Beck Anxiety Inventory (BAI); **(B)** Beck Depression Inventory (BDI-II); **(C)** Percepción general de salud del cuestionario SF-36; **(D)** Índice de Barthel.

d.4) FoF en la EP

Diez (48%) sujetos tuvieron FoF. No hubo diferencias significativas entre aquellos quienes reportaron FoF con historia de caídas recurrentes respecto de aquellos sin historia de caídas recurrentes (70% versus 30%; $X^2 [1, 21] = 1.289, p = 0.256$). La figura 23 presenta la asociación de síntomas motores entre grupos según FoF. El grupo con FoF tuvo mayor severidad de síntomas motores por MDS-UPDRS III ($p = 0.029$). La figura 24 exhibe la relación entre FoG y FoF. Hubo diferencias significativas entre grupos, tanto el antecedente de FoG como la presencia de FoG durante la evaluación basal fueron más frecuentes en el grupo con FoF respecto del grupo sin FoF (MDS-UPDRS 2.13, 80% versus 18%, $p = 0.005$; MDS-UPDRS 3.11, 60% versus 9%, $p = 0.013$). No hubo diferencias significativas entre grupos respecto del resto de variables clínicas ni autonómicas.

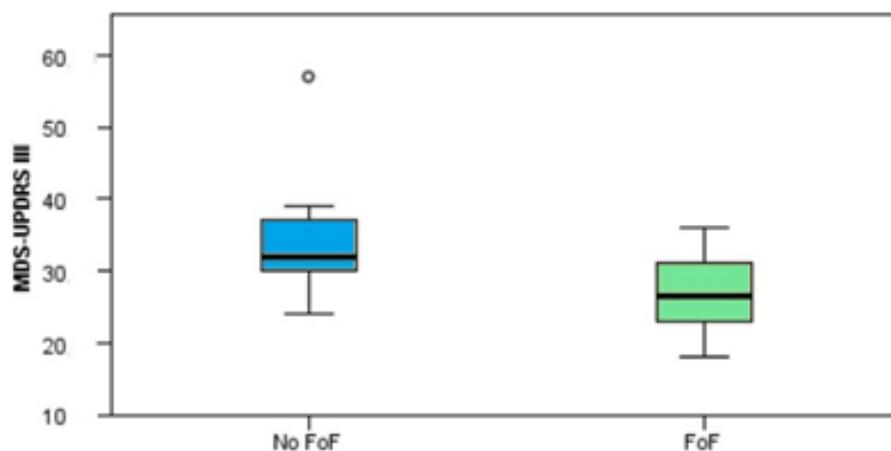


Figura 23. Asociación entre el FoF y la puntuación de la escala MDS-UPDRS III en la EP.
Abreviaturas: FoF: miedo a las caídas; No FoF: ausencia de miedo a las caídas; MDS-UPDRS: Puntuación motora de la Escala Unificada de la EP.

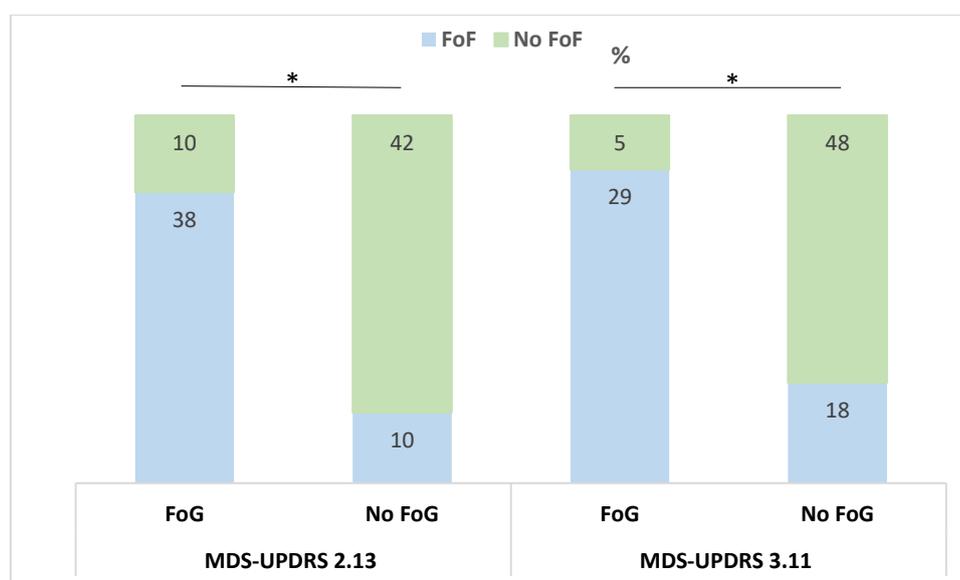


Figura 24. Asociación entre el FoF y el FoG en la EP. * $p < 0.05$. **Abreviaturas:** FoF: miedo a las caídas; FoG: congelamiento de la marcha; MDS-UPDRS 2.13: historia de FoG; MDS-UPDRS 3.11: presencia de FoG.

4.1.4 Caídas

a. Prevalencia de caídas

La figura 25 exhibe la prevalencia de caídas según diagnóstico en el último año (figura 26A) y durante la evaluación longitudinal (figura 26B). Hubo 19 (22%) caedores aislados de los cuales 12 (63%) presentaron una caída y 7 (37%) ninguna caída. Por otro lado, hubo 67 (78%)

sujetos quienes reportaron dos o más caídas en el último año. En la EH 7 (33%) fueron caedores aislados (4 sin caídas y 3 con una caída) y 14 (67%) caedores recurrentes. En AMS hubo un paciente con una caída y 21 (96%) caedores recurrentes, en PSP hubo 2 (9%) caedores aislados, ambos reportando 1 caída y 20 (91%) caedores recurrentes, y en EP hubo 9 (43%) caedores aislados, 7 reportando 1 caída y 2 sin caídas; y 12 (57%) caedores recurrentes.

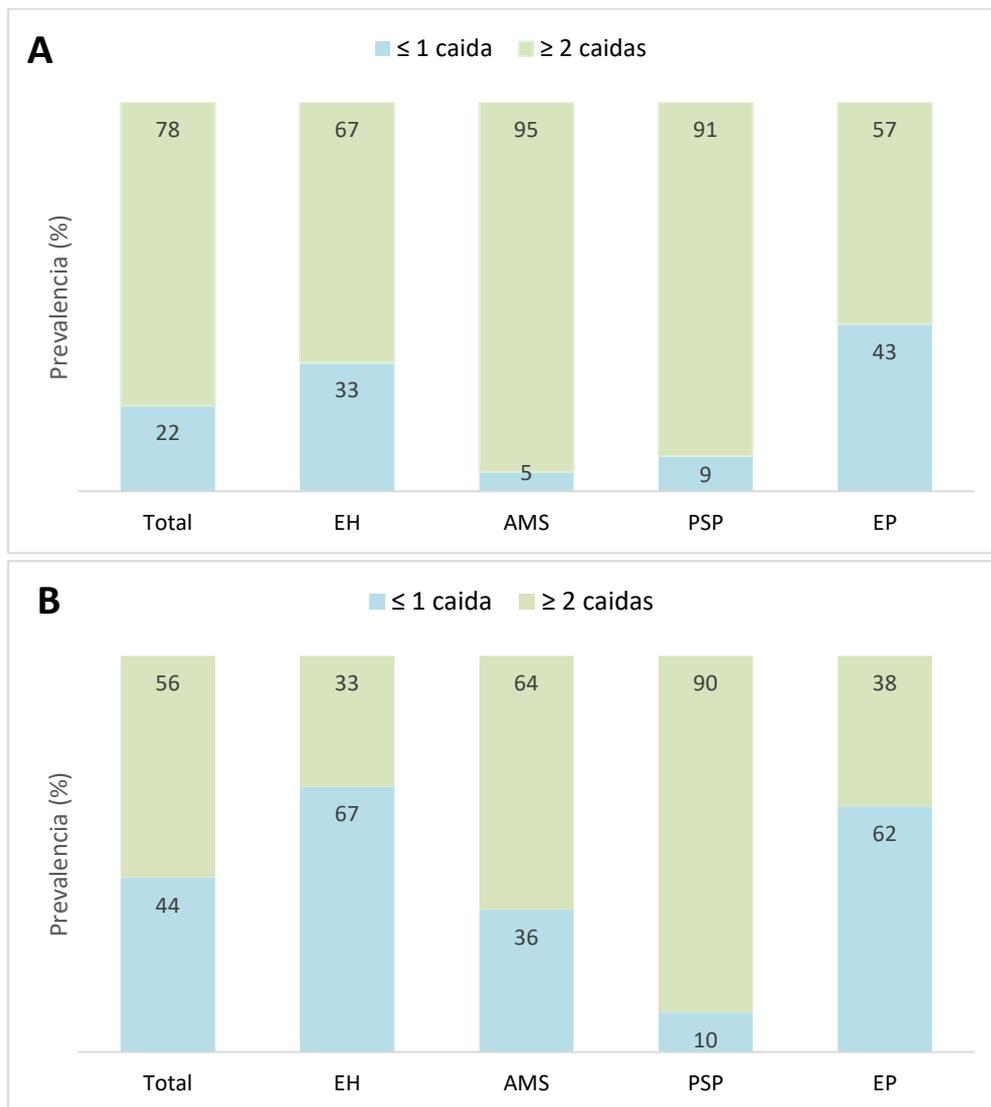


Figura 25. Frecuencia de caídas según diagnóstico. (A) Número de caídas en el último año; **(B)** Número de caídas durante el seguimiento. **Abreviaturas:** EH: Enfermedad de Huntington; AMS: Atrofia Multisistémica; PSP: Parálisis Supranuclear progresiva; EP: Enfermedad de Parkinson.

b. Evaluación longitudinal de las caídas

De los 85 sujetos que completaron la evaluación longitudinal: 37 (44%) fueron caedores aislados, de los cuales 24 (65%) presentaron una caída y 13 (35%) ninguna caída; 48 (56%) sujetos fueron caedores recurrentes con ≥ 2 caídas los 6 meses de la evaluación de base. En EH 14 aislados de los cuales 10 no reportaron caídas y 4 una caída, y 7 recurrentes. En AMS 8 caedores aislados de los cuales 4 no reportaron caídas y 4 una caída, y 14 fueron caedores recurrentes. En PSP hubo 2 caedores aislados quienes reportaron una caída y 19 caedores recurrentes. En EP hubo 13 caedores aislados: 10 sin caídas y 3 con una caída, y 8 recurrentes. El grupo PSP mostró la tasa más alta de caídas por mes respecto a los otros grupos. Se observó una tendencia general al descenso entre ambas evaluaciones y para todos los grupos. No hubo diferencias significativas entre ambas tasas ($Z = -0.85$, $p = 0.397$) ni tampoco por subgrupos según diagnóstico (EH, $Z = -0.60$, $p = 0.549$), AMS ($Z = -0.13$, $p = 0.896$), PSP ($Z = -1.59$, $p = 0.111$) y EP ($Z = -0.59$, $p = 0.553$).

c. Asociación entre FoF y caídas

Para analizar la relación entre FoF y caídas, todos los sujetos quienes presentaron FoF, en la evaluación de base y quienes presentaron ≥ 2 caídas en la evaluación de seguimiento se dividieron en una matriz de 2×2 en 4 grupos: Grupo 1 FoF y caídas recurrentes ($n = 32$), Grupo 2: FoF sin caídas recurrentes ($n = 16$), Grupo 3: caídas recurrentes sin FoF ($n = 15$), y Grupo 4: caídas recurrentes y FoF ausentes ($n = 22$) (Tabla 7). Para el análisis comparativo por grupos de variables autonómicas, 83 sujetos fueron incluidos, y la distribución por grupos fue de 32, 14, 15 y 22 sujetos respectivamente (Tablas 8 y 9). Un ANOVA unidireccional en rango, seguido de comparaciones post hoc utilizando una prueba por pares de Bonferroni (figuras 26 y 27) demostró que los pacientes con FoF indistintamente del antecedente de caídas (grupos 1 y 2) reportaron más síntomas de ansiedad. Tener historia de caídas recurrentes y FoF se asoció a un peor rendimiento en tareas ejecutivo-atencionales (SDMT) respecto de quienes solo

presentaron FoF sin antecedente de caídas. (Grupo 2), además la presencia de FoF sin caídas se asoció a una mayor edad respecto de los otros grupos. Tener FoF y caídas se asoció a menor funcionalidad en las AVD (Barthel) y peor desempeño en las tareas de equilibrio estático (BBS) respecto de los dos grupos sin FoF (con o sin caídas), y peor rendimiento en tareas de equilibrio y marcha (TMT) con mayor tiempo de ejecución de TUG respecto del grupo 4. Por otro lado, los grupos con FoF, indistintamente de antecedente de caídas recurrentes (Grupos 1 y 2) presentaron reducción global de la VFC en ER (SDNN y RMSSD) y en EB (SDNN y LF) respecto del grupo sin FoF ni caídas. En los grupos con FoF, la coexistencia de FoF y caídas (grupo 1) mostró mayor VFC en la banda de las bajas frecuencias (LF EB) respecto de quienes solo presentaron FoF sin caídas (Grupo 2).

Tabla 7. Asociación entre variables demográficas y clínicas según los grupos de relación FoF-caídas (n = 85)

	Grupo 1 (n = 32)	Grupo 2 (n = 16)	Grupo 3 (n = 15)	Grupo 4 (n = 22)	Estadístico	p	Post-hoc**
Edad (años)	67 (59 – 72)	72 (63 – 74)	70 (57 – 73)	63 (44 – 67)	6.38	0.040*	2 > 4
Sexo F:M	13:19	7:9	6:9	12:10	1.39	0.706	-
Duración (años)	4 (3 – 5)	5 (2 – 11)	5 (2 – 10)	4 (3 – 5)	2.01	0.569	-
Educación (años)	12 (12 – 17)	13 (12 – 17)	12 (12 – 15)	12 (12 – 17)	3.17	0.366	-
Peso (kg)	78 (70 – 86)	72 (62 – 78.5)	73 (66 – 82.7)	69.9 (63 – 85)	3.24	0.356	-
HO, n (%)	10 (31)	9 (56)	2 (13)	6 (27)	5.81	0.121	
RoF							
BBS	35 (22 – 40)	38 (33 – 49)	45 (40 – 49)	50 (46 – 53)	23.7	< 0.001*	1 (3 ; 4)
TUG (s)	32 (19.2 – 41.3)	23.6 (18.3 – 30.8)	26 (17.6 – 48.9)	14.2 (12.5 – 23.9)	12.3	0.006*	1 > 4
TMT	13 (9 – 18)	15 (12 – 23)	17 (13 – 21)	23 (19 – 25)	17.6	0.001*	1 < 4
Perfil cognitivo-conductual							
MoCA	24 (21 – 27)	24 (22 – 28)	24 (19 – 27)	23 (19 – 26)	1.25	0.741	-
FAB	15 (11 – 16)	16 (11 – 17)	14 (9 – 16)	14 (11 – 17)	3.01	0.390	-
FVF	8 (6 – 13)	12 (9 – 15)	9 (6 – 14)	10 (5 – 14)	1.95	0.584	-
TMT-B (s)	198 (125 – 297)	124 (100 – 242)	141 (103 – 303)	158 (120.3 – 290)	4.01	0.260	-
SDMT	17 (10 – 21)	25 (19 – 33)	22 (16 – 25)	21 (15 – 30)	10.8	0.013*	1 < 2
SWCT	-1.5 (-6.2 – 1.1)	-3.1 (-5.3 – 2.2)	1.2 (-5.9 – 5)	-5.2 (-9.7 – 0.3)	4.54	0.209	-
BDI-II	16 (13 – 22)	16 (10 – 19)	9 (8 – 16)	12 (4 – 18)	6.66	0.084	-
BAI	11 (8 – 21)	12 (7 – 16)	5 (2 – 12)	7 (4 – 10)	15.2	0.002*	4 < (1 ; 2)
SAS	19 (13 – 25)	15 (11 – 24)	14 (8 – 16)	12 (5 – 21)	6.07	0.108	-

Calidad de vida

Barthel	65 (45 – 80)	80 (60 – 85)	85 (70 – 95)	95 (85 – 100)	24.7	< 0.001*	1 (3 ; 4)
PGS SF-36	35 (25 – 45)	40 (30 – 50)	55 (45 – 60)	55 (35 – 70)	12.2	0.007*	1 < 4

*Comparaciones significativas de la prueba ANOVA por rangos de Kruskal Wallis o Chi-cuadrado (df = 1, 85). **Análisis post-hoc de Bonferroni. Significancia de $p < 0.05$. Los datos son expresados como valores de mediana y rango o frecuencia (% columna) según corresponda al tratamiento de la variable. Las asociaciones que superaron la corrección por comparaciones múltiples de FDR se marcan en negrita. Los grupos se categorizan con base en la relación FoF-caídas: Grupo 1: FoF y caídas; Grupo 2: FoF sin caídas; Grupo 3: Caídas sin FoF; Grupo 4: Ni FoF ni caídas **Abreviaturas:** HO: hipotensión ortostática; RoF: riesgo de caídas; BBS: Berg Balance Scale; TUG: <timed-up and Go Test; TMT: Tinetti Mobility Test; MoCA: Montreal Cognitive Assessment; FAB: Frontal Assessment Battery; FVF: fluencia verbal fonológica; TMT-B: Trail Making Test part B; SDMT: Symbol Digit Modality Test; SWCT: Stroop Word Color Test; BDI-II: Beck Depression Inventory; BAI: Beck Anxiety Inventory; SAS: Stsrkstein Apathy Scale; PGS SF-36: percepción general de salud del Cuestionario SF-36.

Tabla 8. Asociación entre variables de función autonómica en estado de reposo, según los grupos de relación FoF-caídas (n = 83)

	Grupo 1 (n = 32)	Grupo 2 (n = 14)	Grupo 3 (n = 15)	Grupo 4 (n = 22)	Estadístico	p	Post-hoc**
VFC ER							
mHR (lpm)	77.6 (71 – 86.6)	85.4 (82.3 – 99.4)	43.4 (65.1 – 84.5)	70.8 (62.1 – 81.3)	8.21	0.062	-
mRR (ms)	750.1 (678.5 – 840.3)	713.8 (688.1 – 947.6)	829.1 (758.9 – 1053.3)	817 (737.8 – 942.6)	3.67	0.300	-
SDNN (ms)	25.6 (19.3 – 37.8)	20.3 (18.8 – 27.3)	27.8 (20.8 – 44.3)	41.1 (32.2 – 67.7)	8.08	0.044*	4 > (1; 2)
RMSSD (ms)	20 (12.1 – 32.8)	20.6 (9.2 – 20.6)	23.7 (14.6 – 26.3)	39.3 (25 – 59.5)	9.26	0.026*	4 > (1; 2)
LF (ms ²)	4.8 (3.5 – 5.9)	5.4 (3.2 – 5.8)	5.2 (4.3 – 6.5)	5.4 (5.1 – 6.8)	4.22	0.239	-
HF (ms ²)	4.6 (3.2 – 5.3)	3.9 (3.8 – 4.6)	4.5 (3.5 – 5.6)	5.5 (4.8 – 7.1)	6.53	0.184	-
HFnu	5.6 (3.8 – 6.3)	5 (4.7 – 5.4)	5.3 (4.4 – 6.6)	6.5 (5.6 – 8.3)	6.02	0.089	-
LF/HF	1.9 (0.7 – 3.2)	1.8 (1.1 – 3.2)	1.3 (0.6 – 3.5)	1.1 (0.8 – 2.8)	0.72	0.868	-
DFA α 1	0.9 (0.8 – 1.2)	1.2 (0.8 – 1.2)	1.1 (0.9 – 1.4)	0.9 (0.8 – 1.1)	2.45	0.484	-
SampEn	1.3 (0.9 – 1.6)	1.8 (1.4 – 1.8)	1.5 (1.3 – 1.6)	1.3 (1 – 1.5)	3.78	0.286	-
Presión arterial ER							
PAS (mmHg)	120 (100 – 130)	120 (110 – 131)	120 (110 – 130)	120 (115 – 125)	0.97	0.808	-
PAD (mmHg)	80 (60 – 80)	70 (65 – 75)	70 (60 – 80)	80 (70 – 80)	2.59	0.459	-
PAM (mmHg)	90 (76.7 – 96.7)	90 (80 – 93.7)	88.3 (79.3 – 100)	93.3 (87 – 97)	1.26	0.738	-

*Comparaciones significativas de la prueba ANOVA por rangos de Kruskal Wallis o Chi-cuadrado (df = 1, 83). **Análisis post-hoc de Bonferroni. Significancia de p < 0.05. Los datos son expresados como valores de mediana y rango o frecuencia (% columna) según corresponda al tratamiento de la variable. Las asociaciones que superaron la corrección por comparaciones múltiples de FDR se marcan en negrita. Los grupos se categorizan con base en la relación FoF-caídas: Grupo 1: FoF y caídas; Grupo 2: FoF sin caídas; Grupo 3: Caídas sin FoF; Grupo 4: Ni FoF ni caídas
Abreviaturas: ER: estado de reposo; VFC: variabilidad de la frecuencia cardíaca; mHR: media de la duración de los intervalos RR; mRR: media de los intervalos RR; SDNN: Desvío estándar de los intervalos RR; RMSSD: valor cuadrático medio de las diferencias entre intervalos RR; LH/HF: Relación de baja frecuencia/alta frecuencia; HFnu: alta frecuencia unidad normalizada; DFA α 1: Coeficiente de correlación fractal de corto plazo; SampEn: Indicador de entropía muestral; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; PAM: presión arterial media; lpm: latidos por minuto.

Tabla 9. Asociación entre variables de función autonómica en estado de bipedestación, según los grupos de relación FoF-caídas (n=83)

	Grupo 1 (n = 32)	Grupo 2 (n = 14)	Grupo 3 (n = 15)	Grupo 4 (n = 22)	Estadístico	p	Post-hoc
VFC EB							
mHR (lpm)	83.7 (75.1 – 91.3)	97.9 (86.1 – 109.3)	78.9 (66.8 – 91.9)	71.9 (65.9 – 89)	7.64	0.058	-
mRR (ms)	696.7 (644 – 793.3)	661.1 (611 – 919.3)	751.5 (712.1 – 942.1)	762 (654.2 – 839.1)	3.16	0.368	-
SDNN (ms)	24.7 (16.9 – 41.6)	15.5 (15.1 – 30)	32.3 (21 – 45.4)	38.3 (27.7 – 56.5)	8.04	0.029*	4 > (1 ; 2)
RMSSD (ms)	23.1 (12.4 – 35.6)	21.8 (14.7 – 24.5)	23.3 (18.6 – 33.8)	37.3 (22.8 – 64.3)	5.84	0.120	-
LF (ms ²)	4.4 (2.8 – 6.3)	4.6 (2.9 – 5.7)	6.8 (4.2 – 6.3)	5.4 (5.1 – 5.9)	7.43	0.047*	4 > (1 ; 2), 1 > 2
HF (ms ²)	4.2 (2.8 – 5.6)	3.9 (3.6 – 5.3)	5 (4.1 – 5.3)	5.2 (4.2 – 6.7)	6.89	0.076	-
HFnu	5.1 (3.8 – 6.6)	5.2 (4.4 – 6.2)	5.9 (5.1 – 6.6)	6.2 (4.9 – 7.8)	6.01	0.112	-
LF/HF	1.2 (0.8 – 2.7)	1.6 (1.4 – 1.7)	1.3 (0.9 – 2.3)	1.3 (0.6 – 3.1)	0.24	0.971	-
DFA α 1	0.8 (0.6 – 1.2)	0.9 (0.8 – 0.9)	1.2 (0.9 – 1.4)	0.9 (0.7 – 1.2)	5.92	0.116	-
SampEn	1.4 (0.9 – 1.6)	1.7 (1.5 – 1.8)	1.3 (1.2 – 1.5)	1.3 (0.9 – 1.5)	3.36	0.339	-
Presión arterial EB							
PAS (mmHg)	120 (90 – 135)	120 (115 – 135)	120 (110 – 120)	120 (110 – 130)	1.42	0.701	-
PAD (mmHg)	80 (60 – 80)	75 (67.5 – 80)	75 (60 – 80)	80 /70 – 80)	0.99	0.802	-
PAM (mmHg)	90 (73.3 – 100)	90 (83.3 – 98.3)	86.7 (76.7 – 97)	91.7 (86.7 – 100)	1.46	0.692	-

*Comparaciones significativas de la prueba ANOVA por rangos de Kruskal Wallis o Chi-cuadrado (df = 1, 83). **Análisis post-hoc de Bonferroni. Significancia de $p < 0.05$. Los datos son expresados como valores de mediana y rango o frecuencia (% columna) según corresponda al tratamiento de la variable. Las asociaciones que superaron la corrección por comparaciones múltiples de FDR se marcan en negrita. Los grupos se categorizan con base en la relación FoF-caídas: Grupo 1: FoF y caídas; Grupo 2: FoF sin caídas; Grupo 3: Caídas sin FoF; Grupo 4: Ni FoF ni caídas **Abreviaturas:** EB: estado de bipedestación; VFC: variabilidad de la frecuencia cardíaca; mHR: media de la duración de los intervalos RR; mRR: media de los intervalos RR; SDNN: Desvío estándar de los intervalos RR; RMSSD: valor cuadrático medio de las diferencias entre intervalos RR; LH/HF: Relación de baja frecuencia/alta frecuencia; HFnu: alta frecuencia unidad normalizada; DFA α 1: Coeficiente de correlación fractal de corto plazo; SampEn: Indicador de entropía muestral; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; PAM: presión arterial media; lpm: latidos por minuto.

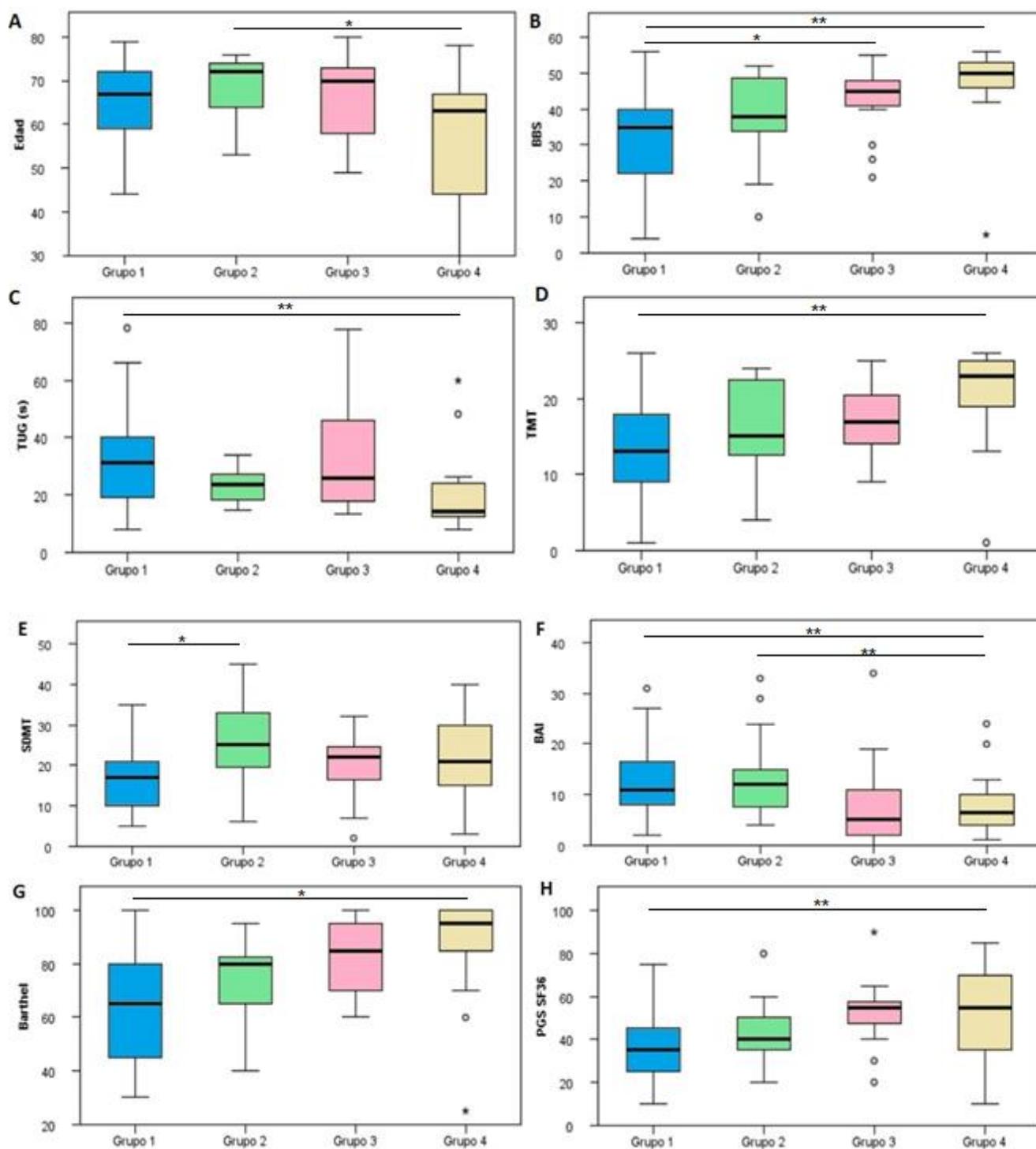


Figura 26. Asociaciones significativas de las variables clínicas por grupos. Los grupos se categorizan con base en la relación FoF-caídas: Grupo 1: FoF y caídas; Grupo 2: FoF sin caídas; Grupo 3: Caídas sin FoF; Grupo 4: Ni FoF ni caídas. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$. **Abreviaturas:** BBS: Berg Balance Scale; TUG: Timed-up and Go Test; TMT: Tinetti Mobility Test; SDMT; Symbol Digit Modality Test; BAI: Beck Anxiety Inventory; PGS: percepción general de salud.

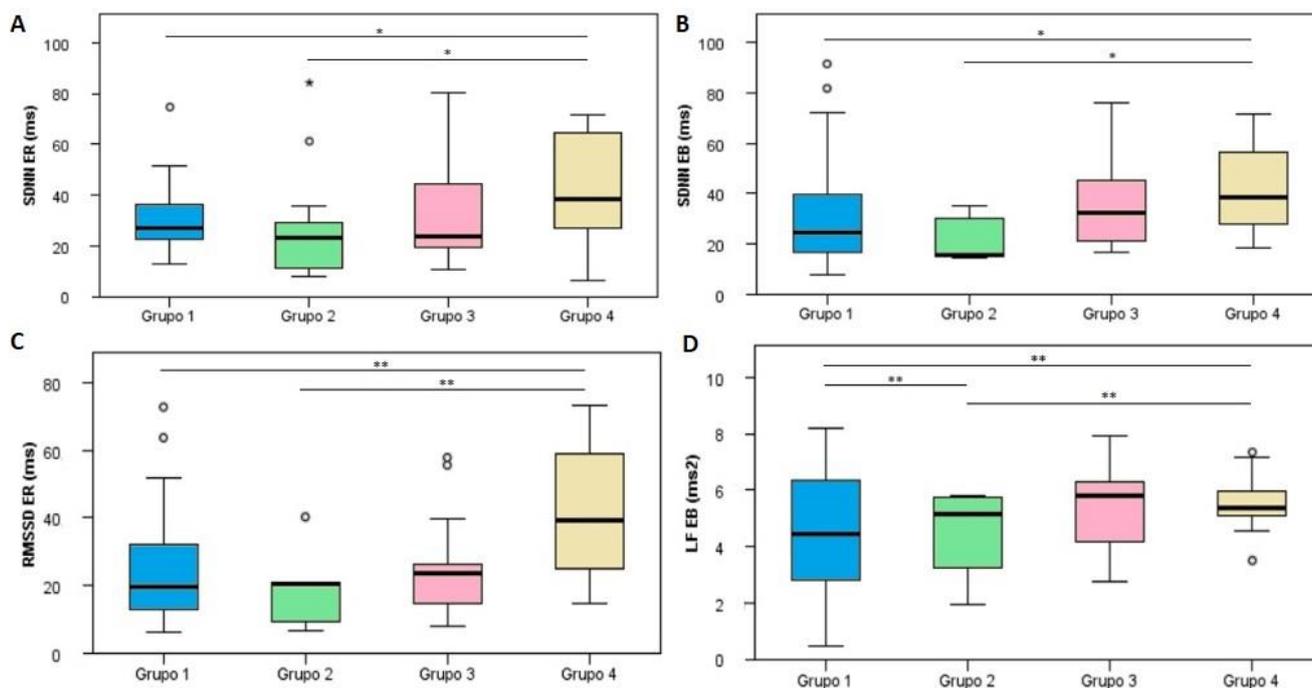


Figura 27. Asociaciones significativas de la VFC por grupos. Los grupos se categorizan con base en la relación FoF-caídas: Grupo 1: FoF y caídas; Grupo 2: FoF sin caídas; Grupo 3: Caídas sin FoF; Grupo 4: Ni FoF ni caídas. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$. **Abreviaturas:** ER: estado de reposo; EB: estado de bipedestación; SDNN: desvío estándar de los intervalos RR RMSSD: valor cuadrático medio de las diferencias entre intervalos RR LF: baja frecuencia.

d. Reporte cualitativo de caídas

La tabla 10 exhibe la frecuencia y porcentaje de los aspectos cualitativos de las caídas reportadas el último mes según diagnóstico. El lugar más frecuente dentro de la casa fue “en el baño / ducha” (37%) seguido por “saliendo de la cama” (30%) y “parándose de una silla” (29%); según diagnóstico, “en el baño / ducha” en AMS (55%), PSP (55%) y EP (19%) y “saliendo de la cama” en la EH (29%). Fuera de la casa el lugar más frecuente de caídas fue “en la calle” (37%) seguido de “en el jardín” (23%), según diagnóstico fue “en el jardín” en la EH (33%) y en la EP (29%), y “en la calle” en la AMS (55%) y la PSP (46%). La actividad más frecuentemente reportada asociada a las caídas fue “haciendo ejercicios” (38%) seguido de “jardinería” (28%); por diagnóstico, fue “jardinería” para la EH, “haciendo ejercicios” para la AMS (59%) y la PSP (41%), y “barriendo, limpiando” para la EP (29%). Respecto del movimiento que los sujetos se encontraban haciendo previo a la caída, el más frecuentemente reportado fue “parándose desde

la cama, silla o inodoro” y *“caminando al cambiar de dirección”* (36%, respectivamente) seguido de *“parando de caminar”* (27%); por diagnóstico, el movimiento previo a la caída más frecuente fue *“empezando a caminar”* (29%) en la EH, *“parándose desde la cama, silla o inodoro”* en la AMS (64%), *“caminando al cambiar de dirección”* en la PSP (59%) y *“caminando en línea recta”* en la EP (29%). En relación con la dirección más frecuente fue *“hacia adelante”* (52%) para todo el grupo y por subgrupos en la EH (62%) y en la EP (57%), y *“hacia atrás”* en la AMS (59%) y la PSP (64%). Respecto de las causas que los sujetos consideraron ser la causa de las caídas, la mitad de los sujetos reportó que fueron por *“tropiezos”* para todo el grupo (50%) seguido de *“no sé, de pronto estaba en el suelo”* (31%), los tropiezos fueron la causa más frecuentemente reportada para todos los grupos según diagnóstico, 57% en la EH, 50% en la AMS, 46% en la PSP, y 48% en la EP. La mayoría de los sujetos reportaron lesiones asociadas a las caídas (63%), con una tendencia que se mantuvo en todos los grupos (62% en la EH, 64% en la AMS, 68% en la PSP y 57% en la EP), de ellos 40% requirieron asistencia médica por daños físicos relacionados con caídas y 42% recibió algún tipo de tratamiento por las caídas. Los *“moretones/ hematomas”* fueron las lesiones asociadas a caídas más frecuentemente reportadas (52%) en todos los grupos (EH 38%, AMS 77%, PSP 64%) excepto en la EP donde fueron las *“dislocaciones/esguinces”* (38%). Respecto del tiempo que los sujetos permanecieron en el suelo después de la caída, el más frecuentemente reportado fue *“entre 1 y 5 minutos”* (36%) en general y para los grupos con EH (43%) y AMS (46%); y de *“entre 5 y 15 minutos”* en la PSP (32%) y en la EP (52%). Cincuenta y tres (61%) sujetos se encontraban recibiendo algún tratamiento dopaminérgico, entre ellos, 23 (43%) sujetos consideraron que había algún tipo de asociación entre las caídas y el efecto de la medicación. Catorce sujetos (6 PSP y 8 EP) reportaron *“buen efecto, no muy rígido ni lento”*, 7 (1 AMS, 4 PSP y 2 EP) *“insuficiente efecto, muy rígido y lento”* y 2 sujetos con EP reportaron *“buen efecto, pero excesivas disquinesias”* cuando ocurrieron las caídas. Finalmente, la mayoría de los sujetos (70%) en todos los grupos, informaron no haberse encontrado ni *“nerviosos, temerosos o ansiosos”* en el instante previo a las caídas.

Tabla 10. Reporte cualitativo de las caídas

	Total (n = 86)	EH (n = 21)	AMS (n = 22)	PSP (n = 22)	EP (n = 21)
Dentro de su casa					
En la ducha/baño	32 (37)	4 (19)	12 (55)	12 (55)	4 (19)
Saliendo de la cama	26 (30)	6 (29)	7 (32)	11 (50)	2 (10)
Parándose de una silla	25 (29)	4 (19)	8 (36)	12 (55)	1 (5)
Subiendo o bajando escaleras	23 (27)	4 (19)	7 (32)	9 (41)	4 (19)
Escalando una silla o escalera	16 (19)	4 (19)	8 (36)	4 (18)	0 (0)
Otras	7 (8)	1 (5)	2 (9)	1 (5)	3 (14)
Fuera de su casa					
En la calle	32 (37)	6 (29)	12 (55)	10 (46)	4 (19)
En el jardín	20 (23)	7 (33)	3 (14)	4 (18)	6 (29)
En un negocio	9 (11)	4 (19)	3 (14)	1 (5)	1 (5)
Otras	2 (2)	0 (0)	1 (5)	0 (0)	1 (5)
¿Qué actividad estaba haciendo?					
Haciendo ejercicios	33 (38)	6 (29)	13 (59)	9 (41)	5 (24)
Realizando tareas de jardinería	24 (28)	7 (33)	8 (36)	5 (23)	4 (19)
Limpiando, barriendo	15 (17)	5 (24)	3 (14)	1 (5)	6 (29)
Comprando	12 (14)	5 (24)	3 (14)	1 (5)	3 (14)
Otras	15 (17)	3 (14)	2 (9)	2 (9)	8 (38)
¿Qué movimiento estaba haciendo justo antes de caerse?					
Parándose (desde cama, silla o inodoro)	31 (36)	3 (14)	14 (64)	10 (46)	4 (19)
Caminando al cambiar de dirección	31 (36)	5 (24)	12 (55)	13 (59)	1 (5)
Parando de caminar	23 (27)	4 (19)	8 (36)	6 (27)	5 (24)
Manteniéndose parado quieto	22 (26)	4 (19)	5 (23)	8 (36)	5 (24)
Caminando en línea recta	20 (23)	5 (24)	7 (32)	2 (9)	6 (29)
Empezando a caminar	20 (23)	6 (29)	5 (23)	6 (27)	3 (14)
Saliendo del baño / ducha	19 (22)	4 (19)	6 (27)	6 (27)	3 (14)
Sentándose (en una silla o inodoro)	19 (22)	3 (14)	6 (27)	9 (41)	1 (5)
Subiendo escaleras	15 (17)	2 (10)	7 (32)	5 (23)	1 (5)
Bajando escaleras	11 (13)	5 (24)	4 (18)	2 (9)	0 (0)
Subiendo una rampa	2 (2)	0 (0)	2 (9)	0 (0)	0 (0)
Bajando una rampa	3 (4)	0 (0)	3 (14)	0 (0)	0 (0)
Otras	3 (4)	0 (0)	2 (9)	4 (18)	5 (24)
¿En qué dirección se cayó?					
Hacia adelante	45 (52)	13 (62)	8 (36)	12 (55)	12 (57)
Hacia atrás	37 (43)	3 (14)	3 (59)	14 (64)	7 (33)
Hacia el costado	30 (35)	5 (24)	10 (46)	9 (41)	6 (29)

De la cama o de la silla	3 (4)	0 (0)	1 (5)	0 (0)	2 (10)
¿Cuál fue la causa de su caída?					
Por un tropiezo	43 (50)	12 (57)	11 (50)	10 (46)	10 (48)
No sé. De pronto estaba en el suelo	27 (31)	7 (33)	6 (27)	8 (36)	6 (29)
Perdí fuerza en las piernas	21 (24)	3 (14)	9 (41)	4 (18)	5 (24)
Me sentía mareado	13 (15)	2 (10)	9 (41)	1 (5)	1 (5)
Deslizamiento en superficie resbaladiza	8 (9)	3 (14)	2 (9)	2 (9)	1 (5)
Sentía que iba a desmayarme	5 (6)	1 (5)	2 (9)	0 (0)	2 (10)
Estaba bajo efecto de la medicación	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (5)
Estaba bajo efecto del alcohol	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (5)
¿Sufrió heridas por las caídas? (si)	54 (63)	13 (62)	14 (64)	15 (68)	12 (57)
¿Buscó asistencia médica?	34 (40)	8 (38)	10 (46)	13 (59)	3 (14)
¿Recibió algún tratamiento?	36 (42)	7 (33)	9 (41)	12 (55)	8 (38)
¿Qué tipo de heridas sufrió?					
Ninguna	10 (12)	4 (19)	2 (9)	2 (9)	2 (10)
Moretones / hematomas	45 (52)	8 (38)	17 (77)	14 (64)	6 (29)
Cortes	20 (23)	4 (19)	7 (32)	7 (32)	2 (10)
Esguinces/ dislocaciones	15 (17)	0 (0)	2 (9)	2 (9)	8 (38)
Fracturas	12 (14)	0 (0)	4 (18)	6 (27)	2 (10)
Dolor de espalda / lumbalgia	4 (5)	4 (19)	1 (5)	1 (5)	1 (5)
Otras	3 (4)	2 (10)	0 (0)	0 (0)	1 (5)
¿Cuánto tiempo estuvo en el piso?					
Menos de 1 minuto	8 (9)	4 (19)	1 (5)	2 (9)	1 (5)
Entre 1 y 5 minutos	31 (36)	9 (43)	10 (46)	6 (27)	6 (29)
Entre 5 y 15 minutos	25 (29)	0 (0)	7 (32)	7 (32)	11 (52)
Entre 15 y 30 minutos	8 (9)	0 (0)	2 (9)	6 (27)	0 (0)
Entre 30 y 60 minutos	13 (15)	4 (19)	1 (5)	0 (0)	8 (38)
Más de 60 minutos	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (5)
Si usa medicación parkinsoniana ¿Cómo fue el efecto antes de la caída? (n = 53)					
Buen efecto, no muy rígido ni lento	14 (16)	-	0 (0)	6 (27)	8 (38)
Insuficiente efecto, muy rígido y lento	7 (8)	-	1 (5)	4 (18)	2 (10)
Buen efecto, pero excesivas disquinesias	2 (2)	-	0 (0)	0 (0)	2 (10)
En el momento previo a la caída, ¿Ud. se sentía temeroso, ansioso o nervioso?					
No	60 (70)	15 (71)	16 (73)	17 (77)	12 (57)
Levemente	10 (12)	1 (5)	3 (14)	2 (9)	4 (19)
Moderadamente	6 (7)	0 (0)	1 (5)	2 (9)	4 (19)
Severamente	4 (5)	1 (5)	2 (9)	1 (5)	0 (0)

Los valores se presentan como frecuencia (% columna). Los porcentajes más altos por columna se marcan en negrita. **Abreviaturas:** EH: Enfermedad de Huntington; AMS: Atrofia multisistémica; PSP: Parálisis supranuclear progresiva; EP: Enfermedad de Parkinson.

4.1.5 Percepción del riesgo de caídas (PRoF)

a. Medición de la PRoF

La PRoF se evaluó a través de la respuesta afirmativa a la pregunta única cerrada *¿siente que está en riesgo de caerse?* La figura 28 exhibe la prevalencia de la PRoF. Hubo 55 (64%) sujetos quienes sintieron que se encontraban en riesgo de caerse. Según diagnóstico, 9 (43%) EH, 17 (77%) AMS, 13 (59%) PSP, y 16 (78%) EP con PRoF. La prevalencia más alta fue observada en el subgrupo con AMS. EH fue la única condición donde predominó la no PRoF sobre la PRoF (43% versus 57%).

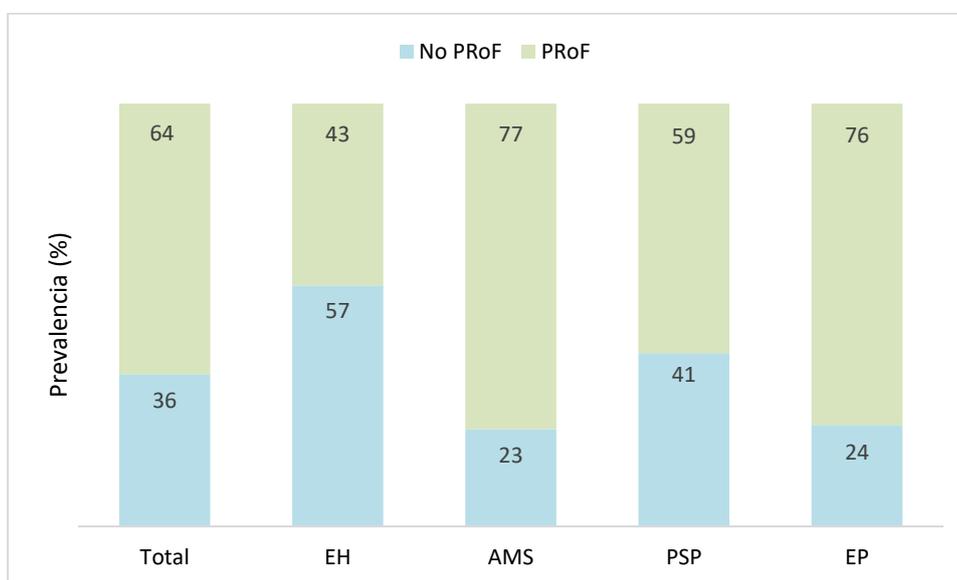


Figura 28. Prevalencia de la PRoF según diagnóstico. Abreviaturas: PRoF: percepción del riesgo de caídas; EH: Enfermedad de Huntington; AMS: Atrofia Multisistémica; PSP: Parálisis Supranuclear Progresiva; EP: Enfermedad de Parkinson.

b. Concordancia entre medidas del RoF

La tabla 11 exhibe el nivel de concordancia ponderada entre la pregunta única cerrada sobre la PRoF: *¿siente que está en riesgo de caerse?* y el puntaje de las escalas BBS, TUG y TMT como medidas objetivas del RoF. La evaluación del RoF con la pregunta única cerrada y los instrumentos del RoF mostró que según BBS, TUG y TMT (79%, 81%, y 70% respectivamente)

versus 64% de los sujetos quienes se autoperciben en riesgo de caerse. La concordancia ponderada de la pregunta única cerrada sobre P_{RoF} y las medidas objetivas del RoF fue discreta para las tres comparaciones (BBS 71.2%, kappa = 0.31, p = 0.002; TUG 66.3%, kappa = 0.18, p = 0.052; TMT 68.6%, kappa = 0.29, p = 0.006). Además, la tabla 11 presenta los resultados de los parámetros psicométricos de la pregunta única cerrada sobre la P_{RoF}. Usando BBS, TUG y TMT como herramienta *gold standard* para detectar RoF, los indicadores de desempeño de la pregunta sobre la P_{RoF} fueron aceptables en los tres análisis, BBS (sensibilidad = 72%, especificidad = 67%, VPP = 89%, VPN = 39 %), TUG (sensibilidad = 69%, especificidad = 56%, VPP = 87%, VPN = 29%) y TMT (sensibilidad = 73%, especificidad = 58 %, VPP = 80 %, VPN = 48%).

Tabla 11. Parámetros psicométricos y nivel de concordancia entre las medidas objetivas del RoF y la pregunta única cerrada del P_{RoF}

	Prevalencia	Sb	Sp	VPP	VPN	% Acuerdo	Kappa ponderada	p
BBS	0.79	0.72	0.67	0.89	0.39	71.2	0.31	0.002*
TUG	0.81	0.69	0.56	0.87	0.29	66.3	0.18	0.052
TMT	0.70	0.73	0.58	0.80	0.48	68.6	0.29	0.006*

*Comparaciones significativas de la prueba de concordancia Kappa de Cohen. Significancia de $p < 0.05$. Los datos son expresados en valores decimales y porcentajes según corresponda al tratamiento de la variable. **Abreviaturas:** Sb: sensibilidad; Sp: especificidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; BBS: Berg Balance Scale; TUG: Timed-up and Go Test; TME: Tinetti Mobility Test.

La figura 29 exhibe la comparación entre sujetos con base en el acuerdo y desacuerdo entre RoF medido por BBS y P_{RoF}. Hubo respuestas de acuerdo entre ambas medidas en 61 (71%) sujetos. De los 25 (29%) sujetos en quienes hubo desacuerdo entre la P_{RoF} y el RoF, 19 (76%) fue por desacuerdo de tipo RoF sin P_{RoF}, y 6 (24%) por desacuerdo de tipo P_{RoF} sin RoF. De los 19 sujetos con desacuerdo de tipo RoF sin P_{RoF}, 8 (42%) pertenecían al subgrupo con PSP, 5 (26%) tenían EH y AMS respectivamente, y 1 (5%) con diagnóstico de EP. De los 6 sujetos con desacuerdo de tipo P_{RoF} sin RoF, la distribución por diagnóstico fue 2 (33%) con EH, 1 (17%) con PSP y 3 (50%) con EP.

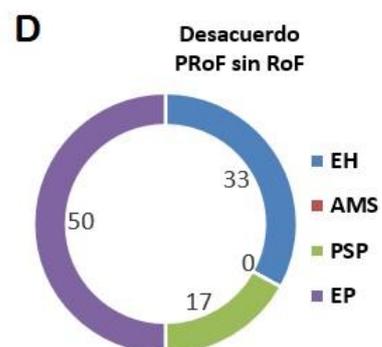
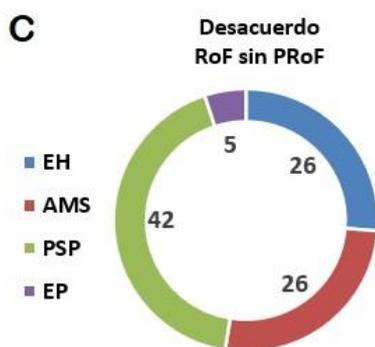
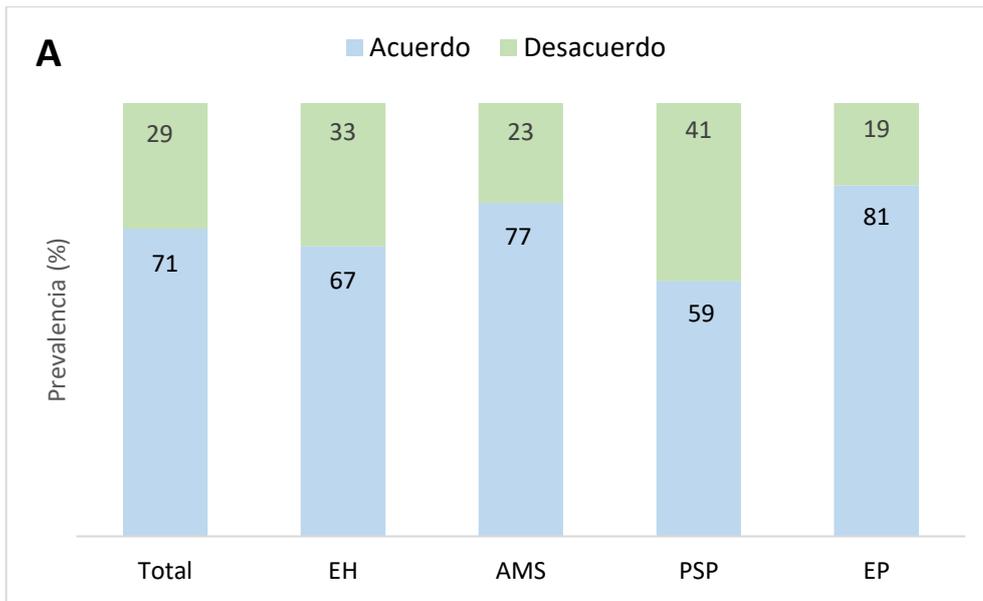


Figura 29. Distribución por grupos en base al acuerdo entre el RoF y la PRoF. La categoría “acuerdo” incluye: 1. RoF y PRoF o 2. Ni RoF ni PRoF; mientras que la categoría “desacuerdo” incluye: 1. RoF sin PRoF o 2. PRoF sin RoF. Abreviaturas: EH: Enfermedad de Huntington; AMS: Atrofia multisistémica; PSP: Parálisis Supranuclear Progresiva; EP: Enfermedad de Parkinson.

La figura 30 presenta las asociaciones significativas entre grupos con base en el acuerdo *versus* desacuerdo entre RoF y la PRoF. El grupo en desacuerdo tuvo peor rendimiento cognitivo en tareas ejecutivas con valores en FAB de 11 (10 – 15) *versus* 15 (11 – 17) ($p = 0.042$), puntuaciones en FVF de 6 (5 – 13) *versus* 10 (7 – 15) ($p = 0.032$), y ejecutivo-atencionales con peor rendimiento en SDMT con valores de 17 (8 – 23) *versus* 21 (15 – 28) ($p = 0.015$), menor VFC con menor RMSSD en ER [19.4 (12.1 – 32) *versus* 25.3 (17.8 – 40.2), $p=0.041$], menor valor en las bandas de alta frecuencia [HFnu: 4.9 (3.8 – 5.9) *versus* 5.9 (4.8 – 7.1), $p=0.030$] y mayor ratio LF/HF [2.8 (1.2 – 3.5) *versus* 1.1 (0.6 – 2.7), $p = 0.014$] respectivamente. La figura 31 presenta las comparaciones por subgrupos de desacuerdo entre el RoF y la PRoF. El subgrupo en desacuerdo de tipo RoF sin PRoF respecto del grupo en desacuerdo de tipo PRoF sin RoF tuvo peor desempeño en tareas de equilibrio estático en BBS [38 (26 – 46) *versus* 53 (51 – 55), $p < 0.001$], peor desempeño en la realización de tareas de marcha y equilibrio general en TMT [13 (12 – 21) *versus* 24 (22 – 25), $p = 0.004$], y peor rendimiento en tareas cognitivas del subdominio ejecutivo con puntajes más bajos en la FVF [6 (4 – 13) *versus* 11 (6 – 15), $p = 0.035$], menor rendimiento en las tareas de funciones frontales por FAB [11 (10 – 14) *versus* 16 (12 – 16), $p = 0.040$], con mayor demora en la tarea del TMT-B [301 (141 – 353) *versus* 110 (100 – 125), $p = 0.003$] y disfunción de la VFC con mayor intervalo mRR en ER [780.8 (729.1 – 947.6) *versus* 684.9 (603.5 – 699.4), $p = 0.002$] respectivamente.

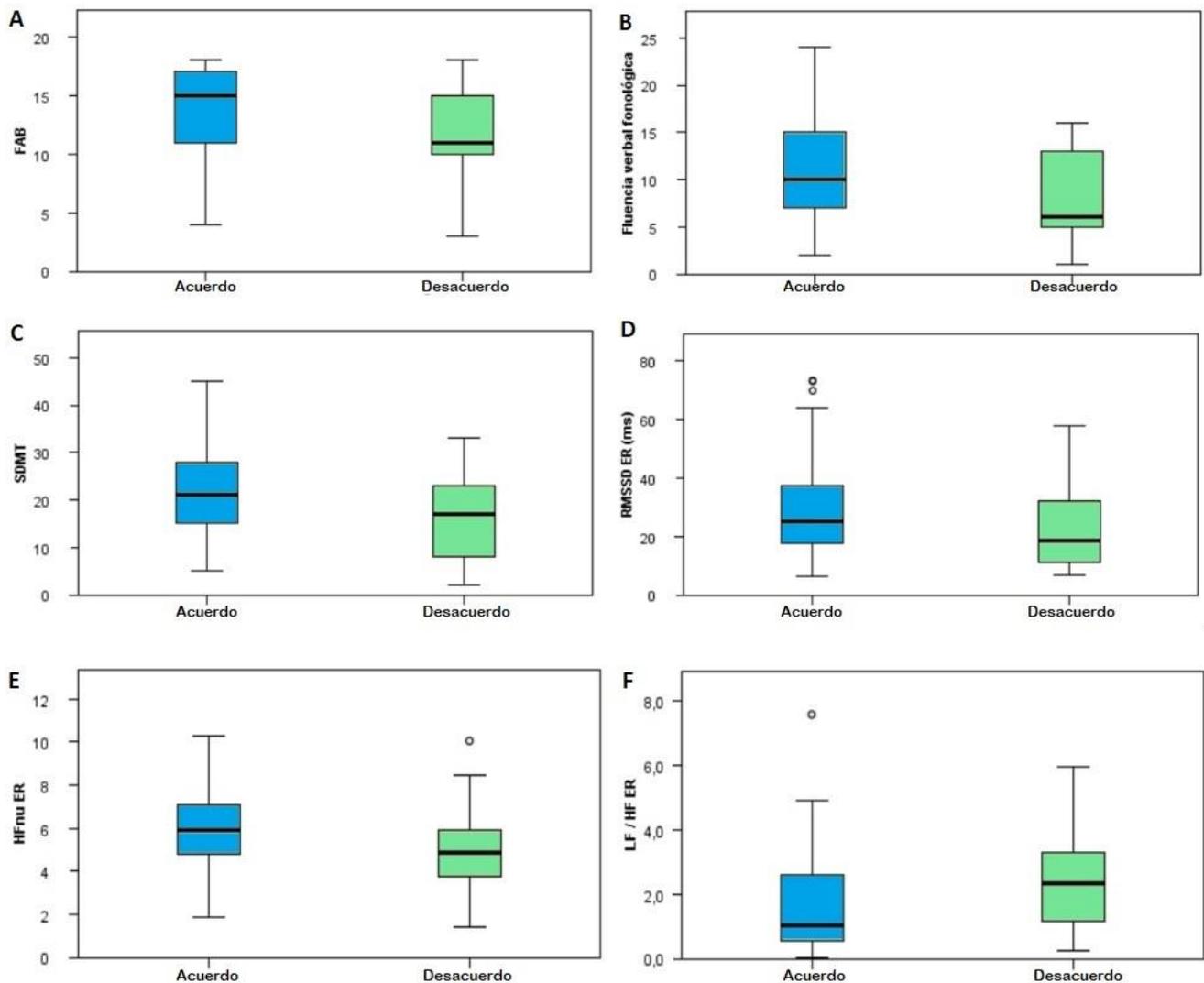


Figura 30. Asociaciones significativas entre las variables clínicas y autonómicas por grupos. Los grupos se categorizan con base en el acuerdo entre el RoF y la PRoF. **(A)** Frontal Assessment Battery (FAB); **(B)** Fluencia verbal fonológica (FVF); **(C)** Symbol Digit Modality Test (SDMT); **(D)** Valor cuadrático medio de las diferencias entre intervalos RR; (RMSSD) en ER; **(E)** Alta frecuencia unidad normalizada (HFnu) en ER; **(F)** Relación de baja frecuencia/alta frecuencia (LH/HF) en ER. **Abreviaturas:** ER: estado de reposo; EB: estado de bipedestación.

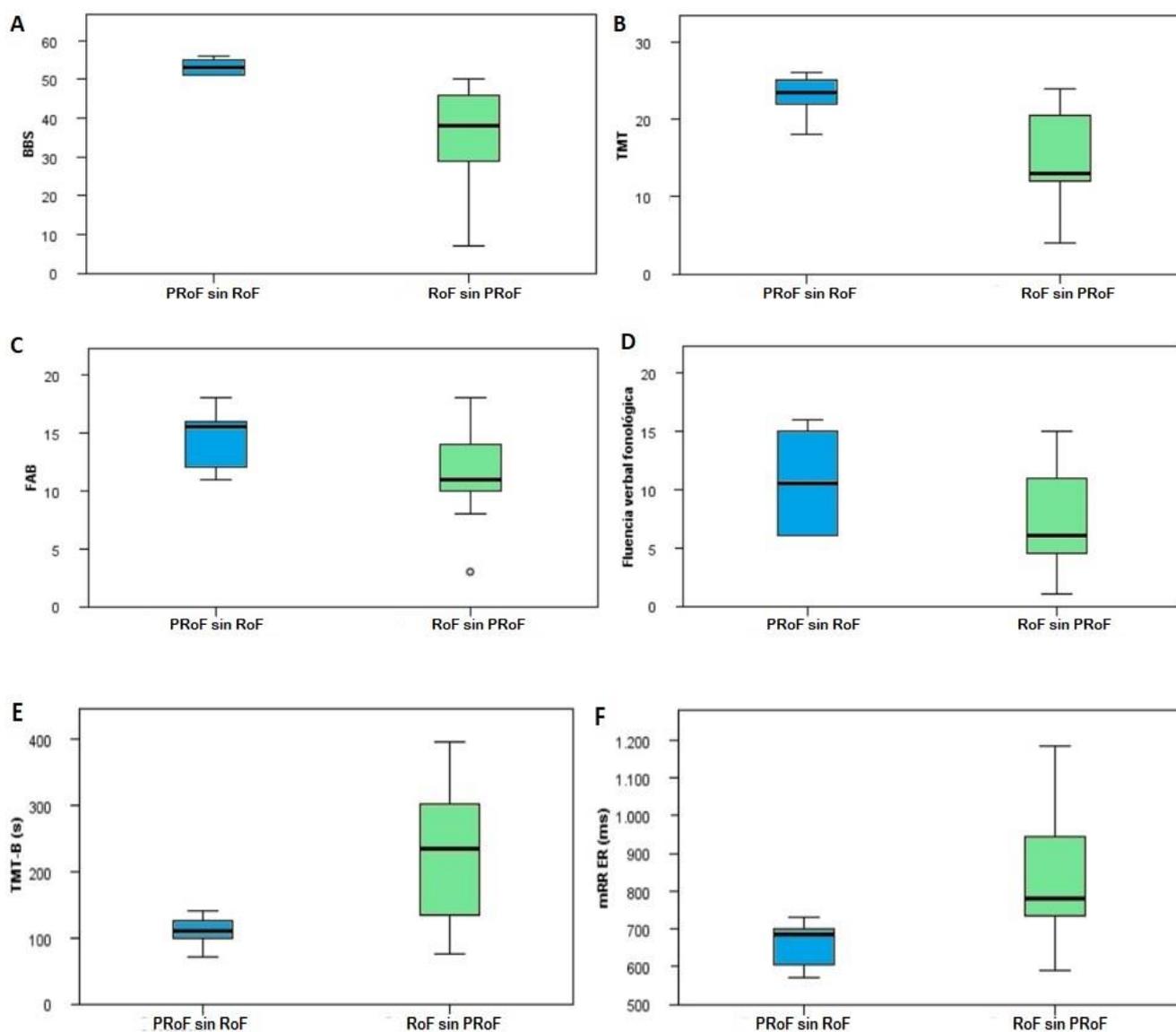


Figura 31. Asociaciones significativas entre las variables clínicas y autonómicas por subgrupos. Los subgrupos se categorizan con base en el desacuerdo entre PRoF y RoF. **(A)** Berg Balance Scale (BBS); **(B)** Tinetti Mobility Test (TMT); **(C)** Frontal Assessment Battery (FAB); **(D)** Fluencia verbal fonológica (FVF); **(E)** Trail Making Test Part B (TMT-B); **(F)** Media de la duración de los intervalos RR en estado de reposo (mRR ER). **Abreviaturas:** PRoF: percepción del riesgo de caídas; RoF: riesgo de caídas.

c. Caracterización clínica según la PRoF

La Tabla 12 presenta las comparaciones por grupos con base en la PRoF. Cincuenta y cinco (64%) sujetos percibieron que estaban en riesgo de caerse. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre grupos en términos de edad, sexo, años de educación, peso corporal, depresión, apatía, caídas por año ni por mes, cognición global ni por dominios

cognitivos. El grupo con PRoF mostró mayor tiempo de duración de los síntomas motores ($p = 0.040$), puntuaron más alto en la escala FES-I ($p = 0.003$) y fue más frecuente que tuvieran FoF ($p = 0.010$). La PRoF se asoció a mayor ansiedad ($p = 0.021$), peor rendimiento en las pruebas de equilibrio estático y estabilidad postural medido por BBS ($p = 0.009$), mayor demora en la ejecución de la prueba TUG ($p = 0.005$) y peor equilibrio dinámico y durante la marcha por TMT ($p = 0.042$). El grupo con PRoF mostró mayor impacto en la calidad de vida relacionada con la salud con menor puntaje en la PGS del cuestionario SF36 ($p = 0.040$) y mayor impacto en la funcionalidad para las AVD de Barthel ($p = 0.015$). Además, el grupo con PRoF presentó una disminución global de la VFC medido por SDNN en EB ($p = 0.043$), menor valor de la media entre intervalos RR en ER ($p = 0.044$), y menor ratio LF/HF en ER ($p = 0.048$) respecto del grupo que no percibió el riesgo de caerse. No hubo diferencias entre grupos en términos de presión arterial durante el reto ortostático ni entre grupos con HO ni HOn.

Tabla 12. Asociación entre variables clínicas y autonómicas y la PRoF

	No PRoF (n = 31)	PRoF (n = 55)	Estadístico	p
Edad (años)	65 (53 – 71)	67 (61 – 74)	1043.0	0.086
Sexo F:M	12:19	27:28	0.862	0.353
Duración (años)	3 (2 – 5)	5 (3 – 9)	1079.5	0.040*
Educación (años)	12 (12 – 17)	12 (12 – 15)	727.5	0.236
Peso (kg)	72.8 (64.7 – 83)	76 (62 – 85)	926.0	0.508
Perfil cognitivo-conductual				
MoCA	22 (19 – 26)	25 (21 – 27)	1055.5	0.067
FAB	13 (10 – 16)	15 (11 – 17)	975.5	0.266
FVF	8 (5 – 13)	10 (7 – 15)	1039.0	0.093
TMT-B (s)	185 (120.3 – 287)	153 (108 – 275)	713.0	0.209
SWCT	-3.7 (-6.9 – 3.7)	-1.7 (-6.8 – 1.2)	887.5	0.763
BDI-II	11 (8 – 18)	15 (10 – 22)	1067.5	0.053
BAI	7 (4 – 11)	11 (6 – 21)	1109.0	0.021*
SAS	15 (6 – 24)	16 (10 – 23)	901.0	0.662
RoF				
FES-I	21 (17 – 35)	31 (22 – 46)	1178.5	0.003*

BBS	48 (35 – 52)	40 (26 – 48)	562.0	0.009*
TUG (s)	15.6 (12.8 – 24.1)	26 (17.7 – 41.3)	1161.5	0.005*
TMT	21 (13 – 24)	15 (10 – 21)	627.5	0.042*
Caídas				
Caídas / año	3 (2 – 12)	5 (2 – 24)	932.5	0.470
Tasa caída / mes	0.25 (0.17 – 1)	0.42 (0.17 – 2)	939.5	0.431
Calidad de vida				
Barthel	85 (65 – 100)	75 (55 – 85)	584.0	0.015*
PGS	50 (40 – 65)	40 (30 – 55)	625.5	0.040*
HO				
HO (si: no)	8:23	20:35	1.01	0.316
HOn (si: no)	3:27	14:40	3.03	0.082
Perfil autonómico ER				
mHR (lpm)	77.2 (66.7 – 87.3)	77.6 (67.4 – 86.6)	863.0	0.925
mRR (ms)	780.8 (713.8 – 947.6)	773.1 (678.2 – 873.9)	694.0	0.044*
SDNN (ms)	27.3 (19.5 – 57.7)	28.9 (20.5 – 44.3)	885.0	0.770
RMSSD (ms)	23.3 (12.1 – 39.3)	24.6 (16.7 – 34.9)	883.0	0.784
LF (ms ²)	5.1 (3.7 – 6.5)	5.1 (4 – 6.1)	832.0	0.854
HF (ms ²)	4.3 (3.4 – 5.7)	4.8 (3.7 – 5.7)	927.0	0.503
HFnu	5.2 (4.2 – 6.6)	5.9 (4.7 – 6.7)	959.0	0.338
LH / HF	1.7 (1.1 – 3.3)	1.1 (0.5 – 3.2)	706.0	0.048*
DFA α 1	1 (0.9 – 1.2)	0.9 (0.8 – 1.3)	831.0	0.847
SampEn	1.3 (1.1 – 1.6)	1.3 (0.9 – 1.5)	803.0	0.656
PAS (mmHg)	120 (110 – 125)	115 (110 – 130)	789.5	0.567
PAD (mmHg)	80 (70 – 80)	75 (60 – 80)	777.0	0.464
PAM (mmHg)	90 (83.3 – 96.7)	90 (76.7 – 96.7)	745.0	0.333
Perfil autonómico EB				
mHR (lpm)	84.3 (71.5 – 93.2)	81.2 (71.9 – 91.9)	801.0	0.643
mRR (ms)	751.5 (657.5 – 910.9)	719.7 (643.9 – 801.4)	749.5	0.354
SDNN (ms)	35 (18.2 – 56.5)	27.3 (18.1 – 42.1)	714.0	0.043*
RMSSD (ms)	29.4 (15.7 – 55.7)	23.5 (14.1 – 36.6)	745.0	0.334
LF (ms ²)	5.11 (4.1 – 6.3)	4.8 (2.9 – 6.3)	792.5	0.589
HF (ms ²)	4.9 (3.2 – 6.2)	4.3 (3.5 – 3.6)	814.0	0.729
HFnu	5.8 (3.8 – 7.4)	5.6 (4.5 – 6.6)	837.0	0.889
LF / HF	1.3 (0.9 – 2.9)	1.2 (0.7 – 2.3)	796.0	0.611
DFA α 1	0.9 (0.7 – 1.3)	0.9 (0.6 – 1.2)	820.5	0.773

SampEn	1.3 (0.9 – 1.6)	1.4 (0.9 – 1.6)	896.5	0.692
PAS (mmHg)	120 (110 – 130)	120 (100 – 130)	760.5	0.422
PAD (mmHg)	75 (65 – 80)	80 (60 – 80)	880.5	0.797
PAM (mmHg)	90 (83.3 – 96.7)	90 (76.7 – 96.7)	745.0	0.333

*Comparaciones significativas de la prueba de U de Mann Whitney (Z) o Chi-cuadrado (X^2). Significancia de $p < 0.05$. Los datos son expresados en valores de mediana y rango o frecuencia (% columna) según corresponda al tratamiento de la variable. Las asociaciones que superaron la corrección por comparaciones múltiples de FDR se marcan en negrita. **Abreviaturas:** FES-I: International Falls Efficacy Scale; FAB: Frontal Assessment Battery; FVF: fluencia verbal fonológica; TMT-B: Trail Making test part B; SWCT: Stroop Word Color Test; SDMT: Symbol Digit Modality Test; BDI-II: Beck Depression Inventory; BAI: Beck Anxiety Inventory; SAS: Starkstein's Apathy Scale; RoF: Riesgo de caídas; BBS: Berg Balance Scale; TUG: Timed-up and Go test; TMT: Tinetti Mobility Test; PRoF: Percepción del riesgo de caídas; HO: hipotensión ortostática; HOn: hipotensión ortostática neurogénica;; PGS: percepción general de salud; VFC: variabilidad de la frecuencia cardíaca; mHR: media de la duración de los intervalos RR; mRR: media de los intervalos RR; SDNN: Desvío estándar de los intervalos RR; RMSSD: valor cuadrático medio de las diferencias entre intervalos RR; LH/HF: Relación de baja frecuencia/alta frecuencia; DFA $\alpha 1$: Coeficiente de correlación fractal de corto plazo; SampEn: Indicador de entropía muestral; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; PAM: presión arterial media; ER: estado de reposo; EB: estado de bipedestación; lpm: latidos por minuto.

c.1) PRoF en la EH

Nueve (43%) sujetos sintieron que se encontraban en riesgo de caerse. La figura 32 exhibe las asociaciones significativas entre variables clínicas según la PRoF. Hubo diferencias significativas entre grupos. Los sujetos que percibieron que estaban en riesgo de caerse tuvieron un mayor tiempo de duración de lo síntoma motores ($p = 0.041$), menor capacidad funcional por UHDRS.TFC ($p = 0.034$), mayor puntaje en la escala FES-I ($p = 0.009$), más síntomas de ansiedad ($p < 0.001$), peor desempeño en la tareas de equilibrio estático ($p = 0.049$), se cayeron menos en el último año ($p = 0.034$), percibieron tener menor salud general ($p = 0.023$) y menor VFC medido por RMSSD en ER ($p = 0.012$) respecto del grupo que no percibió que estaba en riesgo de caerse.

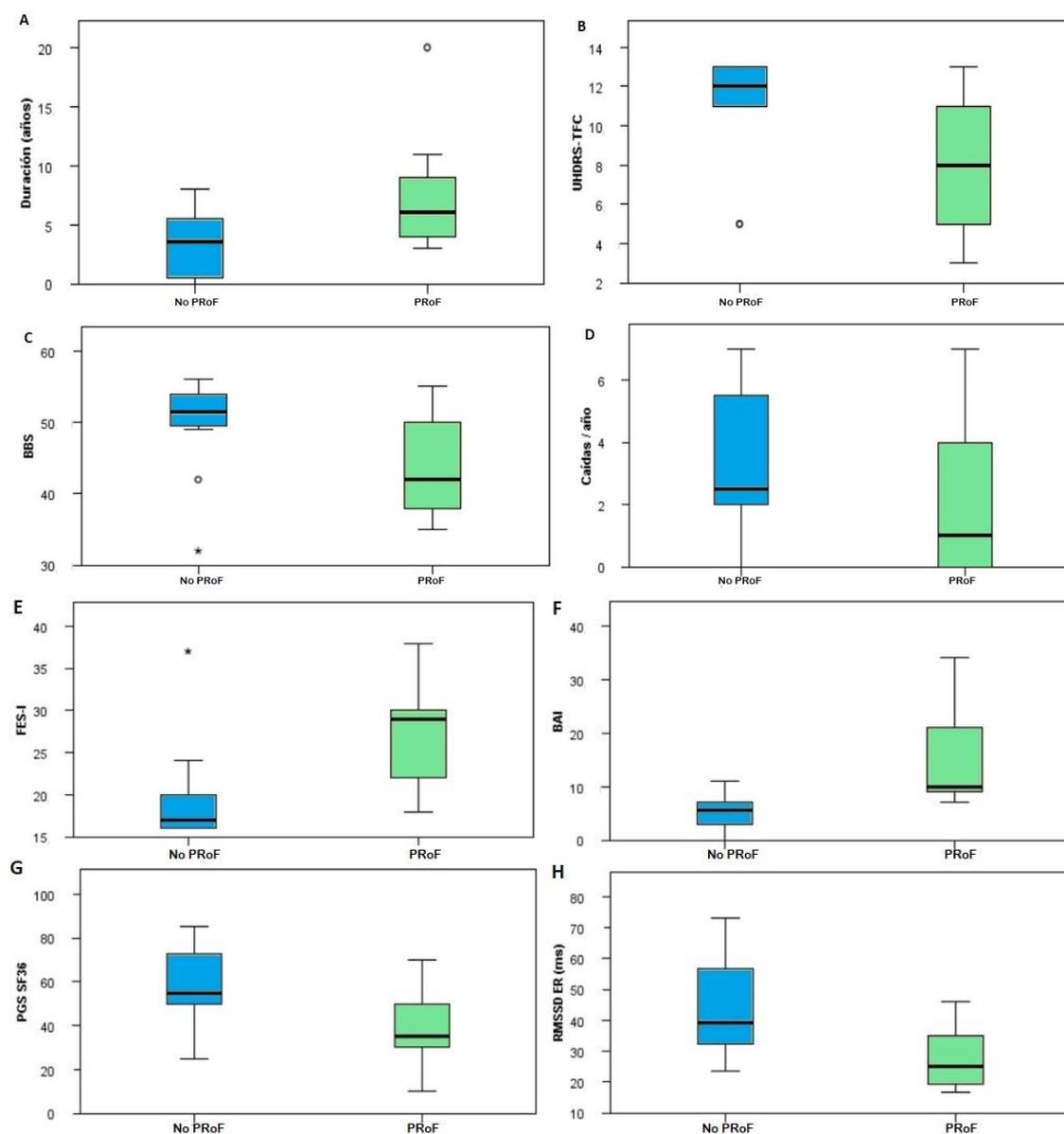


Figura 32. Asociaciones significativas entre variables clínicas y autonómicas y la PRoF en la EH. (A) Duración de los síntomas motores; **(B)** Capacidad funcional total de la Escala Unificada de la EH (UHDRS-TFC); **(C)** Berg Balance Scale (BBS); **(D)** Número de caídas por año; **(E)** puntaje de la Falls Efficacy Scale (FES-I); **(F)** Beck Anxiety Inventory (BAI); **(G)** Percepción general de salud del cuestionario SF-36 (PGS-SF-36); **(H)** Valor cuadrático medio de las diferencias entre intervalos RR en estado de reposo (RMSSD ER); . Abreviaturas: PRoF: percepción de riesgo de caídas.

c.2) PRoF en la AMS

La tabla 13 presenta las características demográficas y clínicas por grupos con base en la PRoF. Diecisiete (77%) sujetos sintieron que estaban en riesgo de caerse. No se observaron diferencias significativas entre variables clínicas según la PRoF. Hubo diferencias significativas

entre los grupos con menor VFC medida por SDNN ($p = 0.025$) y RMSSD en ER ($p = 0.015$) en el grupo que no percibió que se encontraba en riesgo de caerse respecto del grupo que si lo percibió.

Tabla 13. Características demográficas y clínicas por grupos, según la presencia de la PRoF, en la AMS

	No PRoF (n = 5)	PRoF (n = 17)	Estadístico	p
Edad (años)	71 (55 – 73)	65 (58 – 72)	37.5	0.704
Sexo F:M	1:4	7:10	0.75	0.387
Duración (años)	4 (2 – 4)	4 (2 – 5)	46.0	0.720
Educación (años)	12 (12 – 15)	12 (12 – 15)	39.0	0.820
Peso (kg)	72.8 (67.5 – 74)	78 (70 – 86.5)	55.0	0.359
LED (mg)	1000 (250 – 1000)	850 (200 – 1000)	35.0	0.595
UMSARS I	21 (18 – 23)	22 (18 – 27)	52.5	0.446
UMSARS II	25 (24 – 26)	25 (22 – 30)	47.0	0.762
UMSARS total	46 (40 – 48)	47 (41 – 59)	54.5	0.359
Subtipo clínico				
AMS-C	2 (40)	7 (41)	0.32	0.853
AMS-P	3 (60)	10 (59)		
FES-I	34 (27 – 37)	51 (45 – 54)	66.5	0.058
Perfil cognitivo-conductual				
MoCA	26 (26 – 29)	26 (25 – 27)	34.0	0.547
FAB	14 (11 – 17)	16 (15 – 17)	61.0	0.543
FVF	13 (8 – 14)	11 (9 – 15)	45.5	0.840
TMT-B (s)	111 (106 – 141)	148 (111 – 217)	50.5	0.713
SWCT	-3.9 (-4.6 – -1.7)	-2.1 (-7.2 – 1.1)	47.0	0.762
SDMT	23 (21 – 26)	20 (19 – 32)	37.0	0.704
BDI-II	16 (10 – 18)	18 (10 – 23)	46.5	0.462
BAI	8 (7 – 13)	16 (7 – 31)	55.0	0.359
SAS	15 (13 – 19)	17(12 – 20)	44.0	0.940
RoF				
BBS	35 (26 – 35)	26 (19 – 32)	22.5	0.110
TUG	30.8 (27.6 – 34.4)	32 (23.4 – 44.5)	43.0	0.996
TMT	13 (12 – 13)	11 (7 – 13)	31.0	0.401
Caídas				

Total/año	5 (2 – 10)	6 (5 – 15)	55.0	0.357
Tasa/mes	0.42 (0.17 – 0.83)	0.5 (0.42 – 1.3)	56.0	0.425
Recurrentes (≥ 2)	5 (100)	16 (94)	0.31	0.579
Calidad de vida				
Barthel	65 (65 – 80)	50 (40 – 65)	18.0	0.102
PGS	40 (35 – 40)	25 (20 – 50)	35.5	0.595
HO				
HO (si: no)	2 (40)	12 (71)	1.56	0.211
HOn (si: no)	1 (20)	9 (53)	1.01	0.314
OHDSA	6 (2 – 10)	17 (3 – 33)	62.0	0.140
OHSA	2 (0 – 15)	10 (0 – 24)	53.5	0.401
Perfil autonómico ER				
mHR (lpm)	82.3 (55.1 – 85.1)	77.5 (71 – 86.6)	47.0	0.762
mRR (ms)	765.4 (729.1 – 1088.4)	773.9 (692.6 – 844.3)	37.0	0.704
SDNN (ms)	11 (10.5 – 19.5)	24.2 (17.1 – 26.9)	71.0	0.025*
RMSSD (ms)	8 (8 – 10.3)	20 (11.8 – 34.9)	73.0	0.015*
LF (ms ²)	3.2 (2.8 – 3.7)	4.3 (3.1 – 5.2)	51.0	0.543
HF (ms ²)	2.7 (2.6 – 3.2)	4.4 (2.7 – 5.5)	62.0	0.140
HFnu	3.6 (3.5 – 3.8)	5.6 (3.7 – 6.5)	65.0	0.085
LH / HF	1.7 (1.3 – 5.9)	0.7 (0.4 – 2.6)	19.0	0.071
DFA $\alpha 1$	1.1 (0.9 – 1.1)	0.8 (0.6 – 1.1)	18.0	0.058
SampEn	1.5 (1.1 – 1.6)	1.3 (0.8 – 1.7)	43.0	0.986
PAS (mmHg)	120 (110 – 125)	111 (100 – 140)	45.0	0.880
PAD (mmHg)	70 (60 – 80)	80 (60 – 90)	52.5	0.446
PAM (mmHg)	93.3 (76.7 – 95)	90.3 (76.7 – 113.3)	42.5	0.976
Perfil autonómico EB				
mHR (lpm)	82.6 (59.3 – 90.7)	81.5 (75.1 – 93.2)	50.0	0.595
mRR (ms)	726.9 (661.4 – 1013)	736.4 (643.9 – 799.4)	35.0	0.565
SDNN (ms)	17.6 (17.2 – 26.6)	19.3 (11.3 – 27.7)	36.0	0.762
RMSSD (ms)	15.8 (7.1 – 17.4)	19.8 (9.4 – 26.3)	50.0	0.595
LF (ms ²)	4.1 (3.6 – 4.2)	3.6 (2.5 – 4.5)	37.0	0.704
HF (ms ²)	2.5 (2.2 – 4.1)	3.5 (2.7 – 4.8)	50.0	0.575
HFnu	3.1 (2.9 – 5.1)	4.7 (3.8 – 5.9)	52.0	0.493
LF / HF	2.5 (1.5 – 3.9)	0.9 (0.7 – 1.8)	18.0	0.072
DFA $\alpha 1$	1.3 (1.1 – 1.3)	0.8 (0.6 – 1.1)	24.0	0.164
SampEn	0.9 (0.9 – 1.1)	1.3 (1.2 – 1.5)	67.0	0.056

PAS (mmHg)	105 (100 – 120)	100 (75 – 120)	31.0	0.401
PAD (mmHg)	60 (60 – 65)	70 (50 – 80)	44.0	0.940
PAM (mmHg)	73.3 (73.3 – 78.3)	80 (56.7 – 96.7)	42.0	0.905

*Comparaciones significativas de la prueba de U de Mann Whitney (Z) o Chi-cuadrado (X^2). Significancia de $p < 0.05$. Los datos son expresados en valores de mediana y rango o frecuencia (% columna) según corresponda al tratamiento de la variable. Las asociaciones que superaron la corrección por comparaciones múltiples de FDR se marcan en negrita. Abreviaturas: LED: levodopa equivalent dose; UMSARS: Unified Multiple System Atrophy Rating Scale; AMS-C: Atrofia multisistémica de tipo cerebelosa; AMS-P: Atrofia multisistémica de tipo parkinsoniana; OHSA; Orthostatic Hypotension Scale Assessment; OHDSA: Orthostatic Hypotension Daily Scale Assessment FES-I: International Falls Efficacy Scale; FAB: Frontal Assessment Battery; FVF: fluencia verbal fonológica; TMT-B: Trail Making test part B; SWCT: Stroop Word Color Test; SDMT: Symbol Digit Modality Test; BDI-II: Beck Depression Inventory; BAI: Beck Anxiety Inventory; SAS: Starkstein's Apathy Scale; RoF: Risk of falling; BBS: Berg Balance Scale; TUG: Timed-up and Go test; TMT: Tinetti Mobility Test; PRoF: Risk of falling Perception; HO: hipotensión ortostática; HOn: hipotensión ortostática neurogénica;; PGS: percepción general de salud; VFC: variabilidad de la frecuencia cardíaca; mHR: media de la duración de los intervalos RR; mRR: media de los intervalos RR; SDNN: Desvío estándar de los intervalos RR; RMSSD: valor cuadrático medio de las diferencias entre intervalos RR; LH/HF: Relación de baja frecuencia/alta frecuencia; DFA $\alpha 1$: Coeficiente de correlación fractal de corto plazo; SampEn: Indicador de entropía muestral; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; PAM: presión arterial media; ER: estado de reposo; EB: estado de bipedestación; lpm: latidos por minuto.

c.3) PRoF en la PSP

Trece (59%) sujetos sintieron que se encontraban en riesgo de caerse. La figura 33 exhibe las asociaciones significativas entre variables clínicas según la PRoF. Hubo diferencias significativas entre grupos. Los sujetos que percibieron que estaban en riesgo de caerse tuvieron un mejor rendimiento en la cognición global ($p = 0.021$), mayor velocidad en la ejecución de la prueba TMT-B ($p = 0.030$), mayor velocidad de procesamiento y atención ($p = 0.011$) y mejor desempeño con menor tiempo para completar el TUG ($p = 0.017$) respecto del grupo que no percibió que se encontraba en riesgo de caerse. No hubo diferencias significativas entre grupos en el resto de las variables clínicas ni autonómicas.

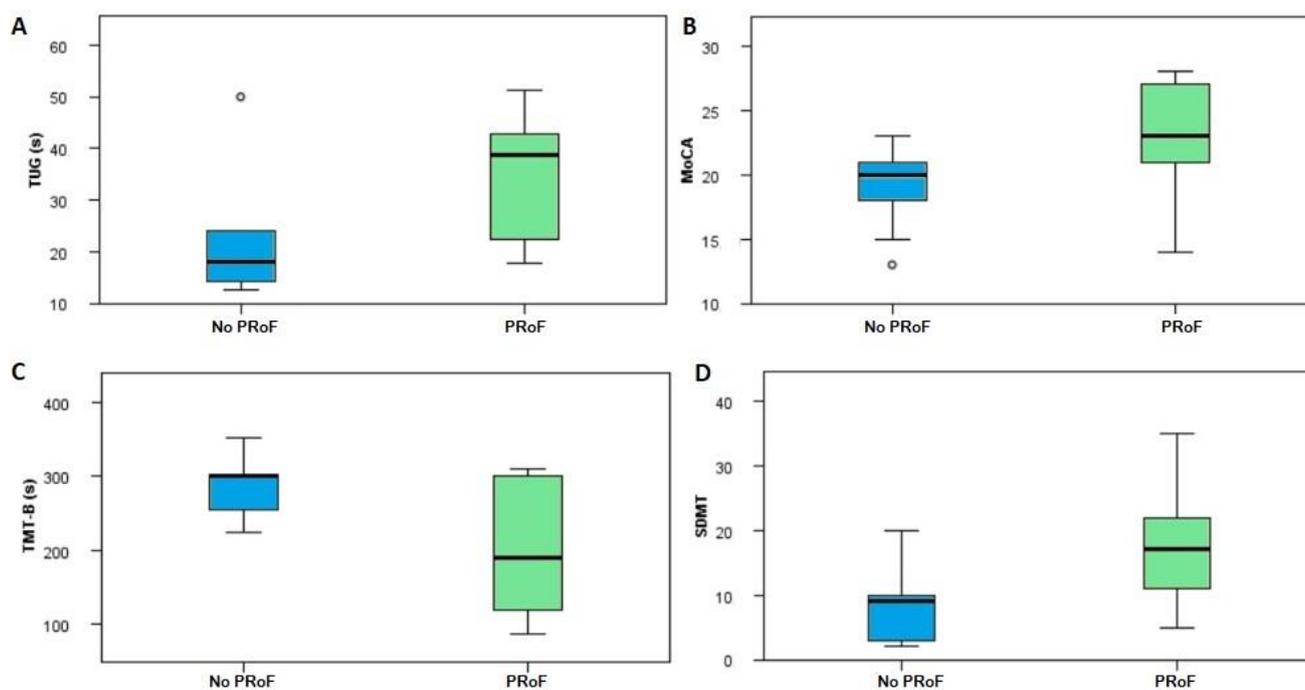


Figura 33. Asociaciones significativas entre variables clínicas y la PRoF en la PSP. Significancia de $p < 0.05$. **(A)** Timed-up and Go Test (TUG); **(B)** Montreal Cognitive Assessment (MoCA); **(C)** Trail Making Test Part B (TMT-B); **(D)** Symbol Digit Modality Test (SDMT). **Abreviaturas:** PRoF: percepción del riesgo de caídas.

c.4) PRoF en la EP

Dieciséis (76%) sujetos percibieron que se encontraban en riesgo de caerse. La figura 34 exhibe las asociaciones significativas entre variables clínicas según la PRoF. Hubo diferencias significativas entre grupos. Los sujetos que percibieron que estaban en riesgo de caerse tuvieron mayor edad ($p = 0.011$), menor velocidad de procesamiento de la información y menor nivel de atención ($p = 0.047$), menor velocidad de procesamiento y atención ($p = 0.011$), menor desempeño en las tareas de equilibrio estático ($p = 0.019$) y peor desempeño en las tareas de marcha y equilibrio general ($p = 0.040$) respecto del grupo que no percibió que se encontraba en riesgo de caerse. No hubo diferencias significativas entre grupos en el resto de las variables clínicas ni autonómicas.

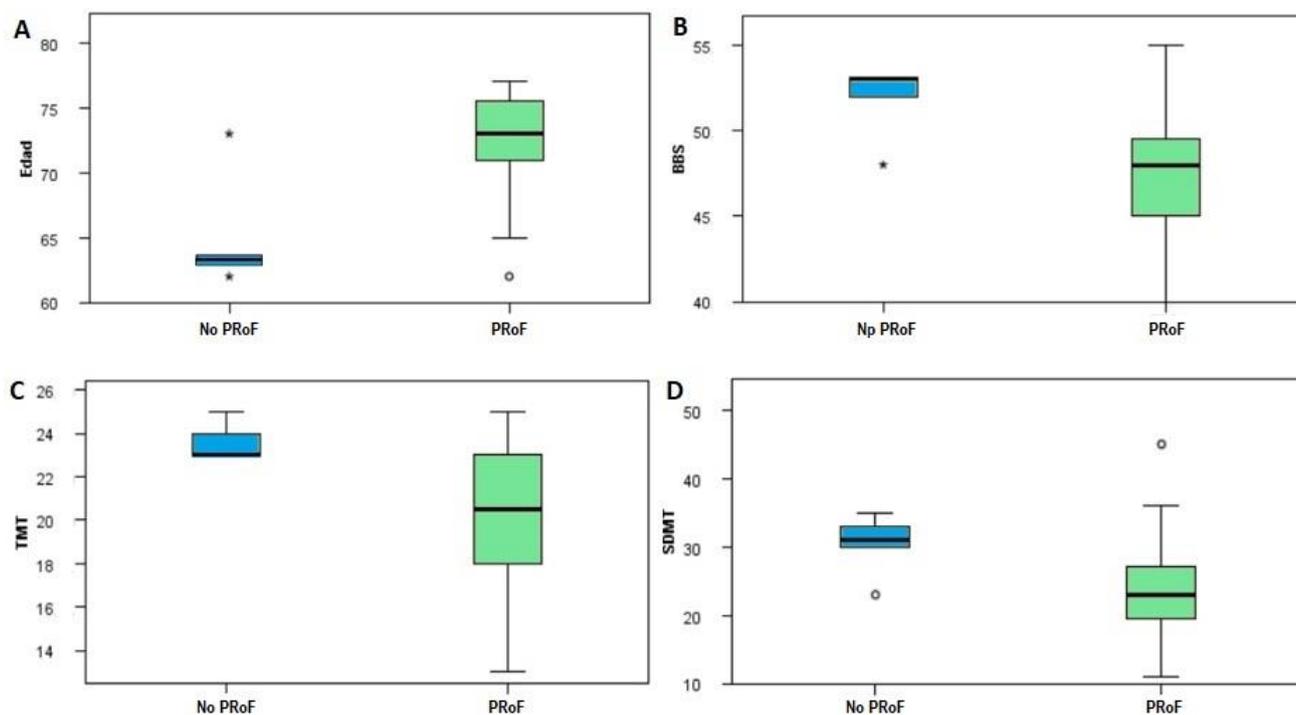


Figura 34. Asociaciones significativas entre variables clínicas y la PRoF en la EP. Significancia de $p < 0.05$. **(A)** Edad en años; **(B)** Berg Balance Scale (BBS); **(C)** Tinetti Mobility Test (TMT); **(D)** Symbol Digit Modality Test (SDMT). **Abreviaturas:** PRoF: percepción del riesgo de caídas.

d. Asociación entre el FoF y la PRoF

Se observó una asociación significativa en los sujetos con FoF que se autoperciben en RoF respecto de quienes no lo hacen [67% versus 39%, $X^2(1,86) = 6.59$, $p = 0.010$] y en el subgrupo con diagnóstico de EH, [67% versus 8%, $X^2(1, 21) = 7.88$, $p = 0.005$]. No se observaron diferencias significativas entre los sujetos entre grupos con FoF con y sin PRoF en los subgrupos con diagnóstico AMS [82% versus 60%, $X^2(1, 22) = 1.09$, $p = 0.294$], PSP [69% versus 67%, $X^2(1, 22) = 0.02$, $p = 0.899$] ni EP (50% versus 40%, $X^2(1, 21) = 0.16$, $p = 0.696$).

4.1.6. Análisis multivariado

El análisis de regresión multivariado se realizó por separado para la identificación de predictores clínicos y autonómicos del FoF según FES-I y la PRoF como variables dependientes.

El análisis de regresión multivariado se realizó por separado para la identificación de predictores clínicos y autonómicos de nivel de FoF (puntuación de FES-I), presencia de FoF, y PРоF como variables dependientes.

a. Predictores clínicos de la puntuación de la FES-I

La Tabla 14 exhibe el resumen de los resultados del análisis multivariado de regresión lineal. La puntuación de FES-I fue analizada como variable dependiente. El coeficiente β representa el grado de cambio en cada variable por cada punto de incremento del FES-I luego del ajuste por cofactores demográficos, se probaron varios modelos de predicción de los puntajes de FES-I, para el primero (M1) se modelaron la edad, sexo, duración de los síntomas motores, diagnóstico, peso corporal y educación en años como variables independientes. El modelo explicó el 28% de la varianza de FES-I. El factor predictivo más fuerte para un cambio en los puntajes de FES-I fue la edad ($\beta = 0.292$, IC% 0.044–0.657, $p=0.025$). Un segundo modelo (M2) incluyó variables independientes del dominio motor que explican el 69% de la varianza en FES-I, las caídas por mes, caídas por año, y TMT, TUG y BBS como variables independientes. El factor predictivo más fuerte para un cambio en los puntajes de FES-I fue el desempeño durante las tareas del equilibrio estático medido por BBS ($\beta = -0.879$). Se muestran más detalles en la tabla 14. Para el tercer modelo (M3), se incluyeron los puntajes de MoCA, FAB, FVF, TMT-B, SDMT y SWCT como variables independientes. El modelo explica el 30% de la varianza en FES-I. EL factor de predicción significativo para un cambio en los puntajes de FES-I fue el rendimiento en SDMT ($\beta = -0.465$, IC 95% 0.04 – 0.92, $p = 0.044$). El modelo 4 (M4) incluyó como variables independientes los puntajes de BAI, BDI y SAS. EL modelo explica el 65% de la varianza en FES-I. Luego del ajuste por años de educación el factor predictivo más fuerte para un cambio en los puntajes de FES-I fue la presencia de síntomas de ansiedad medidos por BAI ($\beta = 0.560$). Se muestran más detalles en la tabla 14. Se probó un quinto modelo (M5) el cual incluyó variables independientes del dominio calidad de vida relacionada con la salud que explican el 69% de la

varianza en FES-I. Las variables independientes incluidas en el modelo fueron: Barthel, y el ítem 8 sobre la percepción general de salud de SF-36. Luego del ajuste por duración de los síntomas motores y caídas, el análisis multivariado reveló a ambos indicadores como predictores significativos (Barthel [$\beta = -0.372$] y PGS [$\beta = -0.131$]). Finalmente, se probaron dos modelos (M6 y M7) que incluyeron como predictores las variables de función autonómica que explican el 35% y 38% de la varianza en FES-I, respectivamente. Se analizó un modelo por cada estado: modelo 5 para ER y modelo 6 para EB. Los predictores incluidos en cada modelo fueron: mRR, SDNN, RMSSD, VLF, LF, HF, HFnu, LF/HF, DFA α_1 , SampEn. Luego del ajuste por edad y sexo, no se identificaron variables predictoras significativas de FES-I en ninguno de los casos.

Tabla 14. Resumen de modelos de regresión lineal para los puntajes de FES-I

	R ²	ANOVA		Predictores significativos	Coeficiente β	p	IC 95%
		F	p				
M1	0.283	1.14	0.042*	Edad	0.35 (0.15)	0.025*	0.04 – 0.66
M2	0.685	7.46	<0.001*	BBS	-0.88 (0.23)	<0.001*	-1.34 – -0.43
M3	0.304	1.34	0.045*	SDMT	-0.47 (0.26)	0.044*	-0.92 – -0.02
M4	0.653	4.11	<0.001*	BAI	0.56 (0.18)	<0.001*	0.42 – 1.17
M5	0.691	37.86	<0.001*	Barthel	-0.37 (0.06)	0.048*	-0.49 – -0.26
				PGS	-0.13 (0.07)	<0.001*	-0.25 – -0.01
M6	0.346	0.731	0.727	-	-	-	-
M7	0.375	0.879	0.578	-	-	-	-

*Predictores significativos. Significancia de $p < 0.05$. **Abreviaturas:** M: modelo; IC: intervalo de confianza; BBS: Berg Balance Scale; SDMT: Symbol Digit Modality Test; BAI: Beck Anxiety Inventory; PGS: percepción general de salud.

b. Predictores clínicos del FoF

La Tabla 15 exhibe el resumen de los resultados del análisis de regresión logística multivariado para identificar predictores clínicos del FoF. Se probaron diversos modelos de predicción. Para el primero (M1), se modelaron la edad, sexo, duración de los síntomas motores,

diagnóstico, peso corporal y educación en años como variables independientes. No se identificaron predictores del FoF ni en el modelo crudo ($p = 0.588$) ni después del ajuste por tasa de caídas ($p = 0.336$). Un segundo modelo (M2) incluyó variables independientes del componente motor del riesgo de caídas (PRoF, caídas/año, caídas/mes, BBS, TUG y TMT). En el modelo crudo BBS y la tasa de caídas/mes predijeron significativamente tener FoF ($p = 0.001$). Después de ajustar por edad y sexo, se mantuvo la significancia mencionada anteriormente ($p < 0.001$). Un mayor riesgo de tener FoF fue predicho significativamente por un menor desempeño durante las tareas de equilibrio estático medido por BBS (OR = 0.85, 95% IC 0.65 – 0.98, $p = 0.012$) y tener mayor tasa de caídas/mes duplicó el riesgo de tener FoF (OR = 2.53, 95% IC 1.24 – 5.19, $p = 0.011$). El tercer modelo (M3) incluyó variables independientes del dominio cognitivo (MoCA, FVF, FAB, TMT-B, SDMT y SWCT). En el modelo crudo SDMT predijo significativamente tener FoF ($p = 0.047$), significancia que se mantuvo después de ajustar el modelo por años de educación ($p = 0.034$). Un mayor riesgo de tener FoF fue predicho significativamente por un menor rendimiento en la tarea ejecutivo-atencional del SDMT (OR = 0.91, 95% IC 0.83 – 0.98, $p = 0.025$). El modelo 4 (M4) incluyó variables independientes del dominio conductual (BDI-II, BAI, SAS). En el modelo crudo, BAI predijo significativamente tener FoF ($p = 0.002$). Después de ajustar por edad y duración de los síntomas motores, se mantuvo la significancia del modelo ($p = 0.001$). Un mayor riesgo de tener FoF fue predicho significativamente por un mayor nivel de ansiedad (OR = 1.12, 95% IC 1.03 – 1.21, $p = 0.010$). Los modelos 5 y 6 (M5 y M6) incluyeron como variables independientes aquellas de los tres dominios de la VFC (tiempo, frecuencia y no lineales) en ER (M5) y EB (M6). No se identificaron predictores del FoF ni en los modelos no ajustados ($p = 0.224$, $p = 0.330$, respectivamente) ni después del ajuste por edad y sexo ($p = 0.058$, $p = 0.119$, respectivamente). Finalmente, el séptimo modelo (M7) incluyó variables independientes de calidad de vida relacionada con la salud (Barthel, SF-36 PGS). En el modelo crudo el índice de Barthel predijo significativamente tener FoF ($p < 0.001$), la significancia se mantuvo después de ajustar el modelo por edad y sexo ($p = 0.005$) y la PGS probó también ser

predicor del FoF. Un mayor riesgo de tener FoF fue predicho significativamente por un menor puntaje en el índice de funcionalidad en las AVD de Barthel (OR = 1.06, 95% IC 1.00 – 1.12, $p = 0.038$) y un menor puntaje en la percepción general de salud (OR = 1.03, 95% IC 1.00 – 1.11, $p = 0.036$).

c. Predictores clínicos de la PRoF

La tabla 16 exhibe el resumen de los resultados del análisis de regresión logística multivariado para identificar predictores clínicos de la PRoF. Se probaron varios modelos de predicción. EL primero (M1) modeló como variables independientes factores clínico-demográficos (edad, sexo, duración de los síntomas motores, diagnóstico, peso corporal y educación en años). En el modelo crudo la duración de los síntomas motores predijo significativamente la PRoF (0.032). La significancia del modelo persistió después del ajuste por tasa de caídas ($p = 0.001$). Una menor duración de los síntomas motores incrementa la probabilidad de percibir el riesgo de caídas (OR = 0.77, IC 95% 0.75 – 0.91, $p = 0.039$). El segundo modelo (M2), incluyó variables independientes del componente motor del riesgo de caídas (FES-I, caídas/año, caídas/mes, BBS, TUG, TMT). En el modelo crudo ($p = 0.006$) probó ser predictor de la PRoF. Después de ajustar por edad, sexo y duración de los síntomas motores, se mantuvo la significancia mencionada anteriormente ($p = 0.001$). Tener PRoF fue predicho por un mayor tiempo de ejecución de la prueba TUG (OR = 0.91. IC 95% 0.84 – 0.97, $p = 0.030$). El modelo 3 (M3) incluyó como variables independientes aquellas del dominio cognitivo (MoCA, FVF, FAB, TMT-B, SDMT y SWCT). No se identificaron predictores de la en las tareas cognitivas para la PRoF ni en el modelo crudo ($p = 0.233$) ni en el modelo ajustado por años de educación ($p = 0.099$). Un cuarto modelo (M4), incluyó variables independientes del dominio conductual (BDI-II, BAI, SAS). En el modelo crudo, BAI predijo significativamente la PRoF ($p = 0.024$). Después de ajustar por edad y duración de los síntomas motores, se mantuvo la significancia del modelo ($p = 0.042$). La probabilidad de tener PRoF se asoció a un mayor nivel de ansiedad (OR = 1.12, IC 95% 1.01 –

1.30, $p = 0.045$). El modelo 5 (M5) incluyó variables independientes de calidad de vida relacionada con la salud (Barthel, SF-36 PGS). No se identificaron predictores de la PRoF ni en el modelo crudo ($p = 0.053$) ni luego del ajuste por caídas, edad y sexo ($p = 0.069$). El sexto modelo (M6) incluyó variables independientes de la VFC (tiempo, frecuencia y no lineales) en ER. En el modelo crudo se identificaron cuatro factores que predijeron la PRoF ($p = 0.001$), sin embargo, luego del ajuste por edad y sexo, solo SDNN y RMSSD mantuvieron la significancia como predictores de PRoF ($p = 0.027$). Tener PRoF fue predicha por una mayor VFC (SDNN, OR = 1.11, IC 95% 1.02 – 1.21, $p = 0.011$; y por menores valores de RMSSD: OR = 0.85, IC 95% 0.76 – 0.95, $p = 0.006$). Finalmente, el modelo 7 (M7) incluyó variables independientes de la VFC (tiempo, frecuencia y no lineales) en EB. No se identificaron predictores de la PRoF ni en el modelo crudo ($p = 0.335$) como tampoco en el modelo ajustado por edad y sexo ($p = 0.964$).

Tabla 15. Resumen de modelos del análisis multivariado de regresión logística para la predicción del FoF

	Modelo no ajustado							Modelo ajustado						
	R ²	X ²	p	Predictor	B (EE)	OR (IC 95%)	p	R ²	X ²	p	Predictor	B (EE)	OR (IC 95%)	p
M1	0.071	4.66	0.588	-	-	-	-	0.336	24.79	0.163	-	-	-	-
M2	0.292	20.67	0.001*	BBS	-0.15 (0.06)	0.87 (0.77 – 0.93)	0.012*	0.300	21.33	<0.001	BBS	-0.14 (0.04)	0.85 (0.65 – 0.98)	0.012*
				Caídas	0.77 (0.32)	2.15 (1.16 – 3.99)	0.015*				Caídas	0.93 (0.37)	2.53 (1.24 – 5.19)	0.011*
M3	0.202	6,67	0.047*	SDMT	-0.08 (0.04)	0.93 (0.86 – 0.99)	0.040*	0.238	16.4	0.034	SDMT	-0.10 (0.05)	0.91 (0.83 – 0.98)	0.025*
M4	0.219	14.99	0.002*	BAI	0.09 (0.04)	1.10 (1.02 – 1.19)	0.016*	0.248	17.17	0.001	BAI	0.11 (0.04)	1.12 (1.03 – 1.21)	0.010*
M5	0.192	12.99	0.224	-	-	-	-	0.701	62.27	0.058	-	-	-	-
M6	0.169	11.36	0.330	-	-	-	-	0.655	56.37	0.119	-	-	-	-
M7	0.336	24.80	<0.001*	Barthel	0.05 (0.02)	1.06 (1.02 – 1.09)	0.001*	0.701	62.69	0.005	Barthel	0.06 (0.03)	1.06 (1.00 – 1.12)	0.038*
				PGS	0.02 (0.02)	1.02 (0.99 – 1.05)	0.154				PGS	0.05 (0.03)	1.03 (1.00 – 1.11)	0.036*

*Predictores significativos. Significancia de $p < 0.05$. **Abreviaturas:** M: modelo; EE: error estándar; OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza. BBS: Berg Balance Scale; SDMT: Symbol Digit Modality Test; BAI: Beck Anxiety Inventory; PGS: percepción general de salud.

Tabla 16. Resumen de modelos del análisis multivariado de regresión logística para la predicción de la PRoF

	Modelo no ajustado							Modelo ajustado						
	R ²	X ²	p	Predictor	B (EE)	OR (IC 95%)	p	R ²	X ²	p	Predictor	B (EE)	OR (IC 95%)	p
M1	0.203	13.77	0.032	Duración	-0.14 (0.08)	0.87 (0.75 – 0.97)	0.043*	0.585	73.93	0.001	Duración	-0.17 (0.08)	0.77 (0.75 – 0.91)	0.039*
M2	0.213	23.05	0.006	TUG	-0.23 (0.02)	1.03 (1.00 – 1.07)	0.045*	0.785	71.81	0.001	TUG	-0.29 (0.04)	0.91 (0.842 – 0.99)	0.030*
M3	0.125	8.07	0.233	-	-	-	-	0.319	22.36	0.099	-	-	-	-
M4	0.220	12.91	0.024	BAI	0.08 (0.04)	1.083 (1.00 – 1.17)	0.049*	0.128	8.28	0.042	BAI	0.08 (0.04)	1.12 (1.01 – 1.30)	0.045*
M5	0.217	14.52	0.053	-	-	-	-	0.320	29.51	0.069	-	-	-	-
M6	0.623	67.8	0.001	SDNN	1.49 (0.79)	1.41 (1.32 – 1.89)	0.044*	0.293	20.30	0.027	SDNN	0.11 (0.04)	1.11 (1.02 – 1.21)	0.011*
				RMSSD	-1.94 (0.82)	0.14 (0.03 – 0.71)	0.017*				RMSSD	-0.16 (0.06)	0.85 (0.76 – 0.95)	0.006*
				mRR	-0.11 (0.05)	0.89 (0.81 – 0.98)	0.020*				mRR	0.26 (5.78)	1.29 (1.03 – 1.84)	0.964
				DFA α1	-50.1 (23.2)	1.61 (1.02 – 1.84)	0.030*				DFA α1	0.27 (1.36)	1.31 (0.09 – 18.7)	0.843
M7	0.175	11.29	0.335	mRR	-0.01 (0.01)	0.99 (0.99 – 1.00)	0.050	0.234	0.57	0.841	mRR	-0.26 (5.77)	0.77 (0.23 – 10.5)	0.964

*Predictores significativos. Significancia de $p < 0.05$. Abreviaturas: M: modelo; OR: odds ratio; EE: error estándar; IC: intervalo de confianza. Abreviaturas: TUG: Timed- up and Go test; BAI: Beck Anxiety Inventory; SDNN: desvío estándar de los intervalos RR; RMSSD: valor cuadrático medio de las diferencias entre intervalos RR; mRR: media de la duración de los intervalos RR DFA α1: Coeficiente de correlación fractal de corto plazo.

4.2 Estudio de diseño y validación de una nueva escala para evaluar el FoF en la EP

4.2.1 Participantes

Ciento cuatro pacientes con diagnóstico de EP idiopática fueron invitados a participar. Nueve pacientes se negaron a participar, lo que dejó una muestra total de 95 pacientes quienes completaron la evaluación de base y 78 pacientes que completaron la evaluación de seguimiento de 12 meses. Hubo 63 (66%) hombres, la mediana y rango intercuartil ($q_1 - q_3$) de la edad fue de 78 (72 – 84) años, la duración de la enfermedad fue de 11 (8- 15) años, la puntuación del MMSE fue de 28 (26 – 29) puntos, el LED fue de 600 (400 – 1025) mg, las puntuaciones MDS-UPDRS parte I, II, III y IV fueron 3 (1- 5), 16 (12 – 20), 33 (25 – 45) y 3 (1 – 5), respectivamente, la mediana de la puntuación de Hoehn & Yahr (H&Y) fue de 2.5 (2 – 3) con un rango de 1 - 4 y la mediana de la puntuación de MBFS fue de 20 (18 – 38). Según las evaluaciones MINI y los criterios de diagnóstico del DSM-5, 9 pacientes (10%) tuvieron depresión mayor, mientras que 10 pacientes (11%) tenían TAG. Cinco de los 9 (56%) pacientes con depresión mayor también tenían TAG. La mediana de la puntuación de apatía fue de 8 (5 – 14). No hubo diferencias significativas en los hallazgos demográficos y clínicos principales entre los pacientes con o sin un seguimiento de 12 meses (Tabla 17).

FASE I

4.2.2 Características psicométricas de la FFS

a. Consistencia interna

La FFS mostró una alta consistencia interna (alfa de Cronbach = 0.94). El análisis de las secciones motora y de FoF mostró una fuerte consistencia interna para cada sección (sección de capacidad motora relacionada con el equilibrio: alfa de Cronbach = 0.96; sección de FoF: alfa de Cronbach = 0.84).

Tabla 17. Comparación de las características demográficas y clínicas de los pacientes con EP con y sin seguimiento

	Seguimiento incompleto (n = 17)	Seguimiento completo (n = 78)	Estadístico	p
Edad (años)	78 (72-84)	79 (72-84)	651	0.90
Sexo F:M	3;14	29:49	2.38	0.12
Duración (años)	11 (8-12)	12 (8-16)	736	0.48
MMSE	28 (27-29)	28 (26-29)	642	0.83
LED (mg)	545.5 (475-948)	600 (400-1049)	628	0.73
MDS-UPDRS I	3 (1-4)	3 (1-5)	756	0.37
MDS-UPDRS II	14 (12-19)	16 (12-20)	711	0.64
MDS-UPDRS III	35 (23-41)	33 (26-47)	710	0.65
MDS-UPDRS IV	4 (1-4)	3 (1-5)	734	0.49
MINI-DEP n (%)	0 (0)	9 (12)	2.17	0.14
TAG, n (%)	0 (0)	10 (13)	2.44	0.12
SAS	8 (6-12)	8 (5-14)	693	0.77
FFS 1	3 (0-4)	4 (2-8)	836	0.09
FFS 2	1 (0-2)	2 (1-7)	868	0.043*
FFS total	4 (0-6)	7 (2-13)	865	0.05
MBFS	54 (33-74)	20 (18-38)	838	0.09
Hoehn & Yahr	2.5 (2-3)	2.5 (2-3)	685	0.81

*Comparaciones significativas de la prueba U de Mann Whitney o Chi-cuadrado (df = 1, 95) según corresponda. Significancia de $p < 0.05$. Los datos son expresados como valores de mediana (rango intercuartil) o frecuencia (% columna). Las comparaciones que superaron la corrección por comparaciones múltiples de FDR se marcan en negrita. **Abreviaturas:** FoF: miedo a las caídas; LED: dosis de equivalente de dopamina; TAG: trastorno de ansiedad generalizada basada en M.I.N.I. (International Neuropsychiatric Interview); MINI-DEP: depresión mayor actual basada en M.I.N.I.; SAS: Escala de Apatía de Starkstein; MBFS: Puntaje total de la escala de bloqueos motores y festinación; FFS 1: puntaje de la capacidad motora relacionada con el equilibrio de la escala FFS; FFS 2: puntaje de FoF de la escala FFS; MMSE: Mini Mental State Examination; MDS-UPDRS Movement Disorder Society-Unified Parkinson Disease rating Scale.

b. Confiabilidad, aceptabilidad y distribución

La confiabilidad prueba – post prueba se examinó en una serie consecutiva de 35 pacientes que fueron evaluados en dos ocasiones, con una media \pm DE (21 \pm 13) días. Hubo un

buen acuerdo para la puntuación total de FFS (ICC = 0.89, IC del 95% = 0.79 – 0.94); para la primera sección sobre capacidad motora relacionada con el equilibrio (ICC = 0.92; IC del 95% = 0.84 – 0.96) y para la segunda sección sobre el FoF (ICC = 0.72; IC del 95% = 0.51 – 0.85).

La frecuencia de las respuestas para el FoF (sección 2 de la FFS) fue la siguiente: una puntuación = 0 (es decir, "nada de miedo") fue del 69%, una puntuación = 1 (es decir, "algo de miedo") fue del 25%, una puntuación = 2 (es decir, "mucho miedo") fue del 4%, y una puntuación = 3 (es decir, "incapaz de realizar la actividad debido al miedo") fue del 1%. Los datos faltantes fueron del 1%, lo que demuestra una buena aceptabilidad. La mediana y el rango intercuartil para la sección 1 fue 4 (1 – 8) y 1 (0 – 6) para la sección 2. Tanto la FFS 1 como la FFS 2 estaban levemente asimétricas (1.6 y 2.1), respectivamente). Para ambas secciones, la diferencia entre los puntajes entre medias y medianas observadas fue < 10% de la puntuación máxima de la sección, lo que demuestra distribuciones aceptables. La prueba de Kolmogorov – Smirnov para la normalidad fue $D(95) = 0.15$, $p < 0.001$ para la sección 1; $D(95) = 0.23$, $p < 0.001$ para la sección 2 y $D(95) = 0.17$, $p < 0.001$ para la puntuación total, lo que indica que estos puntajes no se distribuyeron normalmente.

c. Efectos de suelo y de techo

No hubo efecto de techo para la puntuación total de la FFS (2.3%) ni para el puntaje por secciones 1 (1,4%) ni 2 (0,9%). Se encontró un efecto de piso para la puntuación total y ambas secciones de FFS y para la puntuación total de FFS. Los puntajes más bajos posibles fueron 60% para la sección 1, 69% para la sección 2 y 65% para la puntuación total de FFS, lo que sugiere que la FFS puede no ser sensible para detectar niveles bajos de FoF.

d. Validez convergente y discriminante

Se examinó la validez convergente comparando la sección 2 de la FFS con la FFM. Hubo una correlación significativa moderada entre la sección 2 de los puntajes de FFS y FFM ($r = 0.61$, $p < 0.001$). La validez discriminante se evaluó mediante los métodos de comparación de grupos

conocidos. El grupo 1 (Hoehn & Yahr 1 o 2) consistió en 25 pacientes, el grupo 2 (Hoehn & Yahr 3) de 58 participantes y el grupo 3 (Hoehn & Yahr 4 o 5) de 12 participantes. Todos los puntajes fueron sistemáticamente más altos (lo que indica un FoF más alto) en los grupos con mayor gravedad de la enfermedad ($p < 0.001$). Para la FFS-1, los pacientes del grupo 1 tuvieron una puntuación media de 3 (1 – 5), los pacientes del grupo 2 tuvieron una puntuación media de 4 (1 – 7) y los pacientes del grupo 3 tuvieron una puntuación media de 10.5 (5.5 – 14.5). Para la FFS 2, la puntuación media del grupo 1 fue 1 (0 - 3), la puntuación media del grupo 2 fue 2 (0 - 6) y la puntuación media del grupo 3 fue 9.5 (7 – 13.5). Para la escala total de FFS, los pacientes del grupo 1 tuvieron una puntuación media de 3 (1 – 9), los pacientes del grupo 2 tuvieron una puntuación media de 6 (2 – 12) y los pacientes del grupo 3 tuvieron una puntuación media de 20.5 (13 – 27). La figura 35 exhibe la validez discriminante de FFS por grupos divididos según estadios de Hoehn & Yahr. Los puntajes del grupo 3 fueron significativamente diferentes de los puntajes de los otros dos grupos en las 2 secciones y en la escala FFS total. Las comparaciones por secciones se describen como sigue: sección de FoF (FFS 2) (grupo 1 *versus* grupo 3, $p < 0.001$, y grupo 2 *versus* grupo 3, $p < 0.001$); en la sección motora (FFS 1) fue la siguiente: grupo 1 *versus* grupo 3 $p < 0.001$, y grupo 2 *versus* grupo 3, $p < 0.001$). Finalmente, en la escala total de FFS las diferencias significativas fueron entre el grupo 1 *versus* grupo 3 $p < 0.001$, y grupo 2 *versus* grupo 3, $p < 0.001$).

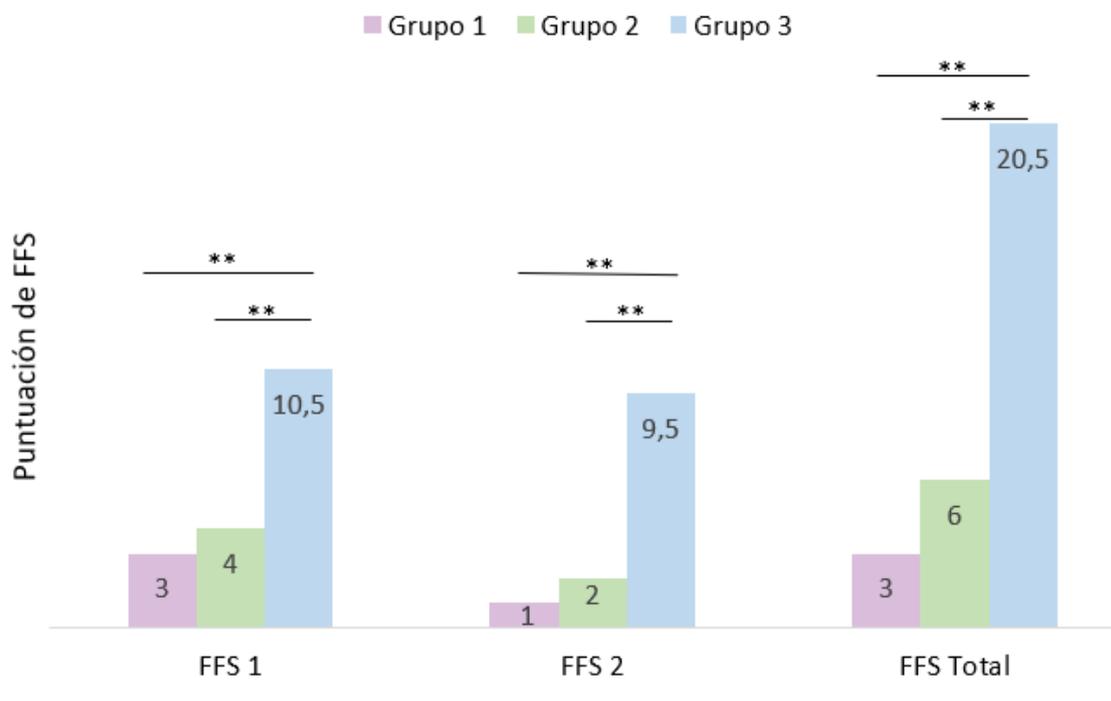


Figura 35. Validez discriminante de la escala FFS por grupos según los estadios Hoehn & Yahr. $**p < 0.01$. Los grupos se constituyen de acuerdo con el estadio Hoehn & Yahr. Grupo 1: estadio 1 o 2; Grupo 2: estadio 2; Grupo 3: estadio 4 o 5. **Abreviaturas:** FFS: Fear of Falling Scale; FFS 1: Sección motora de la escala FFS; FFS 2: sección de FoF de la FFS.

4.2.3 Análisis multivariado

Se realizó un análisis de regresión lineal múltiple basado en datos de seguimiento de caídas a los 12 meses calculados en 78 de los 95 pacientes evaluados al inicio del estudio. La tabla 18 exhibe el resumen de los resultados del análisis multivariado. En el modelo 1, la sección 2 de la FFS (FoF) al inicio del estudio se incluyó como variable dependiente, ajustada por edad, sexo, gravedad y duración de la enfermedad, e incluyó puntajes de MDS-UPDRS ON I, II, III y IV, puntajes de MMSE, apatía, TAG y diagnósticos de depresión mayor, LED, capacidad relacionada con el equilibrio motor (FFS 1) y número de caídas durante el seguimiento de 12 meses como variables independientes. El modelo resultó estadísticamente significativo ($R^2 = 0.75$; $F(15, 77) = 12.29$; $p < 0.001$), y las variables que explicaron una parte significativa de la varianza fueron las MDS-UPDRS I (aspectos no motores de experiencias de vida diaria) ($\beta = 2.69$; $p = 0.009$), MDS-UPDRS II (aspectos de síntomas motores en experiencias de la vida diaria) ($\beta = -2.58$; $p = 0.012$),

IV (complicaciones motoras) ($\beta = 2.30$; $p = 0.025$) y la sección 1 de la FFS (capacidad motora relacionada con el equilibrio) ($\beta = 8.19$; $p < 0.001$). Para el modelo 2, se analizó el número total de caídas reportadas durante el seguimiento como variable dependiente y las mismas variables independientes que las anteriores, incluida la FFS 2. El modelo fue estadísticamente significativo ($R^2 = 0.39$; $F(16, 77) = 2.40$; $p = 0.008$), y el TAG fue la única variable que representó una parte significativa de la varianza ($\beta = -2.54$; $p = 0.014$).

Tabla 18. Resumen de modelos de regresión lineal para los puntajes de FFS-2 y caídas

	R ²	ANOVA		Predictores significativos	β	IC 95%	p
		F	p				
M1	0.750	12.3	< 0.001*	FFS 1	8.19	6.48 – 9.21	< 0.001*
				MDS-UPDRS I	2.69	2.54 – 3.15	0.009*
				MDS-UPDRS II	2.58	1.99 – 2.89	0.012*
				MDS-UPDRS IV	2.30	2.02 – 3.12	0.025*
M2	0.390	2.40	0.008*	TAG	-2.54	-3.56 – -0.05	0.014*

*Predictores significativos. Significancia de $p < 0.05$. **Abreviaturas:** M: modelo; IC: intervalo de confianza. **Abreviaturas:** FFS-1: Fear of Falls Scale part motora; MDS-UPDRS: Escala Unificada de Puntuación de la Enfermedad de Parkinson versión de la Sociedad de Trastornos del Movimiento; I: síntomas no motores; II: síntomas motores; IV: complicaciones motoras; TAG: Trastorno de ansiedad generalizado.

FASE II

4.2.4 Correlatos demográficos y clínicos del FoF medido por FFS

Un análisis de histograma de la sección 2 de los puntajes de FFS al inicio del estudio mostró una distribución dicotómica en 3 puntos, y se seleccionó una puntuación ≥ 3 para separar a los pacientes con o sin FoF. Cuarenta (42%) pacientes tuvieron FoF. La figura 36 presenta las asociaciones significativas entre FoF y las variables clínicas. El grupo de pacientes con FoF mostraron problemas motores relacionados con el equilibrio más graves (FFS 1) ($p < 0.001$), síntomas no motores más graves (MDS-UPDRS I) ($p = 0.012$), mayor impacto de los síntomas motores en las AVD (MDS-UPDRS II) ($p = 0.002$), fluctuaciones motoras más severas (MDS-UPDRS IV) ($p < 0.001$), estadio más avanzado de la enfermedad (Hoehn & Yahr) ($p = 0.002$), y mayor ingesta de equivalentes de levodopa (LED) ($p = 0.028$) respecto de los pacientes sin FoF (figura 40). Ocho (20%) de los pacientes con FoF no pudieron realizar una o más actividades motoras debido a FoF en comparación con 1 de 55 pacientes sin FoF ($X^2 = [1, 95]$, $p = 0.003$). La frecuencia de FoG (basada en MBFS) en nuestra muestra fue del 44%, 22 (55%) de los pacientes con FoF tenían FoG, en comparación con 20 (36%) de los pacientes sin FoF ($X^2 [1, 95] = 3.26$, $p = 0.071$). Los pacientes con FoF mostraron una mayor frecuencia de TAG y depresión mayor medidos por M.I.N.I. (8% vs. 2%; $X^2 [1, 95] = 6.58$, $p = 0.010$); 8% vs. 1%; $X^2 [1, 95] = 8.93$, $p = 0.003$, respectivamente) respecto de los pacientes sin FoF (figura 37). No hubo diferencias significativas entre los grupos en ninguna de las variables restantes.

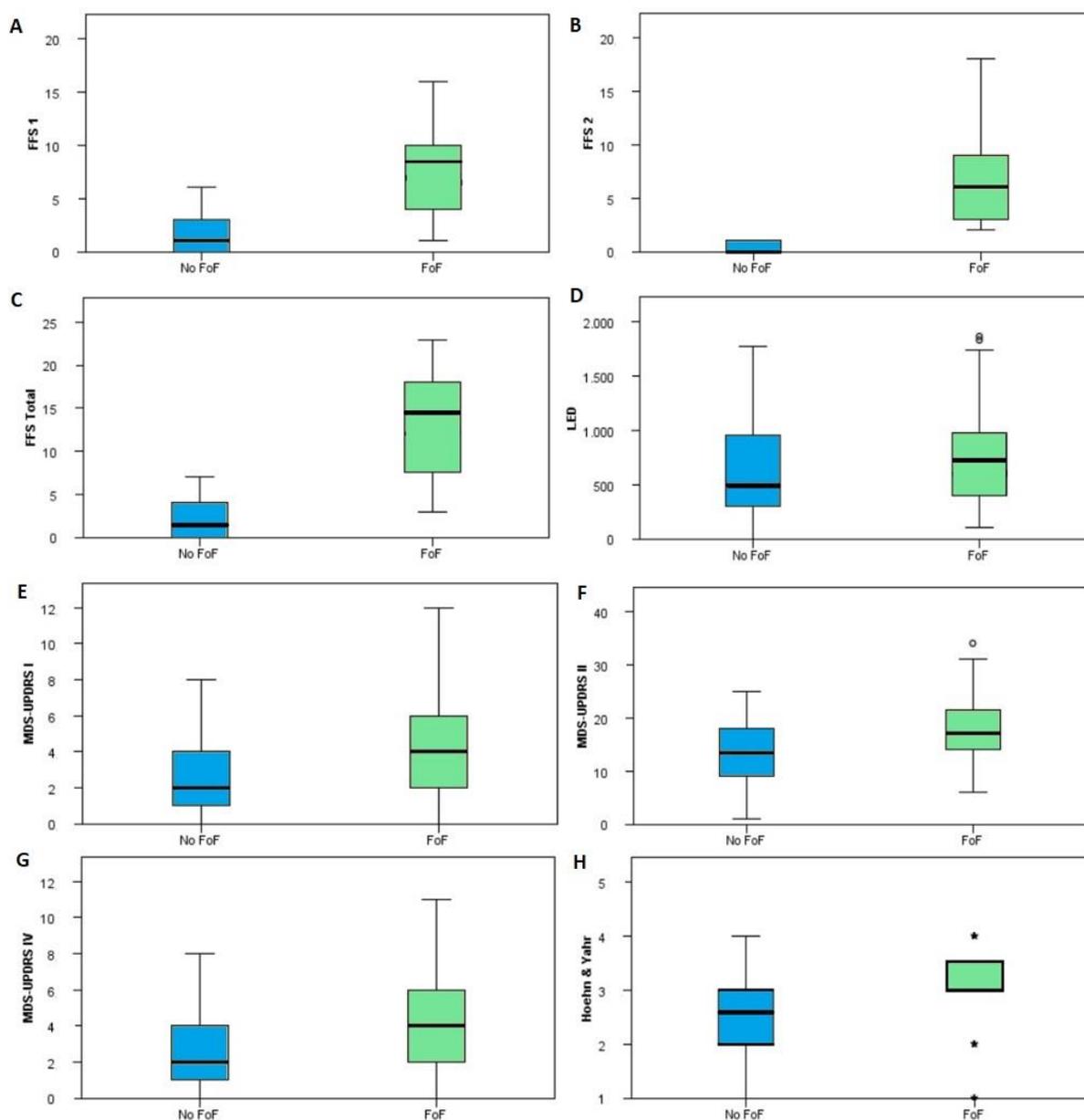


Figura 36. Asociaciones significativas entre las variables clínicas y el FoF medido por FFS en la EP. Significancia de $p < 0.05$. **(A)** Sección motora de la FFS (FFS-1); **(B)** Sección del FoF de la FFS (FFS 2); **(C)** FFS total; **(D)** Dosis equivalente de levodopa (LED); **(E)** Síntomas no motores de la Escala Unificada de la EP versión de la Sociedad Internacional de Parkinson y Trastornos del Movimiento (MDS-UPDRS I); **(F)** Síntomas motores de la Escala Unificada de la EP (MDS-UPDRS II); **(G)** Complicaciones motoras de la Escala Unificada de la EP (MDS-UPDRS IV); **(H)** Estadios Hoehn & Yahr. **Abreviaturas:** FFS: Fear of Falling Scale.

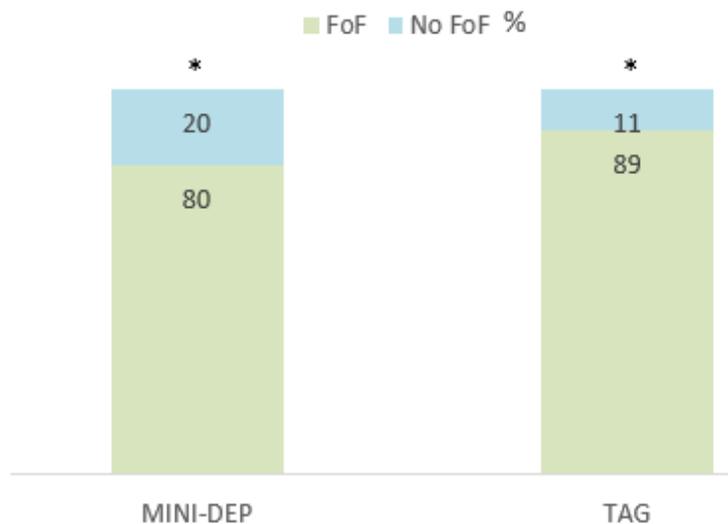


Figura 37. Asociación entre el FoF, la ansiedad y la depresión en la EP. FoF: miedo a las caídas; No FoF: ausencia de miedo a las caídas; MINI-DEP: episodio depresivo mayor según la Mini Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional; TAG: trastorno de ansiedad generalizado. * $p < 0.05$.

4.2.5 Asociación entre FoF y caídas

Durante el período de seguimiento, 23 (30%) de los 78 pacientes tuvieron caídas. Veinte de los 55 pacientes (37%) sin caídas tenían FoF, en comparación con 15 de los 23 pacientes (65%) con caídas ($X^2 [1, 78] = 5.46, p = 0.019$), lo que demuestra una asociación significativa entre FoF y caídas. El número de caídas durante el seguimiento correlacionó significativa pero débilmente con el FoF ($r = 0.29, p = 0.008$) y con la capacidad motora relacionada con el equilibrio ($r = 0.32, p = 0.004$).

Todos los pacientes con una evaluación inicial se dividieron en una matriz de 2 x 2: FoF y caídas presentes (grupo A), FoF presente, pero sin caídas (Grupo B), caídas presentes, pero sin FoF (Grupo C) y caídas y FoF ausentes (Grupo D) (Tabla 19). Un ANOVA unidireccional en rango, seguido de comparaciones post hoc utilizando una prueba por pares de Bonferroni demostró que los pacientes con FoF (con o sin caídas) tenían problemas motores más graves (sección 1 de la FFS), una etapa más avanzada de la enfermedad. (Hoehn & Yahr), más síntomas no motores, mayor impacto en las AVD (MDS-UPDRS I y II) y complicaciones motoras más graves (MDS-

UPDRS IV) que los pacientes sin FoF. Dichas comparaciones por grupos se muestran en la figura 38).

4.2.6 Reporte cualitativo de las caídas

El ítem 21 de la FFS es una pregunta abierta sobre las actividades que el paciente teme realizar y que no están incluidas en la lista de FFS. Este ítem fue respondido por 26 (27%) de los 95 pacientes. Las actividades reportadas como inductoras de FoF fueron: "llevar artículos mientras caminaba por escaleras o pendientes", "limpiar canalones", "hacer jardinería mientras se agachaba", "caminar en la oscuridad", "bajar las escaleras" y "llegando por encima de mi cabeza". Además, veintinueve pacientes (31%) de la muestra total, informaron "sin FoF o sin ingesta de medicamentos antiparkinsonianos", 30 pacientes (32%) informaron que FoF "no estaba relacionado con la ingesta dopaminérgica", 23 pacientes (24%) respondieron esa ingesta estaba "algo relacionada", y 10 pacientes (11%) que estaba "muy relacionada". Setenta y cinco pacientes (79%) informaron que no había discinesias o que las discinesias "no estaban relacionadas con FoF", 12 pacientes (13%) informaron una asociación baja entre discinesias y FoF, y solo 4 (4%) pacientes informaron una asociación alta entre discinesias y FoF. Finalmente, 75 pacientes (79%) informaron "sin episodios de congelación" o "sin asociación entre episodios de congelación y FoF", 13 pacientes (14%) informaron una "fuerte asociación entre congelación y FoF" mientras que 4 (4%) informaron una baja asociación entre episodios de congelación y FoF. Los datos faltantes para los ítems 22, 23 y 24 fueron 3%, 4% y 3%, respectivamente.

Tabla 19. Características demográficas y clínicas en función de la relación entre FoF y caídas en pacientes con EP

	Grupo A (n = 15)	Grupo B (n = 20)	Grupo C (n = 8)	Grupo D (n = 35)	Estadístico	p	Post-hoc**
Edad (años)	78 (75 – 85)	80 (72.5 – 84.5)	76.5 (68.5 – 83.5)	77 (70 – 82)	3.19	0.36	-
Sexo F:M	3:12	8:12	2:6	16:19	3.56	0.31	-
Duración, (años)	15 (11 – 17)	12 (8 – 17)	12 (10 – 14)	10 (7 – 14)	3.39	0.33	-
FFS 1	8 (5 – 9)	8 (4.5 – 9.5)	3.5 (2 – 5.5)	2 (0 – 4)	40.0	< 0.001*	D < (A ; B)
FFS 2	7 (4 – 11)	7.5 (4 – 8.5)	1 (0 – 2)	1 (0 – 1)	58.2	< 0.001*	C < (A ; B); D < (A ; B)
FFS total	12 (11 – 20)	14.5 (10.5 – 18)	5 (2.5 – 7)	2 (1 – 4)	54.9	< 0.001*	C < (A ; B); D < (A ; B)
LED (mg)	800 (450 – 1268)	687.5 (400 – 1206)	859.5 (529 – 1216)	500 (300 – 1000)	4.53	0.21	-
MINI-TAG	2 (13)	6 (30)	0 (0)	2 (6)	8.04	0.05	-
MINI-DEP	4 (27)	4 (20)	0 (0)	1 (3)	8.39	0.05	-
FoG, n (%)	10 (67)	11 (55)	5 (63)	13 (37)	4.68	0.19	-
SAS	7 (5 – 17)	9 (8 – 16)	6 (5 – 12)	7 (5 – 13)	4.10	0.25	-
MMSE	26 (24 – 28)	29 (26.5 – 30)	28.5 (26 – 29.5)	28 (24 – 30)	3.44	0.33	-
MDS-UPDRS I	5 (2 – 7)	4 (2 – 6)	1.5 (1 – 2.5)	2 (1 – 5)	10.12	0.018*	D < A
MDS-UPDRS II	19 (17 – 2)	17 (13 – 20.5)	17.5 (13.5 – 25)	13 (8 – 17)	14.67	0.002*	D < A
MDS-UPDRS III	45 (28-50)	35.5 (28-48)	31 (23.5-40)	31 (22-39)	8.11	0.05	-
MDS-UPDRS IV	5 (3 – 7)	4.5 (2.5 – 6)	2 (1.5 – 4.5)	2 (1 – 4)	10.02	0.018*	D < A

MBFS	28 (19 – 37)	33(20.5 – 45.5)	43.5 (14 – 73)	18 (18 – 21)	2.31	0.51	-
Hoehn & Yahr	3.2 (3 – 4)	2.9 (2.8 – 3)	3 (2.5 – 3)	2.5 (2 – 3)	8.49	0.037*	D < A

*Comparaciones significativas de la prueba ANOVA por rangos de Kruskal Wallis o Chi-cuadrado (df = 1, 78). **Análisis post-hoc de Bonferroni. Significancia de $p < 0.05$. Los datos son expresados como valores de mediana (rango intercuartil) o frecuencia (% columna). Las comparaciones que superaron la corrección por comparaciones múltiples de FDR se marcan en negrita. Abreviaturas: FoF: miedo a las caídas; LED: dosis de equivalente de dopamina; MINI-TAG: trastorno de ansiedad generalizada basada en M.I.N.I. (International Neuropsychiatric Interview); MINI-DEP: depresión mayor actual basada en M.I.N.I.; MBFS: puntaje total escala de bloqueos motores y festinación; FoG: congelamiento de la marcha basado en MBFS; SAS: Escala de Apatía de Starkstein; MBFS: Puntaje total de la escala de bloqueos motores y festinación; FFS 1: puntaje de la capacidad motora relacionada con el equilibrio de la escala FFS; FFS 2: puntaje de FoF de la escala FFS; MMSE: Mini Mental State Examination; MDS-UPDRS: Escala Unificada de la EP Movement Disorder Society.

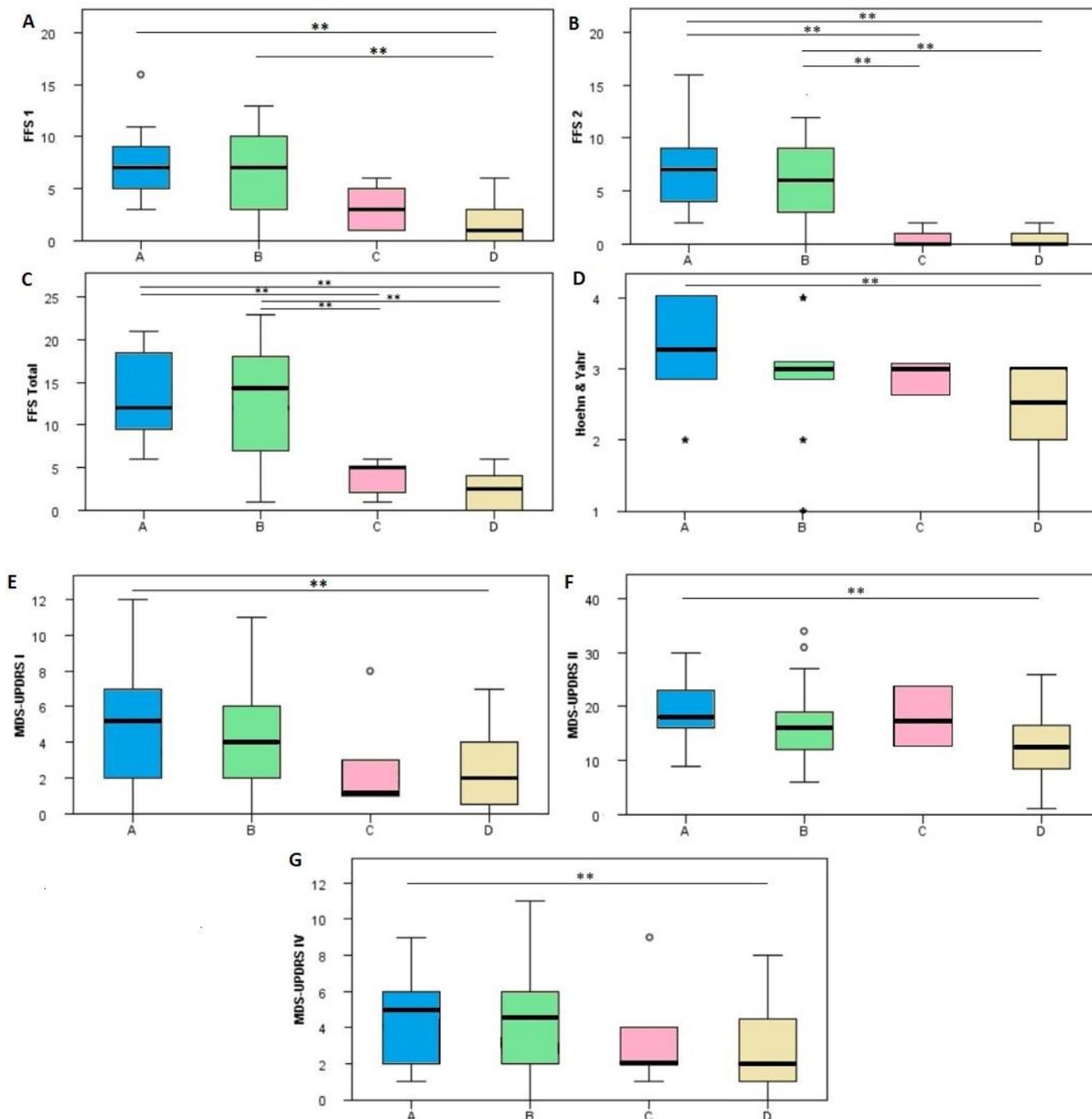


Figura 38. Asociaciones significativas entre las variables clínicas por grupos. Los grupos son categorizados con base en la relación FoF-caídas donde FoF es medido por FFS-2. Grupo A: FoF y caídas; Grupo B: FoF sin caídas; Grupo C: Caídas sin FoF; Grupo D: Ni caídas ni FoF. **p < 0.01. Abreviaturas: FFS: Fear of falls Scale; MDS-UPDRS Movement Disorder Society-Unified Parkinson Disease Rating Scale: I, síntomas no motores; II: síntomas motores; IV; complicaciones motoras.

V. DISCUSIÓN

El objetivo general de esta tesis fue evaluar el FoF y la PRoF, en cuatro ENGB que afectan predominantemente el movimiento, a partir del análisis del FoF, como medida de la autoeficacia de las caídas, medido por la escala FES-I y de la PRoF, como la autoconciencia del RoF; esta última, a través de una pregunta validada para ese fin. Se realizaron dos estudios para lograr este objetivo:

Estudio 1: Estudio del FoF y la PRoF en ENGB.

Estudio 2: Estudio de diseño y validación de una nueva escala para evaluar el FoF en la EP.

El objetivo del ***Estudio 1***, fue evaluar la prevalencia, la concordancia entre instrumentos de medición y los correlatos clínicos, cognitivos, conductuales y autonómicos del FoF y la PRoF en cuatro ENGB, a través de la evaluación simultánea cuantitativa y cualitativa de ambos constructos. El ítem 8 del cuestionario de calidad de vida relacionada con la salud (SF-36)(Alonso et al., 1995; Ware et al., 2004), fue el parámetro aplicado para homogeneizar los cuatro grupos de pacientes con ENGB, y establecer comparaciones intergrupales; este ítem evalúa la percepción general de salud (PGS) considerando el impacto de la enfermedad en la calidad de vida de cada paciente. Estimamos que, para los propósitos de este estudio, la utilidad de la PGS supera ampliamente a otras herramientas frecuentemente usadas para estandarizar grupos, como son los índices de discapacidad, funcionalidad motora y/o fragilidad, las que priorizan el rendimiento motor en las AVD y no consideran la percepción de la carga global de enfermedad que cada paciente reporta. La PGS fue homogénea entre los 4 grupos en comparación con el grupo CS (Figura 15A).

Los principales hallazgos de este estudio fueron: 1. La prevalencia del FoF en las ENGB fue variable (33 – 77%); 2. Un menor rendimiento cognitivo predominantemente de tipo ejecutivo y una menor VFC se asociaron al desacuerdo de tipo RoF sin PRoF. Los pacientes con alto RoF que no se autoperciben en riesgo de caerse, muestran un menor rendimiento en tareas ejecutivas cognitivas

frontales, menor velocidad de procesamiento de la información, baja producción verbal y presentan disfunción autonómica de tipo parasimpática en reposo; 3. La coexistencia de FoF y caídas (Grupo 1) se asocia a una menor velocidad del procesamiento de la información; 4. La ansiedad es un factor de riesgo determinante tanto para el FoF como la PRoF. La ansiedad se asoció a FoF, independientemente de la ocurrencia de caídas. En patologías individuales, la ansiedad se asoció a FoF en PSP y a la PRoF en EH; 5. El FoF aumenta independientemente del número de caídas; 6. En la EH, la PRoF no se asocia al FoF; 7. En la EP el FoF se asocia a un mejor estado motor y al FoG; 8. En la EH, el FoF fue consistente con una mayor severidad y duración de la enfermedad motora, con una menor velocidad de procesamiento cognitivo y mostró patrón de VFC con una mayor prevalencia simpática, independientemente de los fenómenos ortostáticos; 9. Sorprendentemente, no identificamos factores de riesgo clínicos ni autonómicos del FoF ni de la PRoF en la AMS; 10. Las caídas recurrentes predicen el FoF en el modelo general, pero no se asocian ni al FoF ni a la PRoF en los análisis independientes por patologías. Tampoco observamos un incremento significativo del número de caídas durante el seguimiento a los seis meses; 11. Tener FoF, independientemente de la historia de caídas recurrentes (Grupos 1 con caídas y Grupo 2 sin caídas, respectivamente) se asocia a mayor nivel de ansiedad y menor VFC; 12. Un mayor impacto funcional con menor PGS predicen el FoF, pero no la PRoF, además tanto Barthel como PGS se asociaron a FoF en EH y PSP.

El objetivo del **Estudio 2**, fue desarrollar y validar una escala para evaluar FoF en la EP y examinar la frecuencia y correlatos clínicos de este fenómeno. La validación de la escala FFS en las otras tres ENGB se proyecta como extensión de esta investigación a futuro. Obtuvimos varios hallazgos importantes. **Primero**, el FFS mostró fuertes atributos psicométricos que incluyen alta consistencia interna, buena fiabilidad test-retest, fuerte aceptabilidad, así como validez convergente y discriminante adecuadas. En **segundo lugar**, FoF se asoció significativamente con diagnóstico de TAG, menor capacidad motora relacionada con el equilibrio, mayor prevalencia de síntomas no motores, mayor impacto funcional en la ejecución de AVD, complicaciones motoras más graves, una etapa más

avanzada de la enfermedad y puntuaciones LED más altas. En tercer lugar, FoF estuvo presente en el 37% de los pacientes que no reportaron caídas en un periodo de 12 meses. Cuarto, el 20% de los pacientes con FoF no pudieron realizar actividades motoras debido al FoF. Finalmente, el TAG fue un predictor significativo de caídas en el seguimiento anual.

Para el abordaje de los aspectos primordiales de los dos estudios de la tesis, la discusión se ha dividido en siete secciones. La primera sección, discute aspectos generales de conceptualización, prevalencia y medición del FoF y la PRoF en las ENGB; esta primera sección discute, por un lado, los aspectos psicométricos y la precisión diagnóstica del FoF y, por otro la concordancia entre medidas de la PRoF y aspectos psicométricos de estas medidas. La segunda sección, aborda la relación entre factores cognitivos, el FoF y la PRoF con énfasis en el rendimiento ejecutivo. La tercera sección, discute la relación entre la ansiedad, el FoF y la PRoF. La cuarta sección, aborda la variabilidad de la frecuencia cardíaca y la presión arterial, durante el reto ortostático como medidas de la función autonómica y su asociación con el FoF y PRoF. La quinta sección, describe la relación entre las caídas, el RoF y otros factores motores del FoF y la PRoF, esta sección presenta además los datos cualitativos relacionados con la ocurrencia de caídas y variables de calidad de vida. Finalmente, la sexta sección, describe los atributos psicométricos de la nueva escala FFS y su aplicación clínica en la EP.

5.1 Conceptualización, prevalencia y medición del FoF y la PRoF en ENGB

Una de las principales contribuciones de este estudio, radica en ser el primero en evaluar la prevalencia del FoF en la AMS y la PSP, y la PRoF en las cuatro enfermedades, así como comparar los parámetros psicométricos de tres instrumentos de medición del RoF y la PRoF en las ENGB estudiadas.

La prevalencia del FoF según la FES-I, fue del 57%. El FoF fue muy prevalente en la AMS (77%) y en la PSP (68%), menos prevalente en la EP (48%) y muy poco prevalente (33%) en pacientes con diagnóstico de EH. El FoF en estos pacientes, supera ligeramente los reportes de prevalencia que han estudiado el FoF en adultos mayores que viven en la comunidad (41 – 49%) (Denkinger et al., 2015;

Jung, 2008). Los reportes de FoF en EP son variables y oscilan entre 11% y 47% (B. Bloem et al., 2001; Lindholm B, 2014), entre 14 – 15% en la EH (Kalkers et al., 2016), y desafortunadamente a la luz de los datos actuales, no hay reportes publicados de FoF en AMS ni PSP.

5.1.1 Evaluación del FoF: aspectos psicométricos y precisión diagnóstica de las medidas del FoF

Es importante examinar las propiedades psicométricas de los instrumentos que miden FoF, para garantizar que se utilice el instrumento más adecuado y factible en el contexto apropiado. En este sentido, una de las principales dificultades en el reporte del FoF reside en la amplia disponibilidad de varios cuestionarios diferentes y el uso intercambiable de disímiles conceptualizaciones del FoF que se han medido en diferentes poblaciones y que dificultan la determinación de la naturaleza del constructo (Jørstad EC, 2005). Conceptos como “autoeficacia relacionada con las caídas” (FSe), “confianza en el equilibrio” (BC) y “consecuencias de las caídas” (CoF), han sido reportados como FoF en el marco de un constructo global conocido como “preocupaciones o inquietudes psicológicas relacionadas con las caídas (FrPC)(T Hadjistavropoulos et al., 2011; Hull SL, 2013; Jørstad EC, 2005; Moore & Ellis, 2008). En este sentido, el uso inadecuado del FoF, como el de todas las categorías de las FrPC, ha creado una confusión generalizada sobre el verdadero significado de, y la diferencia entre, estos constructos. Esto ha dificultado mucho la interpretación y la comparación de estudios que han utilizado el FES.

Jorstad et. al. (2005) en una revisión sistemática sobre las FrPC, reflejaron este sentimiento de confusión, y señalaron que los investigadores deben asegurarse de que el constructo que están midiendo, así como el instrumento utilizado para medirlo, son de hecho el mismo que el constructo que se está investigando (Jørstad EC, 2005) y aunque esta recomendación, desde el entendimiento de las bases metodológicas de una investigación, podría parecer obvia e incluso ingenua, en el campo de estudio del FoF y 15 años después de su publicación, no lo es.

Al revisar los constructos de FSe, FoF y BC, se observa que son de naturaleza bastante similar. Como resultado, los investigadores utilizan varios constructos relacionados indistintamente, para

medir otro constructo. Como ejemplo, la FES que fue diseñada para medir el constructo FSe, se ha utilizado ampliamente para medir el FoF (M Tinetti et al., 1990a), y la Escala ABC (Powell & Myers, 1995), que fue diseñada para medir la BC, ha sido utilizada para medir el FoF (Brouwer, Musselman, & Culham, 2004) y la FSe (Davison, Bond, Dawson, Steen, & Kenny, 2005; Li et al., 2002). En contraste, desde el desarrollo de la escala FES varios autores han demostrado que el FoF y la FSe son dos constructos distintos (McAuley et al., 1997; Tinetti ME, 1994) y, por lo tanto, el FES debería utilizarse para medir una confianza más específica en la capacidad de realizar actividades sin caerse (es decir, la FSe), no el FoF. No obstante lo previamente expuesto, la FES y sus versiones más recientes revisadas y modificadas (FES-I, amFES, mFES, rFES, aFES)¹⁴ se ha continuado usando para medir FoF, y en general está ampliamente aceptado interpretar el FoF como término general para reflejar una baja autoeficacia relacionada con las caídas (T Hadjistavropoulos et al., 2011; Moore et al., 2011). Williams et. al. (2005, p.64) utilizaron indistintamente "FoF" y "baja confianza en el equilibrio", argumentando que era "razonable suponer que ambos llevarían a evitar actividades y, por tanto, a la pérdida del acondicionamiento" (J. Williams, Hadjistavropoulos, & Asmundson, 2005)

Curiosamente, la FES-I se denomina "escala de eficacia de las caídas", pero sus autores sostienen que en realidad mide la "preocupación por las caídas". Aunque parece que la FES-I desde su diseño, ha sido un instrumento prometedor que puede utilizarse para medir las FrPC entre los adultos mayores que viven en la comunidad (K. Delbaere, Close, Mikolaizak, et al., 2010; L. Yardley et al., 2005) y en pacientes con condiciones neurológicas como la esclerosis múltiple (van Vliet et al., 2013) y la EP (Jonasson et al., 2014; Jonasson, Nilsson, & Lexell, 2017; Jonasson et al., 2015) internacionalmente, persiste la confusión en la literatura científica sobre una medida "standard" del FoF .

¹⁴ FES: Falls Efficacy Scale (M Tinetti et al., 1990a); FES-I: International Falls Efficacy Scale (L. Yardley et al., 2005); amFES: amended Falls Efficacy Scale (Buchner et al., 1993); rFES: revised Falls Efficacy Scale (M Tinetti et al., 1994); mFES: modified Falls Efficacy Scale (Hill, Schwarz, Kalogeropoulos, & Gibson, 1996); aFES: adapted Falls Efficacy Scale (Lusardi & Smith Jr, 1997)

Teniendo en cuenta lo previamente expuesto, aún hoy la posición nosológica del FoF sigue siendo vaga y amerita una mejor definición. Desde esta concepción, un enfoque más integrativo del FoF debe ser considerado a partir de las categorías psicológicas multidimensionales del RDoC (Elmer et al., 2016) donde el miedo, como constructo asociado a la amenaza aguda, junto con la ansiedad, como constructo de amenaza potencial, son analizados dentro del sistema psicológico de valencia negativa (Macpherson & Hikida, 2019), donde los neurocircuitos implicados en su génesis, son dilucidados desde su asociación en la patología de los ganglios basales.

Mientras que el FoF se incluye en el DSM-5 como un tipo específico de fobia (DSM-5, 2013), una limitación conceptual importante es que el DSM-5 define “fobia” como “ansiedad o miedo marcados” [p.197] (DSM-5, 2013), sin explicar las diferencias fenomenológicas entre estos conceptos. La categoría del DSM-5 que más se aproxima al FoF es una “fobia específica”, aunque el FoF carece de la gravedad de una fobia, ya que el miedo no detiene a los pacientes para continuar con la mayoría de sus actividades; así lo comprobamos en el estudio 2, donde solo el 20% de los participantes con EP con FoF reportada en la FFS, fueron incapaces de realizar actividades motoras debido al FoF.

El FoF también se ha conceptualizado como pérdida de eficacia, evitación o una consecuencia percibida de una caída (T Hadjistavropoulos et al., 2011; D. A. Nilsson MH, Hagell P, 2010; ME Tinetti & Powell, 1993; L. Yardley & Smith, 2002). En este punto, es imprescindible precisar que la interpretación del FoF en el estudio 1 se basa en el constructo de autoeficacia como fue postulado por Bandura en 1977, y aplicado a las caídas y no en la definición psicológica del miedo en sí. Bandura define este constructo como “el resultado de las creencias personales de los sujetos en relación con su habilidad/capacidad para manejar situaciones”. En este sentido, la evaluación del FoF con la escala FES-I muestra un continuo *in crescendo* del nivel de preocupación que la ejecución de determinadas actividades motoras genera, es decir la autoeficacia para realizarlas sin el temor de caer. El uso de puntos de corte ≥ 28 es sinónimo de alto nivel de preocupación por las caídas, es decir FoF. Por otro

lado, con base en los hallazgos del estudio 2, creemos que la pérdida de eficacia y el FoF son conceptualmente diferentes si la medición se realiza con un instrumento como la FFS, que en su diseño contempla *a priori* el estado de la capacidad motora del individuo, frente a una situación particular y solo a partir de esa valoración el FoF asociado a dicha actividad. Es así como encontramos que la mayoría de los pacientes con EP, son conscientes de que no pueden realizar actividades específicas, sin necesariamente tener FoF. De forma similar, ocurre con el concepto de FoF como “consecuencia percibida de una caída” (T Hadjistavropoulos et al., 2011; L. Yardley & Smith, 2002), a partir de nuestros hallazgos en EP, donde alrededor de un tercio de los pacientes sin caídas tenían FoF (37% estudio 2 y 31% estudio 1), 11% en EH, 6% en AMS. En el grupo de pacientes con PSP, no hubo reportes de FoF en quienes no tuvieron caídas. Por último, la evitación es intrínseca a la fenomenología del miedo o la fobia (es decir, la "evitación fóbica") y, por tanto, no es más que una manifestación específica del miedo (T Hadjistavropoulos et al., 2011).

5.1.2 Evaluación de la P_{RoF}: Concordancia entre medidas y aspectos psicométricos

La respuesta de los individuos, viviendo en la comunidad con amenazas de caídas, es dependiente de su percepción de riesgo. Los pacientes con ENGB corren un riesgo considerable de sufrir caídas, pero muchos parecen no ser conscientes y no autoperibirse en riesgo y, en consecuencia, no expresan preocupación por caerse. Los autores desconocen estudios en los que la concordancia entre la P_{RoF} y el RoF haya sido evaluada en ENGB. Los aspectos psicológicos del RoF han sido insuficientemente estudiados. La evidencia encontrada es en adultos mayores que viven en la comunidad y sin enfermedades neurodegenerativas que afecten el equilibrio, lo cual podría entorpecer la extrapolación de los resultados a poblaciones con ENGB. Sin embargo, ha sido demostrado que tanto el RoF fisiológico como el RoF percibido, contribuyen al RoF futuro de una persona. En línea con nuestros resultados sobre la concordancia entre RoF y P_{RoF}, Delbaere y cols (2010) encontraron que la mayoría de los participantes pudieron evaluar con precisión sus

probabilidades de caer, pero alrededor de un tercio no fueron acertados por sobreestimar o subestimar este riesgo. El riesgo percibido de caídas de los pacientes debe evaluarse periódicamente usando una herramienta con confiabilidad y validez establecidas. Es importante que los pacientes identifiquen su RoF y que los profesionales sanitarios comprendan cómo los pacientes perciben su riesgo de caer. La concordancia ponderada de la pregunta única cerrada sobre P_{RoF} y las medidas objetivas del RoF fue discreta en todos los grupos. El riesgo percibido de caerse evaluado con la pregunta única cerrada sobre P_{RoF}, subestimó el RoF respecto de los tres instrumentos de medición del RoF: BBS, TUG y TMT (64% *versus* 79%, 81% y 70%, respectivamente). La pregunta única cerrada sobre P_{RoF}, mostró niveles aceptables de sensibilidad y especificidad en la detección de la P_{RoF}. Fue frecuente el reporte de P_{RoF} (64%), siendo su reporte en los pacientes con AMS, EP y PSP como sigue: 77%, 76% y 59% respectivamente. Respecto de nuestra hipótesis sobre la correlación entre el FoF y la P_{RoF} en ENGB, Fue interesante encontrar que menos de la mitad (43%) de los pacientes con EH, se autoperciben en riesgo de caerse, con un alto porcentaje de pacientes con más de 2 caídas por año, mientras que un 67% había reportado caídas recurrentes y entre 57% y 62% tenían alto RoF según BBS, TMT y TUG. Este grupo, además, fue el único en el que hubo diferencias significativas entre FoF y P_{RoF}. De los individuos que tenían FoF con P_{RoF} y sin P_{RoF} (67% *versus* 8%). Estos hallazgos implican mecanismos asociados con procesos cognitivos de disminución y/o pérdida de autoconciencia, anosognosia, o disminución del *insight* de síntomas reportados en la EH (McCusker & Loy, 2014; Sitek et al., 2014), lo cual permitiría explicar por qué, el FoF y la P_{RoF} no correlacionan linealmente entre sí en este grupo de pacientes. Estos mecanismos han sido descritos también como factores de riesgo de caídas en población adulta mayor (T. Mihaljcic, Haines, Ponsford, & Stolwyk, 2017) y es además una posible explicación para experimentar menos FoF (Haines et al., 2015).

5.1.3 Asociación entre la P_{RoF} y el FoF

El miedo ha sido reportado como el factor emocional más importante de la percepción de riesgo, en distintas circunstancias de exposición a amenazas (Fischhoff et al., 1978; Slovic, 1987), ya

que orienta la valoración de la peligrosidad de una situación, e influye en la preparación para afrontar el peligro o la amenaza del bienestar (Ellsworth & Smith, 1988), al punto de llevarla a sobreestimar la probabilidad de daño que tiene el peligro al que se teme (Higbee, 1969). En función de esta conocida relación, nuestra hipótesis sobre la asociación entre el FoF y la PRoF fue comprobada en los pacientes con ENGB. En estos pacientes fue más frecuente la coexistencia del FoF con la PRoF respecto del grupo con FoF que no perciben el riesgo de caerse (67% *versus* 39%). Además, los pacientes con PRoF puntuaron más alto en la escala de FES-I respecto de los que no reportaron PRoF (51 *versus* 34 puntos). A pesar de estas asociaciones, ni la PRoF ni el FoF fueron predictores de riesgo entre sí, en el análisis multivariado. Esto podría ser explicado a partir de las diferencias en la relación entre caídas-PRoF, por un lado, y caídas-FoF por otro; ya que la percepción se mide en función de que los pacientes recuerden eventos recientes, hayan experimentado directamente daños por caídas e identifiquen los riesgos de caídas en el entorno. Las caídas no fueron un predictor de la PRoF en los modelos multivariados, pero sí del FoF. Lo cual indica que la historia de caídas determina el temor a futuras caídas, y es probable que incentive respuestas o acciones para mitigar el riesgo. En este sentido, se entiende que no basta con estar expuesto a un conjunto de peligros o el temerles para lograr identificarlos y juzgarlos peligrosos, sino que otros factores, posiblemente del procesamiento cognitivo, modulan la relación FoF-PRoF en estos pacientes. Se sabe que el miedo incentiva el recuerdo de eventos pasados, especialmente los desagradables, haciendo más fácil y accesible la recuperación de trazos de memoria, asociaciones y acciones relacionadas con el peligro, es decir un procesamiento más racional que emocional de los eventos (M Finucane et al., 2003).

Mientras el miedo influye en la evaluación subjetiva de riesgos, esta emoción negativa no permite explicar cómo se percibe el RoF independientemente de la historia de caídas. Por ejemplo, durante la evaluación médica, basada en el examen clínico de la estabilidad postural, la marcha y el equilibrio tanto dinámico como estático, se llega a una determinación de riesgo a partir de la cuantificación del RoF, mientras que los sujetos utilizan la información que captan del entorno físico y

comunicativo para evaluar su RoF. Las incongruencias entre la evaluación experta del RoF y la PRoF que tienen los pacientes con ENGB y RoF alto, generan errores de interpretación del RoF de dos tipos:

1. los sujetos tienen una mayor PRoF que el RoF real, es decir sobreestiman o identifican peligros inexistentes, de modo que tienden a exagerar sus respuestas (por ejemplo, la autorestricción de actividades cotidianas para no caer) ante cualquier AVD que deben realizar; y
2. los sujetos no identifican el entorno como un riesgo potencial de caídas o no se sienten vulnerables a este, es decir subestiman el riesgo o no identifican los riesgos existentes, y por ello frecuentemente no toman las medidas de precaución para enfrentarlos (Pidgeon et al., 2003). Es posible que el FoF, la historia de caídas y el recuerdo de éstas, y la PRoF estén vinculados de manera distinta o particular para cada patología, ésta afirmación preliminar debería ser corroborada en posteriores etapas de la investigación.

5.2 Aspectos cognitivos del FoF y la PRoF

Aunque esta tesis se basó, principalmente, en estudios exploratorios, hipotetizamos que ciertas disposiciones cognitivas, como son una alta capacidad de reflexión o de autoconciencia, permitirán a los individuos utilizar recursos cognitivos (ejecutivos y atencionales), para reflexionar sobre los juicios de riesgo sobre su vulnerabilidad a las caídas y, en consecuencia, la percepción de dicho riesgo con la posibilidad de además desarrollar FoF. Administramos una batería neuropsicológica para explorar esta posible relación. Nuestro interés, principalmente, se enfocó en las funciones ejecutivas, memoria de trabajo, inhibición de estímulos, atención y velocidad de procesamiento de la información. Estas habilidades pueden estar involucradas en prestar atención a información relevante e inhibir los elementos que distraen durante la realización de actividades motrices. Esto nos permitió identificar una discrepancia entre el riesgo de caídas percibido y el riesgo objetivo asociado a un peor rendimiento cognitivo, esperando encontrar acuerdo, es decir, a mayor RoF mayor PRoF y que los individuos con mejores capacidades cognitivas, mostraran una correlación directa entre ambos

parámetros. No encontramos asociación entre variables cognitivas entre quienes tienen PRoF y quienes no, de forma general; sin embargo, cuando el análisis segregó por grupos con base en la asociación entre PRoF y RoF, se obtuvieron resultados interesantes que nos permitieron probar nuestra hipótesis, sobre la determinación cognitiva de la PRoF. Sin embargo, debido a que la evaluación de la PRoF no ha sido examinada previamente en ENGB y no hay escalas validadas para su determinación en estas enfermedades, en ésta tesis el constructo PRoF fue evaluado con la pregunta única cerrada *¿Siente que está en riesgo de caerse?* Hipotetizamos que una menor PRoF se asocia a mayor disfunción cognitiva. Hubo un alto nivel de acuerdo entre PRoF y RoF, en la mayoría de los sujetos (71%), quienes estuvieron en desacuerdo (RoF sin PRoF o PRoF sin RoF), rindieron peor en las pruebas FAB, FVF y SDMT. Entre ellos, un 76% tuvo desacuerdo de tipo RoF sin PRoF, es decir quienes subestimaron que se encontraban en RoF, estándolo. Esta categoría es la de mayor vulnerabilidad de daño por caídas, siendo este grupo predominante en la PSP (46%), seguido por EH y AMS (26%) y EP (5%). Se encontró un desempeño deficiente en TMT-B, además de FAB y FVF en este grupo respecto de quienes mostraron desacuerdo de tipo PRoF sin RoF, donde el grupo con EP representó el 50%, seguido de EH (33%) y PSP (17%). Además, a partir del análisis independiente de PRoF en PSP, se observó que quienes no tenían PRoF rindieron peor en las pruebas MoCA, SDMT y demoraron más tiempo en completar la tarea TMT-B.

La disfunción ejecutiva que caracterizó al grupo con desacuerdo de tipo RoF sin PRoF sugiere que estas funciones desempeñan un rol fundamental en la evaluación acertada de un riesgo y el comportamiento de precaución ulterior. La prueba TMT-B mide flexibilidad cognitiva, la que es determinante en la toma de decisiones adaptativas. En individuos sanos, la conectividad funcional entre la PFC ventrolateral y el estriado ventral se asocia con la flexibilidad cognitiva. Alteraciones en este circuito han sido reportadas en EP (Robbins & Cools, 2014) y EH sintomática y presintomática (Gray et al., 2013; Langley et al., 2020) y compromete el circuito prefrontal-estriatal. Aunque puntualmente las alteraciones de la flexibilidad cognitiva no han sido estudiadas en PSP, en esta

enfermedad, ha sido reportado un síndrome disejecutivo global que implica deterioro de memoria de trabajo, flexibilidad cognitiva y del control inhibitorio (Rittman, Coyle-Gilchrist, & Rowe, 2016). Siendo que, la flexibilidad cognitiva se refiere al cambio adaptativo de comportamiento en respuesta a las contingencias ambientales cambiantes (V. J. Brown & Tait, 2010; Uddin, 2021), sus alteraciones parecen desempeñar un rol en la acertada evaluación de riesgos en función de la carga de riesgo individual.

Los pacientes con PSP tienen dificultades para reconocer una amplia gama de emociones negativas como la ira, el disgusto, la sorpresa, la tristeza y el miedo como resultado de la alteración de varios procesos neurocognitivos (Ghosh, Rowe, Calder, Hodges, & Bak, 2009) cuyo reconocimiento se afecta tras el daño focal en la corteza frontal ventral (Hornak et al., 2003) que se muestra atrófica en estos pacientes (Cordato, Duggins, Halliday, Morris, & Pantelis, 2005) y se cree contribuye en la alteración de la percepción de riesgos. Además, otras regiones como son los ganglios basales y la ínsula, necesarias para el reconocimiento del disgusto (Sprengelmeyer, Rausch, Eysel, & Przuntek, 1998) y la amígdala en el reconocimiento del miedo (Calder, Lawrence, & Young, 2001), son también afectadas en la PSP (Brenneis et al., 2004). De forma similar, en la EH la activación de la región ventral inferior de la corteza frontal izquierda (área 47 Brodmann), participan en el reconocimiento de emociones, independientemente de la emoción que se reconoce (disgusto, miedo, ira) y la salida de estos sistemas converge en las regiones frontales, para un mejor procesamiento de la información (Sprengelmeyer et al., 1998).

Estos hallazgos son relevantes en la comprensión de la ausencia de PRoF, sugiriendo que probablemente estos individuos no cuentan con la capacidad de procesamiento de las fases cognitivas, para identificarse en riesgo real de caerse. Nuestros resultados corroboran los hallazgos de estudios que sugieren la presencia de alteraciones cognitivas en asociación con la PRoF (Demnitz et al., 2016; Kawasaki T, 2020; Rovinovitch & Cronin, 1999; Sakurai et al., 2013). Las medidas de las habilidades

cognitivas ejecutivas son mediadas por vía frontal, y probablemente asociadas al proceso de disponibilidad en el que rápidamente son evocados eventos con carga emocional (Slovic et al., 2004). Por lo tanto, las personas que no perciben que están en riesgo de caerse, estándolo, pueden tender a no inhibir estas respuestas afectivas o intuitivas y, en consecuencia, actuar de acuerdo con sus instintos intuitivos al juzgar la ausencia de RoF.

Curiosamente, el MoCA como prueba de cognición general no estuvo asociado a FoF ni a PRoF cuando se evalúa el desacuerdo frente al acuerdo, pero sí resultó ser un factor determinante cuando se establece la asociación entre desacuerdo (RoF sin PRoF y PRoF sin RoF), donde un menor rendimiento se asocia a RoF en ausencia de PRoF. Aun así, si el MoCA mide la capacidad cognitiva general, no parece tener un impacto fuerte y específico, al juzgar la cantidad de riesgo que conlleva una actividad determinada como sí lo hace el desempeño en las mediciones de funciones ejecutivas en su capacidad de procesar y resolver problemas relacionados con el RoF. Tomados en conjunto, nuestros hallazgos indican que la relación discordante entre PRoF y RoF, se relaciona con la capacidad cognitiva específica de planificación, programación y procesamiento de la información, así como la disposición para identificar situaciones intrínsecas motoras que los hacen proclives a las caídas.

Se sabe que la relación entre FoF y cognición depende de la gravedad de los problemas cognitivos (Borges et al., 2015; Uemura et al., 2014). En esta línea, esperábamos que varias habilidades cognitivas generales estuvieran relacionadas con el FoF, sin embargo, a diferencia de la asociación que, si observamos con la PRoF, no encontramos correlaciones entre el incremento de la puntuación en la escala de FES-I y la disminución del rendimiento en ninguna de las pruebas cognitivas aplicadas. Aunque nuestros hallazgos en el análisis multivariado mostraron como predictor de FoF al peor desempeño en la prueba SDMT, de forma general creemos que el FoF no está determinado por variables cognitivas ya que no hubo asociación entre el FoF y la cognición. Es importante tener en cuenta que, aunque el SDMT es una prueba neuropsicológica útil que mide memoria de trabajo,

velocidad de procesamiento de información, atención sostenida, focalizada y selectiva, función visuoespacial y praxias constructivas (Sheridan et al., 2006), su versión escrita podría no ser tan apropiada en enfermedades con afectación motriz de miembros superiores (Jaywant, Barredo, Ahern, & Resnik, 2018).

No encontramos asociación entre el FoF y la disfunción cognitiva general, ni por subdominios en AMS, PSP ni EP. En contraste, en la EH se observó que el grupo con FoF rindió peor, en general, en todas las pruebas cognitivas, pero únicamente SDMT fue significativa en diferenciar a los grupos, por lo cual una menor velocidad de procesamiento de la información en esta patología debe ser explorada en la comprensión del FoF. Por otro lado, en relación con la asociación de FoF y caídas, se observó que tener historia de caídas recurrentes y FoF (Grupo 1), se asoció a un peor rendimiento en SDMT, respecto de quienes solo presentaron FoF sin antecedente de caídas (Grupo 2), por lo tanto, probablemente el impacto de la cognición en el FoF esté más asociado a la coexistencia con caídas y no al FoF de forma independiente.

Aunque no logramos probar nuestra hipótesis sobre el rol determinante de la disfunción cognitiva en la génesis del FoF en las ENGB, creemos que estos resultados se explican a partir de nuestros hallazgos sobre la asociación entre PRoF y cognición explicados previamente en esta sección. Este planteamiento puede ser avalado a partir de la observación del grupo de pacientes con AMS, quienes reportaron los niveles más altos de FoF, a su vez que mostraron un mejor perfil cognitivo general y una mayor frecuencia de caídas recurrentes (95%), entendiendo que tener miedo implica la necesidad de un procesamiento cognitivo analítico de la medición de riesgo y la conducta posterior; por tanto, no resulta extraño que para desarrollar miedo en este grupo de pacientes, sea necesario un buen funcionamiento cognitivo. En realidad, la falla de los procesos cognitivos está asociada a no percibir el riesgo de caerse cuando existe evidencia de encontrarse en riesgo (RoF sin PRoF) y no, en el desarrollo de FoF, que como fue esclarecido en la sección 1, funciona como una preocupación excesiva, disfuncional y duradera más allá que la percepción acertada del RoF.

Paradójicamente, en el grupo con EP, un peor rendimiento en SDMT y TMT-B fue observado en asociación con la PRoF. Este resultado no contradice nuestra hipótesis sobre un peor rendimiento cognitivo asociado a menor PRoF, sino que puede ser explicado a partir de que el grupo con PRoF respecto del no PRoF tenía mayor edad, peor estado motor (MDS-UPDRS III) y mayor consumo de LED; por lo tanto, menor probabilidad de un rendimiento eficiente en pruebas que implican una mayor exigencia en el desempeño manual (SDMT y TMT-B), respecto de las otras pruebas de desempeño predominantemente oral (MoCA, FAB, FVF, SWCT), en las cuales el grupo con PRoF rindió mejor. Además, EP representó un 50% del grupo en desacuerdo de tipo PRoF sin RoF, es decir quienes perciben que están en riesgo de caerse en ausencia de un alto RoF, ha mostrado una tendencia a la sobreestimación del RoF.

5.3 La ansiedad, el FoF y la PRoF

En nuestro estudio, quedó en evidencia que existe una estrecha vinculación de algunas determinantes no motoras del FoF como son la ansiedad y la depresión en ENGB. La presencia de niveles más altos de ansiedad resultó ser un predictor significativo tanto del FoF, como de la PRoF en las ENGB. Esta asociación fue significativa tanto en el análisis univariado como multivariado. Nuestros hallazgos sobre correlaciones positivas entre el incremento del FES-I y un mayor puntaje en las escalas de depresión, ansiedad y apatía, sugieren la posible vinculación entre una mayor morbilidad psiquiátrica y el desarrollo de FoF en las ENGB. Esta asociación, luego del análisis por patologías, solo fue corroborado en la PSP, donde tener FoF fue comórbida con ansiedad y depresión. No encontramos asociación entre ansiedad con FoF ni PRoF ni en la AMS, EH ni EP. Aunque, en la EP, el TAG fue predictor significativo de caídas en el estudio 2, como será desarrollado posteriormente. Indistintamente de la historia de caídas, todos los sujetos que tuvieron FoF reportaron altos niveles de ansiedad, en favor de la sustentación sobre una base fisiopatológica y clínica común entre FoF y ansiedad (Juyoen et al., 2020).

Los trastornos emocionales son comunes en la EP y alrededor de un tercio de los pacientes con EP son diagnosticados con trastornos de ansiedad, siendo el TAG el más frecuente (14%) (Broen MP, 2016), una tasa que es significativamente más alta que la reportada, para ancianos sanos (Geda YE, 2008; Trollor JN, 2007) y con valores que oscilan entre 20 a 69%, para la ansiedad no clínica (Kulisevsky J, 2008). En esta línea, un hallazgo relevante del estudio de validación de FFS fue la asociación del FoF con TAG, siendo además predictor significativo de caídas durante un período de seguimiento de 12 meses, lo cual contribuye a una mejor conceptualización de FoF en la EP, aunque sugerimos que investigaciones futuras examinen si esta asociación se extiende a la ansiedad subclínica (M. Payette et al., 2017).

De forma similar, en PSP no resulta sorprendente la comorbilidad entre FoF, ansiedad y depresión. Aunque no existen reportes sobre la prevalencia de FoF en esta enfermedad, otros trastornos neuropsiquiátricos como la apatía, la depresión y la ansiedad son frecuentemente reportados desde etapas tempranas, siendo la apatía un marcador neuropsiquiátrico muy prevalente en ésta (62% – 80%), seguido por la depresión (40% – 56%) (Belvisi et al., 2018) y ansiedad (24%) (Gerstenecker, Duff, Mast, & Litvan, 2013). Aunque es probable que los mecanismos patológicos de la ansiedad y el FoF estudiados en población adulta mayor y EP sean extensivos a otra ENGB como la PSP, no existen estudios que evalúen su asociación con FoF en PSP que nos permita corroborar este supuesto. Creemos, sin embargo, que, en la PSP, el rol de la disfunción del lóbulo frontal con rasgo predominante de los síntomas no motores (desinhibición, apatía, comportamientos socialmente inapropiados, ansiedad y agitación, entre otros) juega un rol importante en la no PRoF, al ser el grupo con mayor discrepancia en tener RoF sin PRoF (76%).

La asociación entre FoF, caídas y ansiedad ha sido ampliamente estudiada en población anciana (F. A. Gagnon N, Naglie G, Devins GM. , 2005; Hull SL, 2013; Painter JA, 2012). A su vez, se ha mostrado que una marcada correlación con variables emocionales: ansiedad y depresión (Gagnon N,

Flint AJ, Naglie G, & Devins GM, 2005). Varios estudios han encontrado relaciones sólidas y significativas entre cualquier trastorno de ansiedad y FoF (Friedman et al., 2002; F. A. Gagnon N, Naglie G, Devins GM. , 2005; L. Yardley, 2004), en el mismo sentido, se ha postulado la relación entre TAG y FoF [incluida la preocupación excesiva por varios temas (DSM-5, 2013)], aunque parece intuitivo, nunca se había informado específicamente en EP (M. C. Payette et al., 2017). En consecuencia, existen algunas inconsistencias relacionadas con esta asociación que vale la pena analizar ya que, si bien, en el pasado, la FoF se había descrito como una ansiedad específica dirigida hacia un factor provocador particular (es decir, la caída) y, por lo tanto, puede considerarse como un caso especial de ansiedad, que es el término genérico comúnmente empleado para describir reacciones de miedo (L. Yardley, 2004; Yardley L, 2001).

La comorbilidad de FoF y ansiedad no necesariamente empeoran el pronóstico funcional de los pacientes. Un creciente cuerpo de evidencia, sugiere que el equilibrio estático en pacientes con EP y en controles ancianos sanos son igualmente susceptibles a la influencia de la ansiedad (Pasman EP, 2011). En una serie de estudios experimentales, con adultos mayores donde los niveles de ansiedad se manipularon elevando a los participantes a diferentes alturas, mientras que algunos resultados mostraron un efecto negativo de la ansiedad que podría afectar la capacidad de ajustar la posición del cuerpo cuando se expone a una caída potencial (Carpenter MG, Frank JS, & Silcher CP, 1999; F. J. Carpenter MG, Adkin AL, Paton A, Allum JHJ,, 2004); otros mostraron que la ansiedad está relacionada con una estrategia de protección al caminar, al reducir la velocidad y la longitud del paso (S. D. Delbaere K, Crombez G, Lord SR., 2009), lo que resulta en una reducción de la estabilidad al caminar (Latt MD, 2008; Menz HB, 2007) y, por lo tanto, aumenta el RoF (S. D. Delbaere K, Crombez G, Lord SR., 2009). Estos autores no respaldan la opinión de que las personas que manifiestan FrPC pueden no ser capaces de mantener el equilibrio tan bien como las que no temen caerse (T Hadjistavropoulos et al., 2011). En línea con nuestros resultados, Moller et al. (2009) postulan que las emociones repentinas pueden interferir con los mecanismos para mantener el equilibrio (Moller et al., 2009). Entre la población

adulta mayor, encontraron un mayor RoF y posterior fractura de cadera o pelvis hasta una hora después del estrés emocional, en comparación con períodos sin esos síntomas. Además, otro estudio (Delbaere K et al., 2010) ha reportado que los niveles altos de FoF estaban relacionados con caídas futuras y esta relación se explica principalmente a través de vías psicológicas en la comorbilidad depresión-ansiedad (Gagnon N et al., 2005; Hughes et al., 2015; Painter JA, 2012; Van Haastregt JCM, Zijlstra GAR, Van Rossum E, Van Eijk JTM, & Kempen GIJM, 2008), mientras que la asociación entre FoF con depresión y ansiedad ha sido reportada por otros autores como controversial, poco robusta o ausente (Denkinger et al., 2015) (Iaboni A et al., 2015).

La falta de asociación entre FoF y ansiedad en la AMS y la EH puede ser explicada a partir de la definición del FoF como "baja autoeficacia percibida" sobre el equilibrio (T Hadjistavropoulos et al., 2011), lo que implica creencias y confianza en la capacidad de uno para evitar una caída. Está bien establecido que ciertas creencias pueden llevar al miedo y la ansiedad (Denkinger et al., 2015) sin que necesariamente concurren con la ansiedad. Como tal, no es sorprendente que se haya encontrado que las creencias de autoeficacia (usando FES-I) no están relacionadas en absoluto con la ansiedad en algunos estudios (A. Fasano et al., 2017; Pasman EP, 2011). Cuando las creencias de baja autoeficacia coexisten con el miedo, se podrían interpretar como relacionadas con el aspecto cognitivo del miedo (H. G. Nilsson MH, Iwarsson S, Hagell P. , 2012) y sustentar que el FoF pertenece a una variedad específica de distrés emocional (una condición psicológica que generalmente se cubre si ocurre como resultado de un accidente, por ejemplo, caídas), en lugar de un tipo de ansiedad en pacientes con EH, con base en la asociación con PRoF, pero no con FoF en este grupo de pacientes. En este sentido, el entendimiento de la asociación entre ansiedad y FoF en EH, puede tener un punto de partida teórico en el planteamiento de Solymosi et al. (2021) respecto a las manifestaciones del miedo como una preocupación funcional o disfuncional, siendo funcional cuando se interpreta como una preocupación razonable, por la posibilidad de una caída (PRoF) y disfuncional sería propiamente el FoF como un nivel extremo de preocupación por las caídas (Solymosi et al., 2021).

Respecto de nuestro hallazgo de asociación entre FoF y depresión, varios estudios lo respaldan, confirmando que el FoF está fuertemente asociado con síntomas y trastornos depresivos (Deshpande N, 2008; Gagnon N et al., 2005; F. A. Iaboni A, 2013; van Haastregt JC, 2008). Además, se ha encontrado que la depresión predice la persistencia tanto del FoF (Austin N, 2007) como de la restricción de la actividad relacionada con el miedo (Murphy SL, 2002). De acuerdo con estudios anteriores (F. A. Iaboni A, 2013), los participantes con un trastorno depresivo tenían un miedo más severo de caídas, menor eficacia de caídas (menos confianza) y mayor restricción de actividades por FoF. Las personas deprimidas también estaban más ansiosas y tenían un menor sentido de dominio que su contraparte no deprimida (Iaboni A et al., 2015).

5.4 Variabilidad de la frecuencia cardiaca, el FoF y la PRoF

La medición de la VFC es un método complementario no invasivo comúnmente utilizado para estimar la actividad del SNA. La evaluación del SNA como herramienta, para la detección de caídas y en consecuencia del FoF es relativamente reciente. Diferentes estudios han utilizado la evaluación del SNA y, en particular, la VFC, para detectar y predecir el RoF en otras poblaciones (Castaldo, Melillo, Izzo, De Luca, & Pecchia, 2017; Nocua, Noury, Gehin, Dittmar, & McAdams, 2009; Razjouyan J, 2017). Sin embargo, la PRoF centrada en la disfunción autonómica no ha sido suficientemente estudiada en la población general, y no existen estudios previos enfocados en la VFC con cambios posturales en poblaciones con ENGB. En relación con la VFC, hasta donde sabemos, este es el primer estudio que incorporó la relación entre el FoF y la VFC a corto plazo, en diferentes posiciones en ENGB. Uno de los hallazgos más relevantes de esta tesis, fue demostrar la asociación del FoF con la disminución global de la VFC, tanto en ER como en bipedestación con disfunción predominantemente parasimpática e independientemente de HO. Hubo correlaciones negativas significativas entre el puntaje de FES-I y la VFC durante el reto ortostático en variables del dominio tiempo y frecuencia en ambas posiciones. El grupo con FoF presentó una disminución global de la VFC medido por SDNN en ER y EB, menores

valores en el rango de las bajas frecuencias en ambas posiciones (LF) y menores valores en el rango de alta frecuencia en bipedestación (HF), respecto del grupo que no presentó FoF, lo cual sugiere disfunción autonómica a predominio parasimpático, sugiriendo que a medida que la preocupación por la caídas aumenta, la VFC disminuye probablemente como respuesta al factor estresor extrínseco que representa una caída como amenaza latente. Además, resulta interesante que los grupos con FoF (Grupo 1 y 2), indistintamente de la historia de caídas, presentan una reducción global de la VFC; sin embargo, luego del análisis de regresión ninguna variable de la VFC predijo el FoF.

La VFC no fue útil para diferenciar FoF de ausencia de FoF en la AMS, EP y PSP. En contraste, en EH un mayor índice de relación LF/HF en ambas posiciones, con un patrón de VFC consistente con una mayor prevalencia simpática, se asoció con el FoF. En la EH en particular, es la primera vez que esta asociación es establecida para identificar FoF. En este grupo específico de pacientes, la disminución de los valores de la VFC parasimpática, identifica adecuadamente tener FoF, independientemente de los fenómenos ortostáticos. Es así, que la relación LF/HF debe interpretarse como una medida de predominio simpático relativo (Hayano & Yuda, 2019; Task Force, 1996). Otros cambios en la VFC (aumento de DFA α_1 , disminución de RMSSD) fueron observados en los pacientes con EH y FoF, aunque no alcanzaran el valor de significancia, también apuntan en la misma dirección; por lo tanto, estos resultados podrían reflejar una disminución de la modulación vagal. Estudios previos apoyan estos resultados, ya que mostraron una alteración estructural subyacente consistente en la degeneración en los núcleos vagales centrales en la EH (Bird, 1997) (Kobal et al., 2010; Melik, Kobal, Cankar, & Strucl, 2012). Se ha reportado disfunción del SNA en la población con EH (Andrich J et al., 2002; Sharma, 2002). La mayoría de los informes mostraron hiperactividad simpática temprana (Andrich J et al., 2002; Bär et al., 2008; Bellosta Diago et al., 2018; Bellosta Diago et al., 2017; Cankar et al., 2018; Kobal, Meglič, Mesec, & Peterlin, 2004). El mecanismo más probable que subyace a estos hallazgos es un defecto estructural inducido por apoptosis en la red autónoma central, como el sistema límbico, el tallo cerebral o el hipotálamo (E. Benarroch, 1993; Rosas et al., 2008).

La utilidad de la VFC a corto plazo no ha sido reportada previamente en relación con FoF ni con PRoF, pero sí respecto del RoF. Recientemente, logramos demostrar que la VFC a corto plazo es útil para identificar pacientes con EH con alto RoF (Terroba-Chambi, Bruno, Vigo, & Merello, 2020). Asimismo, Castaldo y col. (2017) mostraron que una VFC deprimida, aumentaba hasta en cinco veces el RoF, ya que la VFC deprimida reflejaría una capacidad reducida para reaccionar ante situaciones de riesgo. Del mismo modo, Nocua et al. (2009) encontraron un valor predictivo positivo del 73.8% cuando incluyeron la actividad del SNA para mejorar la tasa de detección de los sensores de caída durante las caídas simuladas. Otros autores (Bär et al., 2008; Melik et al., 2012) identificaron que el perfil de la VFC difería entre los participantes en EH temprana que exhibían una variabilidad de baja HF y alta de LF en comparación con los grupos preclínicos y controles. Estos resultados sugieren un predominio simpático en pacientes con EH presintomática y con afectación clínica leve y moderada (Kobal et al., 2010). Por el contrario, otro estudio (Sannino, Melillo, Stranges, De Pietro, & Pecchia, 2015) no encontró diferencias en los valores de LF y HF entre los grupos de control, presintomáticos y EH temprana. Los posibles cambios sutiles en el SNA, los diferentes métodos de evaluación clínica, las diferencias en el tamaño de la muestra y las diferencias individuales en el inicio y la progresión de la enfermedad, así como la no inclusión de factores como el FoF en los estudios, podrían explicar las discrepancias entre los resultados.

Respecto de la relación de desacuerdo entre RoF y PRoF, se identificó disfunción autonómica con menor VFC y disfunción parasimpática (menor HF, mayor LH/HF y menor RMSSD en ER) en los grupos con desacuerdo indistintamente del tipo (RoF sin PRoF o PRoF sin RoF) así como mayor mRR en el grupo en desacuerdo de tipo RoF sin PRoF. Estos resultados en las alteraciones cognitivas de tipo ejecutivo pueden ser explicadas con base en el modelo de Integración neurovisceral de Thayer y Lane (2000), donde la desregulación tónica de la corteza prefrontal sobre las estructuras límbicas actúan para suprimir la actividad parasimpática, activar los circuitos simpáticos y generar modificaciones de

la VFC, siendo una medida del efecto agregado de la actividad en una red cerebral compleja, regulada de arriba abajo por la corteza prefrontal (J. Thayer & Lane, 2000).

Finalmente, resulta llamativo, aunque no inesperado, que no se encontraron diferencias clínicas ni autonómicas entre los pacientes con AMS con o sin FoF, aunque los trastornos autonómicos son relevantes en el diagnóstico de la AMS, la disfunción autonómica evaluada por VFC a corto plazo no constituye un instrumento de discriminación entre pacientes con y sin FoF. Aunque no hay literatura disponible que contraste nuestros resultados, creemos que esto podría ser explicado a partir del impacto funcional que la carga de enfermedad acelerada impone, de forma temprana, el uso de dispositivos de asistencia para la marcha, que en general brindan mayor seguridad y en consecuencia menor FoF. A partir del análisis multivariado se observó que valores mayores de SDNN y menores de RMSSD predicen tener PRoF, lo cual las define como variables que representan el estado de estrés asociado a la identificación de un factor amenazante, en este caso las caídas. Algunos resultados paradójicos y difíciles de explicar fueron encontrados en el análisis de asociación entre VFC y PRoF en AMS. El grupo que no percibió que estaba en riesgo de caerse, mostró un patrón de menor VFC (SDNN, RMSSD en ER) probablemente debido a la mayor afectación del SNA en esta patología, lo que sugiere que un estado de estrés fue asociado al grupo que no identifica la amenaza de caídas, habiendo sido estos parámetros los únicos de diferenciación entre grupos en AMS, estos hallazgos deberían ser replicados en muestras más grandes, para corroborar su implicancia clínica en enfermedades con marcada afectación del SNA.

Uno de los aportes más significativos de la presente tesis, en el orden de la disfunción autonómica asociada al FoF, fue la disociación entre HO y alteraciones de la VFC. La dinámica de la presión arterial y la frecuencia cardíaca, en particular la capacidad de restaurar la homeostasis después de estar de pie, depende en gran medida del estado del SNA (Sannino et al., 2014). La prevalencia de HO en nuestra población fue variable en las cuatro enfermedades AMS, EP, PSP y EH (64%, 29%, 23%

y 14%, respectivamente), usando el índice de HOn descrito por Norcliffe-Kaufmann et al. (2018) las prevalencias fueron en AMS, EP y PSP en el 46%, 24% y 9% respectivamente. No se encontró HOn en la EH. Nuestros hallazgos revelan ausencia de asociación entre FoF y HO, así como entre PRoF y HO, tanto en el análisis univariado, como en los modelos de predicción multivariados, sugiriendo que en nuestra población la HO no constituye un factor de riesgo del FoF ni de PRoF. Curiosamente, nuestros resultados no identifican a la HO como un factor significativo del FoF ni de la PRoF. Estos resultados son una prueba importante de que la VFC es un factor cardíaco independiente aislado de los cambios en la presión arterial durante los cambios posturales, al menos en nuestra población y específicamente en la EH en etapas tempranas y medias, como se ha informado anteriormente (Bär et al., 2008). Se sabe poco acerca de las posibles alteraciones de la actividad reguladora simpática vascular en pacientes sin HO o síntomas de intolerancia ortostática en otras enfermedades neurodegenerativas (Barbic et al., 2007). Aunque no está bien documentada en pacientes con EH, la HO se ha examinado extensamente en la EP, en quienes alrededor del 50% sin HO, se pudo identificar un cierto grado de anomalías cardíacas simpáticas en la posición supina (Goldstein, Holmes, Dendi, Bruce, & Li, 2002). En este sentido, habría que ponderar algunos aspectos del análisis de esta disociación. En primer lugar, aún no se ha dilucidado el origen exacto del daño de la función del SNA en individuos con EH (Andrich J et al., 2002; Kobal et al., 2004); En segundo lugar, se ha postulado que también las alteraciones cardíacas relacionadas con la EH son probablemente impulsadas por disfunciones del SNC (Di Pardo et al., 2017; S. Park & Colwell, 2019). Tercero, no hay razón para sospechar daños en el sistema nervioso periférico (Andrich J et al., 2002; Kobal et al., 2004) ni disfunción vascular en modelos animales (Di Pardo et al., 2017). Entonces, ¿es posible suponer que, como en la EP, el deterioro inicial del control vasomotor simpático podría afectar principalmente la variabilidad de la presión arterial y solo posteriormente inducir cambios en los valores medios de la PAS que causan HO? En este sentido, otros mecanismos pueden explicar los valores de PA mantenidos durante la posición de pie en la EP, incluida una hipersensibilidad noradrenérgica (Barbic et al., 2007). Desafortunadamente, la variabilidad de la

PA y los cambios en las catecolaminas durante la estimulación gravitacional no se abordaron en el presente estudio. Por lo tanto, planteamos la hipótesis de que la disociación entre la VFC y los fenómenos ortostáticos no podría ser tan sorprendente en las etapas tempranas y medias de la EH. Esto nos permite postular la hipótesis de que los cambios autonómicos registrados con el análisis de VFC son probablemente más sensibles para predecir FoF que los dependientes de HO. Sin embargo, la investigación adicional debería probar esta hipótesis.

Una posible explicación de la asociación entre la PRoF y la VFC sería un estado de reactividad (hiperexcitación), debido a un estado hiperactivo simpático temprano bien determinado en la EH (Bellosta Diago et al., 2018; E. Benarroch, 1993; Kobal et al., 2004), que a su vez estaría asociado a tener una mayor conciencia de la incapacidad motora en tareas que desafían el equilibrio y potencialmente se traducen en una excesiva preocupación por las caídas (W. R. Young & Mark Williams, 2015). En este marco, otra hipótesis plantea que la actividad del SNA es un componente mayoritario de la respuesta emocional al estrés, con grandes diferencias que van desde la excitación indiferenciada, hasta el reconocimiento de una respuesta altamente específica, para determinadas emociones estresantes como el miedo (Kreibig, 2010). De acuerdo con nuestros resultados, los modelos experimentales han demostrado que diferentes eventos de miedo aumentaron rápidamente la frecuencia cardíaca (FC), disminuyeron la actividad parasimpática junto con las actividades simpáticas desinhibidas y referenciadas como baja VFC (H. Kim, Cheon, Bai, Lee, & Koo, 2018; Wu, Gu, Yang, & Luo, 2019). Futuros estudios deberían profundizar en la explicación de los mecanismos propuestos.

En este sentido, tras el análisis de regresión logística, nuestros resultados mostraron que cuatro índices de disminución de la VFC en ER (SDNN, RMSSD, mRR y DFA α 1) y en EB (mRR) predicen la PRoF. Sin embargo, luego del ajuste por edad y sexo, la PRoF fue predicha por mayor SDNN y menor RMSSD en ER. Ninguna variable de VFC fue predictora del FoF. En conclusión, nuestros hallazgos

sugieren que la disfunción parasimpática predominante, detectada por las medidas de la VFC, se asocia con FoF en las ENGB, independientemente de los fenómenos ortostáticos. Los estudios futuros deben incluir un registro breve de la VFC en la evaluación del RoF en los pacientes con ENGB ya que puede ser relevante para la detección temprana y la reducción de las consecuencias del FoF, así como para identificar y monitorear a aquellos pacientes con una baja PROF que se podrían beneficiar de los programas de prevención de caídas.

5.5 Caídas, el RoF y otros determinantes motores asociados al FoF y a la PROF

La mayoría de los pacientes (78%) de la muestra, reportaron 2 o más caídas en un período de un año y cerca de la mitad (56%) a los 6 meses de la evaluación. Se observó una tendencia general al descenso entre ambas evaluaciones y para todos los grupos, tanto en el número total de caídas por año, como en la tasa de caídas por mes, lo cual podría atribuirse al efecto de la conducta de precaución asumida después de la evaluación; sin embargo, esta justificación no deja de ser especulativa, ya que la conducta preventiva ante las caídas no fue evaluada en nuestro estudio. Por tanto, el exceso del reporte parece reflejar que el recuerdo retrospectivo de las caídas puede ser defectuoso debido al olvido general, especialmente en caídas no lesivas, por el sesgo de recuerdo (DA Ganz, Higashi, & Rubenstein, 2005). A pesar de la alta frecuencia de caídas recurrentes, tanto un año antes como en el seguimiento en casi todos los pacientes con AMS (95% y 64%), PSP (91% y 90%) y con menos frecuencia en EH (67% y 33%) y en EP (57% y 38%), no encontramos asociación entre FoF y caídas recurrentes en ninguna enfermedad. Únicamente en la EH, FoF se asoció a mayor número de caídas por año; este resultado debe ser considerado a partir del sesgo de recuerdo de caídas. Por otro lado, a pesar de no encontrar asociación entre caídas recurrentes y FoF en los grupos individuales de AMS, PSP y EP, tanto la tasa de caídas por mes, como el número total de caídas por año, correlacionaron positivamente con el aumento de FES-I y se demostró que una mayor tasa de caídas por mes duplica la probabilidad de tener FoF, luego del ajuste por edad y sexo en nuestra población [OR =2.53 (1.24 – 5.19)] (Lavedán et

al., 2018). Por tanto, la evaluación de las caídas por mes parece ser la forma más precisa de evaluar la asociación con el FoF, para evitar el sesgo de recuerdo. Contrariamente a nuestras expectativas, y a reportes previos que argumentan correlaciones positivas entre la PРоF y las caídas (cita), en nuestra población las caídas no fueron un factor de riesgo significativo en el modelo multivariado, tener más caídas no predijo PРоF. Observamos, sin embargo, que en la EH el grupo que se autopercebió en RoF se cayó menos que aquellos, es decir sobreestimaron su RoF en relación con la ocurrencia real de caídas. Aunque este resultado podría parecer paradójico ya que ha sido reportado que más caídas incrementan la PРоF (Horne, Speed, Skelton, & Todd, 2009; O'Connell, Dal Bello-Haas, Crossley, & Morgan, 2014) presumimos que esto podría estar relacionado potencialmente con dos razones. Primero, la comorbilidad con la ansiedad, donde el grupo PРоF puntuó casi el doble en la escala BAI (10 *versus* 6, $p < 0.001$). Segundo, metodológicamente, es difícil obtener datos precisos sobre caídas de personas con EH debido al sesgo de memoria, los déficits cognitivos y los problemas de comportamiento que pueden afectar la precisión de los datos retrospectivos (Purcell, Goldman, Ouyang, Bernard, & O'Keefe, 2019; Vuong, Canning, Menant, & Loy, 2018). El menor recuerdo de caídas sobre todo si estas no fueron lesivas, ha sido reportado (DA Ganz et al., 2005). En contraste, PРоF una mayor frecuencia de caídas recurrentes, fue observada en el grupo con PРоF (81% *versus* 50%, $p = 0.061$), lo cual sugiere que en EH la estimación del RoF se interpreta cuando ocurren de forma recurrente y no aislada.

En relación con la determinación del RoF, fueron usadas tres pruebas para medir y clasificar a los pacientes con RoF alto o bajo. Las 3 pruebas (BBS, TUG y TMT) han sido validadas en EP (BR Bloem et al., 2016) y EH (Mestre et al., 2018) y su uso en otros parkinsonismos ha sido una extensión de estas validaciones. Ha sido reportado que los pacientes con déficits en el equilibrio y la marcha mostraron valores más altos de FoF (Bernhard et al., 2018). Nuestros resultados confirman estos reportes y BBS que mide RoF con base en el equilibrio estático, predijo FoF en el modelo multivariado. A su vez, otros estudios de asociación entre alteraciones del equilibrio, tanto estático como dinámico y de control

postural, han encontrado correlación con FoF (Kalron & Achiron, 2014; Perrochon et al., 2017). La prueba TUG, como medida de agilidad, velocidad y equilibrio dinámico resultó ser la única variable motora predictora de la PRoF en el modelo multivariado, lo cual sugiere que una mayor demora en completar esta tarea determina una acertada PRoF. Además, en PSP, los pacientes con FoF necesitaron más tiempo para completar la prueba TUG. Estos hallazgos están en línea con reportes de que la preocupación por las caídas, estaba relacionada con la transición de sentarse a levantarse y que cuanto más preocupados estaban los pacientes, más tiempo necesitaban para levantarse (Hershkovitz, Malcay, Grinberg, Berkowitz, & Kalron, 2019). Además, un menor desempeño en tareas de equilibrio estático (BBS) y equilibrio dinámico y marcha (TMT) que clasifican a los pacientes en alto RoF fueron observadas en pacientes con EP que PRoF. El grupo 1 con FoF-caídas mostraron mayor RoF respecto de los que solo tuvieron caídas o solo FoF. Finalmente, en línea con nuestras expectativas, la subestimación del RoF en el grupo en desacuerdo de tipo RoF sin PRoF, se asoció a un peor desempeño en tareas de equilibrio y marcha; además, del síndrome disejecutivo y la disfunción autonómica descrita en las secciones 3 y 4.

Algunas características de la enfermedad motora fueron observadas en relación con FoF y PRoF. Una enfermedad motora más larga y severa, con más caídas/año y mayor impacto funcional en AVD fue observada en los pacientes con FoF y EH. Paradójicamente, en la EP quienes reportaron FoF tuvieron una enfermedad motora menos severa, pero historia de FoG y FoG actual más frecuente. A menudo, el FoF se determina sin una evaluación de su impacto en el FoG, esto se debe en parte a que la marcha puede ser imprevisible en un entorno clínico. Sin embargo, se sabe que el FoG en la EP está altamente asociado a caídas recurrentes (Allen et al., 2013; Stolze H, 2004) y que puede ser provocado por diferentes desencadenantes, incluidos el giro, la multitarea y los estados de distrés emocional (Marquez et al., 2020), por lo tanto, no resulta sorprendente que ambos síntomas estén relacionados (S. Starkstein et al., 2015). Los posibles mecanismos por los cuales FoG se asocia a FoF han sido reportados a partir del modelo patológico propuesto por Chomiak et al. (2015), para la autoeficacia

durante la tarea simultánea del paso-balanceo, donde las alteraciones de los mecanismos que normalmente inhiben el reflejo H son relevantes en la patogénesis del FoG (Figura 11). Podemos especular, a partir de estos resultados, la presencia de FoF en pacientes que presentan menos signos motores, sugiere que la preocupación excesiva por las caídas en este grupo que muestran un mejor perfil motor destaca el rol preponderante de los síntomas no motores sobre el rendimiento motor en la génesis del FoF en la EP. Esto se sustenta a partir de las observaciones de estos pacientes quienes puntuaron más alto en ansiedad y apatía, respecto de los que no reportaron FoF.

Respecto de los factores demográficos asociados al FoF y a la PRoF, no encontramos diferencias entre grupos respecto del sexo, nivel educacional, peso corporal. Por otro lado, observamos que la edad se asoció a la PRoF en EP, y al grupo con FoF sin antecedente de caídas (Grupo 2), respecto de los otros grupos. Además, fue destacable que la edad fue un predictor significativo del incremento de las puntuaciones de la escala FES-I explicando el 28% de la varianza del modelo, es decir que a medida que aumenta la edad, aumenta también el nivel de preocupación por las caídas. En este punto, es importante remarcar que la relación lineal positiva se mantiene hasta alcanzar el punto de corte que distingue un bajo y moderado nivel de preocupación por las caídas del estado de FoF como alto nivel de preocupación por las caídas (28 puntos), ya que la edad no fue predictora de FoF en el modelo de regresión logística multivariado. Hallazgos similares fueron reportados en un estudio longitudinal de 3 años conducido por Lindh-Rengifo et al. (2019) sobre los factores predictivos de los cambios de puntuación de la escala FES-I, donde se resalta que el aumento de la edad predice la preocupación por las caídas con y sin ajustar las puntuaciones iniciales de la FES-I, mientras que el sexo femenino predice la preocupación por las caídas sólo cuando se ajusta por las puntuaciones iniciales del FES-I de base (Lindh-Rengifo, Jonasson, Mattsson, Ullen, & Nilsson, 2019). Además, ha sido reportado en población adulta mayor, que una mayor prevalencia de las FrPC aumenta con la edad y la enfermedad (Arfken et al., 1994; Friedman et al., 2002; H. W. Lach, 2002). Además, Siegrist et al. (2005) encontraron que la edad es un factor determinante para una mayor percepción de riesgos en

general, ya que se cree que los sujetos más jóvenes podrían estar menos familiarizados con las consecuencias de las caídas y, por lo tanto, perciben niveles de riesgo más bajos que las personas mayores. Aunque una mayor edad no fue predictora de FoF ni de PRoF en el modelo multivariado, si fue una característica de los pacientes con FoF y EP.

Sabiendo que el desarrollo del FoF pone en marcha una cascada que conduce a una escalada de deterioro funcional con un desenlace de fragilidad mixta, no es sorprendente que los cambios en FoF generen un impacto en calidad de vida de los pacientes. Evaluamos calidad de vida de forma indirecta a través de dos variables: funcionalidad en las AVD medida por el índice de Barthel y la percepción general de salud de cuestionario SF36. Se encontró que tanto una menor funcionalidad en AVD, como una menor PGS se correlaciona con el aumento del puntaje de FES-I y caracterizan a los pacientes con PSP y EH que reportan FoF. Además, ambas variables fueron predictores de FoF, pero no de la PRoF en los modelos multivariados. Los pacientes con EH que se autoperciben en RoF también perciben que tienen menos salud en general. Esto era de esperar, dada la heterogeneidad de las enfermedades estudiadas.

5.6 Atributos psicométricos de la nueva escala FFS y su aplicación clínica en la EP

El objetivo de este estudio fue desarrollar y validar una escala para evaluar FoF en PD, y examinar la frecuencia y los correlatos clínicos de este fenómeno. Hubo varios hallazgos importantes. En primer lugar, el FFS mostró fuertes atributos psicométricos, incluyendo alta consistencia interna, buena fiabilidad de prueba-reprueba, fuerte aceptabilidad y validez convergente y discriminante adecuada. En segundo lugar, FoF se asoció significativamente con el diagnóstico de TAG y depresión mayor, baja capacidad motora relacionada con el equilibrio, problemas no motores más graves, mayor impacto funcional en las AVD, complicaciones motoras más graves, etapa más avanzada de la enfermedad y puntuaciones de LED más altas. En tercer lugar, FoF estuvo presente en el 37% de los pacientes sin caídas durante un período de 12 meses. En cuarto lugar, el 20% de los pacientes con FoF

no pudieron realizar actividades motoras debido al FoF. Finalmente, la ansiedad fue un predictor significativo de caídas durante un período de seguimiento de 12 meses.

Nuestro estudio demostró una asociación significativa entre FoF y TAG, y los estudios futuros deben examinar si esta asociación se extiende a la ansiedad subclínica (M. C. Payette et al., 2017), siendo que el TAG a menudo se presenta con inquietud persistente, excitación autónoma (palpitaciones del corazón, sudoración, dificultad para respirar), fatiga y náuseas (DSM-5, 2013). La relevancia de esta asociación se ve reforzada por nuestro hallazgo de que el TAG fue un predictor significativo de caídas durante un seguimiento de 12 meses.

Integración de la hipótesis de la tesis

Los hallazgos del primer estudio revelaron que el FoF es una condición prevalente en ENGB y su nivel es mayor respecto de los CS pareados por edad y sexo. Además, el FoF se incrementa a los seis meses de seguimiento independientemente de la ocurrencia de caídas. Esto es importante, porque la investigación ha demostrado que las personas pueden desarrollar FoF en ausencia de caídas previas y que, por tanto, la instauración de ciclos perniciosos de limitación de actividades se aplica con los mismos efectos perjudiciales, para quienes no tienen historia de caídas (Friedman et al., 2002; Howland J, 1998). Además, encontramos que independientemente de la enfermedad tanto el FoF como la PRoF se asociaron a mayor RoF, ansiedad, disfunción autonómica parasimpática sin HO y un gran impacto en la funcionalidad durante las AVD con menor PGS. Un mayor nivel de ansiedad fue predictor tanto de FoF como de la PRoF. A pesar de la correlación entre el incremento de las puntuaciones de FES-I y menor VFC en variables de disfunción parasimpática, ninguna variable de VFC resultó ser predictora de FoF en el análisis multivariado, pero sí de la PRoF (RMSSD y SDNN). Los factores predictores de FoF, a su vez, fueron peor equilibrio estático, caídas recurrentes, ansiedad, menor velocidad de procesamiento de la información, menor funcionalidad en las AVD con menor PGS. Mientras que la PRoF fue predicha por mayor tiempo, para completar la TUG y mayor duración de la enfermedad motora.

Aunque se administró una batería de medidas cognitivas con énfasis en las funciones ejecutivas, no pudimos encontrar un vínculo entre las medidas de cognición global y el FoF. No obstante, y como hallazgo relevante de esta tesis, respecto de la relación de desacuerdo entre PRoF y el RoF, logramos probar nuestra hipótesis sobre la asociación entre la capacidad cognitiva individual, principalmente el rendimiento en tareas ejecutivas de velocidad de procesamiento de la información, funciones frontales, flexibilidad cognitiva y atención como determinante de una menor PRoF en pacientes que tienen RoF. *Prima facie*, la disfunción ejecutiva se asociaría de forma indirecta con el

FoF a través de una menor P_{RoF} en la medida en que tener capacidades cognitivas deficientes puede socavar la capacidad para reflexionar sobre los riesgos deliberadamente y sin tener en cuenta las condiciones físicas motoras invalidantes durante la ejecución de tareas que retan el equilibrio y la marcha y propenden a generar caídas.

El FoF y un estado autonómico hipersimpático fue identificado en EH. Aunque VFC no se asoció a FoF en las otras condiciones, no implica que no fue importante durante la evaluación del RoF. De hecho, menor RMSSD y mayor SDNN fueron predictores de P_{RoF}, después de controlarlos por edad y sexo. Probablemente, sea importante en la evaluación clínica del RoF e incluso de la P_{RoF}, pero la VFC como medida de disfunción autonómica cardíaca, parece no predecir el FoF en general. Es importante investigar la naturaleza de las interacciones entre los procesos del FoF y autonómicos, y podría haber múltiples vías potenciales a través de las cuales estos mecanismos podrían estar funcionando. La función autonómica cardíaca medida a través de la VFC a corto plazo, durante el reto ortostático, se evaluó en pacientes con disfunción autonómica conocida, pero en quienes la VFC no había sido incluida como factor asociado al FoF. Con base en el modelo de integración Neurovisceral de Thayer y Lane (2000) la disfunción autonómica, cognitiva y la ocurrencia de caídas mediadas por un aumento del FoF, estarían vinculadas y alcanzan los objetivos de racionalidad necesarios, para su extrapolación en las enfermedades que se estudiaron en esta tesis. Aunque la HO ha sido prolíficamente reportado como factor asociado en la génesis de caídas en las α -sinucleopatías (AMS y PD) nosotros no encontramos asociación ni con el FoF ni con la P_{RoF}. Uno podría, por lo tanto, contrastar la disfunción autonómica que afecta a la VFC, pero sin HO. Los estudios futuros deben emplear baterías de pruebas autonómicas completas que incluyan la variabilidad de la PA como posible determinante, para obtener una imagen completa de cómo, cuándo y en quiénes la HO podría asociarse al FoF y/o a la P_{RoF}. El enfoque desde el inicio fue principalmente exploratorio, ya que empleamos un amplio conjunto de pruebas extrapolables a enfermedades en las que antes no se habían evaluado como extensión de su uso en la EP y su aplicación en los parkinsonismos atípicos que aquí se estudiaron; en consecuencia, los

resultados deben verificarse con mayor rigor en validaciones posteriores de FES-I en AMS y PSP y preferiblemente en estudios longitudinales.

Fortalezas de la tesis

Hay varios aspectos únicos de los estudios de esta tesis que se suman a la literatura de investigación sobre el FoF, el RoF y PRoF como planteamiento de constructos independientes que pueden precipitar desenlaces de deterioro funcional y precariedad de la calidad de vida en pacientes con ENGB. Con base en el análisis traslacional de varios aspectos teóricos como la Teoría de la Autoeficacia, el Modelo de Integración Neurovisceral y el Criterio de Investigación por Dominios, la presente investigación intenta aclarar las relaciones entre el FoF, la percepción del riesgo en general y en particular del PRoF. En esta tesis se analizan y discuten, por primera vez, aspectos relevantes sobre el FoF y la PRoF en un grupo de pacientes con ENGB, en quienes varias asociaciones de RoF no habían sido evaluadas, lo que permitió analizar el comportamiento de estos constructos en cada grupo. La aplicación de una amplia batería de pruebas de equilibrio y marcha, y neuropsicológicas que captura múltiples factores no motores y sus correlaciones potenciales con el FoF y la PRoF, así como el uso de una herramienta sencilla y útil, para medir la VFC a corto plazo en dos estados posturales, puede contribuir al diseño, construcción y aplicación de estrategias efectivas para la prevención, rehabilitación de las caídas, el FoF y, para el desarrollo de una percepción apropiada del riesgo individual de caídas. En simultáneo, puede tener implicaciones en la implementación de un enfoque terapéutico específico, para cada enfermedad. Otra fortaleza del Estudio 1, fue que todas las pruebas fueron supervisadas y estrictamente controladas por especialistas en trastornos del movimiento, lo que permitió la definición clínica precisa y la interpretación integral de los aspectos motores y no motores, entre condiciones de alta heterogeneidad fenotípica. Por último, una de las contribuciones más importantes de esta investigación es que los resultados sugieren que la aplicación de la

Autoeficacia en la interpretación del FoF y de la PRoF, permite identificar factores no motores cognitivos y conductuales que deben ser incorporados en las estrategias de prevención de caídas en pacientes con EH, AMS, PSP y EP. Dado que se sabe que una alta autoeficacia tiene un efecto amortiguador sobre el deterioro funcional de los individuos con RoF (Li et al., 2002), para mejorar no solo la capacidad física, sino además la cognitiva, conductual y social, para la prevención del estado de fragilidad.

Por otro lado, el estudio 2 es el primero en evaluar la asociación de FoF y caídas mediante una entrevista estructurada y un instrumento novedoso diseñado específicamente, para medir simultáneamente tanto la discapacidad motora como el distrés emocional en la EP. Una fortaleza metodológica es que la FFS fue muy valiosa desde el punto de vista psicométrico, con alta confiabilidad y validez convergente, divergente y de constructos, destacables.

Limitaciones de la tesis

Algunas limitaciones de los estudios incluidos en esta tesis, que podrían afectar la precisión de nuestras conclusiones, deben ser mencionadas. Primero, una de las limitaciones de ambos estudios fue que la muestra del estudio no corresponde con una serie consecutiva, debido a que los participantes se inscribieron voluntariamente, para el cribado del FoF, desde la consulta externa de un centro especializado en trastornos del movimiento. Esto puede haber dado lugar a un sesgo de la muestra en el que los participantes incluidos fueron aquellos que estaban más interesados en adoptar estrategias de salud preventiva y que perciben que corren más riesgo de caerse (Engebretson, Mahoney, & Walker, 2005). Además, es posible que la prevalencia en el conjunto de pacientes con ENGB que viven en la comunidad esté infraestimada, ya que no se ha considerado a los pacientes con dependencia física grave, ni a los inmovilizados o postrados. Por lo tanto, los participantes incluidos en estos estudios podrían no reflejar adecuadamente todo el espectro de pacientes con FoF y RoF entre

los pacientes con ENGB que viven de forma independiente en la comunidad, limitando así la generalización de los resultados. En segundo lugar, en el estudio 1 se debe considerar el pequeño tamaño de la muestra de cada subgrupo y la gran heterogeneidad clínica de nuestros participantes. Sin un número suficiente de participantes en cada subgrupo por enfermedad para detectar un cambio significativo en el FoF y la PToF, las conclusiones específicas, por patología, deben interpretarse con cautela. Para conclusiones más robustas, la interpretación de las comparaciones por grupo (y no por enfermedad) es recomendable. Esto podría explicar, en parte, porqué en la AMS no fue identificado ningún factor asociado al FoF, a pesar de ser el grupo con mayor prevalencia de FoF en nuestro estudio, la inclusión de más pacientes con caídas aisladas y menor dependencia funcional podría esclarecer este resultado. Tercero, desafortunadamente, y debido a la naturaleza exploratoria del estudio, la sensibilidad barorrefleja ni ningún índice de interacción dinámica de la presión arterial sistólica del ritmo cardíaco, estuvieron disponibles para el análisis del control barorreflejo, durante el reto ortostático. Estos índices habrían caracterizado el barorreflejo cardíaco a partir de las fluctuaciones espontáneas del ritmo cardíaco, la PAS frente al reto ortostático y las variaciones en el tampón de la presión arterial (Milan-Mattos et al., 2018). Cuarto, los resultados obtenidos del análisis de la VFC deben interpretarse con precaución, ya que el efecto del consumo de bebidas que contienen cafeína suele ser superior a las tres horas recomendadas en el estudio. Por lo tanto, estos resultados deben ser corroborados por más investigaciones con validación cruzada, utilizando muestras más grandes en diferentes etapas de la EH y un seguimiento prospectivo más prolongado. En quinto lugar, en el estudio de validación de la escala FFS, nuestra muestra consistió en un grupo relativamente pequeño de pacientes referidos a una clínica de Parkinson y en consecuencia podría no representar a los pacientes con EP que viven en la comunidad. En sexto lugar, dada la falta de una prueba de referencia *gold standard*, para la evaluación de FoF en EP, la puntuación de corte para FoF se determinó sobre la distribución de las puntuaciones de la nueva escala FFS. Séptimo, algunos factores como la fatiga en la EP, la impersistencia motora y *unawareness* en EH, la apatía en la PSP y la necesidad de ayuda en las

AVD en general, no fueron explorados en esta investigación y podrían contribuir al FoF y a la estimación acertada del RoF. En estas enfermedades con afectación predominantemente motora, estos factores deben ser examinados específicamente en futuros estudios (Lindholm B, 2014). Octavo, la falta de inclusión de pacientes con demencia también puede haber limitado nuestras conclusiones sobre los déficits cognitivos en esta cohorte. Noveno, otra limitación fue usar fuentes autodeclaradas de la información. Dado que los resultados se basaron principalmente en datos obtenidos de cuestionarios de autoreporte, el alcance de la corroboración sobre la veracidad de sus respuestas está limitada. Este aspecto es fundamental en el reporte retrospectivo de caídas y puede haber sido afectado por el “sesgo de recuerdo” sobre todo si éstas no generaron lesiones (Grimbergen YA, 2008); por lo tanto, algunos participantes podrían haber sido categorizados erróneamente como no caedores si no pudieron recordar haberse caído. El uso de diarios electrónicos para el reporte de caídas en pacientes y cuidadores debe ser incluido a futuro, con el objetivo de disminuir las limitaciones en la calidad de los datos obtenidos (Terroba-Chambi et al., 2018). Además, debido a la naturaleza sensible de los cuestionarios, algunos pacientes podrían no estar dispuestos a admitir que tienen FoF, por lo tanto, el “sesgo de deseabilidad social” y la anosognosia podría haber sobreestimado las puntuaciones de autoeficacia o la inadecuada estimación del RoF. Décimo, dado que las propiedades de medición son específicas del contexto y de la población diana, un instrumento que ha demostrado propiedades de medición aceptables en un entorno puede no ser apropiado para su uso en otro con una población diferente (Fitzpatrick, Davey, Buxton, & Jones, 1998), por lo tanto la confiabilidad y validez del constructo FoF medido por la FES-I en AMS y PSP no están garantizados, ya que su aplicación fue el resultado de una extensión de la validación disponible en EP. A pesar de la baja prevalencia de estos parkinsonismos, la validación de la escala es requerida. Para superar estas limitaciones, futuras investigaciones deberán tener en cuenta que: 1. Estudios prospectivos ayudarían a identificar mejor las correlaciones entre FoF y caídas recurrentes; 2. Para confirmar la causalidad, la investigación con estudios longitudinales incluyendo grupos controles, la ampliación de la investigación a una cohorte

más grande por patología y una batería más amplia de evaluación de aspectos físicos, psicológicos, cognitivos y autonómicos puede mejorar la generalización y la comprensión de las complejas relaciones entre el FoF, las caídas, el RoF y la PRoF.

VI. CONCLUSIONES

6.1 Sobre el estudio del FoF y la PRoF en las ENGB

- La prevalencia del FoF fue muy prevalente en la AMS y PSP, medianamente prevalente en la EP y poco prevalente en la EH.
- Hubo un incremento significativo del nivel de FoF en EH y EP durante el seguimiento longitudinal.
- La pregunta única cerrada sobre FoF mostró niveles altos de sensibilidad y especificidad en la detección del FoF en la EH, y valores aceptables en las demás enfermedades. Esta pregunta, sobreestimó ligeramente el FoF respecto de la escala FES-I en la EH y la EP. En la PSP ambas medidas identificaron igual número de pacientes con FoF, mientras que en la AMS hubo una ligera subestimación del FoF con la pregunta cerrada respecto del puntaje de FES-I.
- La concordancia entre los instrumentos de evaluación cuantitativo (FES-I) y cualitativos del FoF fue muy alta en la EH y discreta en el resto de las enfermedades.
- La presencia de FoF en las ENGB se asoció con caídas, mayor RoF, depresión, ansiedad, peor equilibrio estático, disfunción autonómica cardíaca a predominio parasimpático sin hipotensión ortostática y un mayor impacto funcional en las AVD con peor impresión de salud.
- El FoF en EH se asoció a una mayor duración y severidad de los síntomas motores, disfunción cognitiva a predominio ejecutivo, disfunción autonómica a predominio simpático independiente de la hipotensión ortostática y un mayor impacto funcional en las AVD.
- No se identificaron determinantes clínicos ni autonómicos del FoF en la AMS.
- En la PSP tener FoF se asocia a síntomas de ansiedad, depresión, mayor impacto funcional en las AVD con peor PGS y no a disfunción cognitiva.
- El FoF en la EP se asoció con menor severidad de síntomas motores y mayor frecuencia de FoG.

- El reporte de caídas recurrentes en el último año fue predominante indistintamente de la enfermedad. La tasa más alta de caídas por mes se presentó en el grupo con PSP.
- El grupo 1 (FoF y caídas) fue el más prevalente en nuestra población (38%). Los grupos 1 y 2, indistintamente de la historia de caídas tuvieron niveles más altos de ansiedad y reducción global de la VFC, el grupo 1 tuvo peor rendimiento en tareas ejecutivo-atencionales, mayor RoF y menor funcionalidad en las AVD, el grupo 2 fue el grupo de más edad.
- Las caídas ocurrieron con más frecuencia dentro de la casa en el baño, mientras se realizaban ejercicios, parándose desde la cama, silla o inodoro; la dirección más frecuente fue “hacia adelante” en EH y EP y “hacia atrás” en AMS y PSP. Los tropiezos fueron la causa de caídas más reportada en todos los grupos. Hasta un 30% de los pacientes no supo identificar una causa. La mayoría reportó lesiones asociadas a las caídas, en general no requirieron asistencia médica (hematomas). No fue frecuente la asociación entre tratamiento dopaminérgico y caídas, y alrededor del 30% reportaron algún síntoma emocional previo a caerse.
- La concordancia ponderada de la pregunta única cerrada sobre PRoF y las medidas objetivas del riesgo de caídas fue discreta en todos los grupos, con niveles de sensibilidad y especificidad aceptables en la detección de RoF. En general, la pregunta sobre PRoF subestimó el RoF respecto de BBS, TUG y TMT (64% *versus* 79%, 81% y 70%, respectivamente).
- La mayoría de los grupos percibieron que estaban en RoF, excepto en la EH (43%).
- La PRoF se asoció a mayor duración de los síntomas motores, ansiedad, mayor RoF, menor PGS y menor funcionalidad en las AVD, y mostraron menor VFC. En la EH, se asoció además a menor número de caídas en el último año. En la AMS, el grupo que no percibió el RoF tuvo mayor disfunción autonómica cardíaca. En la PSP, la PRoF se asoció a un mejor rendimiento cognitivo global y ejecutivo atencional. En la EP, la PRoF se asoció a mayor edad y menor rendimiento en SDMT.

- La frecuencia de respuestas de acuerdo entre RoF y PRoF (71%) fue alta. Las respuestas en desacuerdo de tipo RoF sin PRoF predominó en el grupo con PSP (42%), y de desacuerdo de tipo PRoF sin RoF, en la EP (50%).
- La relación de desacuerdo de tipo RoF sin PRoF se asoció a un peor rendimiento cognitivo en tareas ejecutivas y atencionales, menor VFC global con disfunción autonómica parasimpática cardíaca y mayor RoF.
- Los predictores del FoF fueron una mayor tasa de caídas por mes, peor equilibrio estático por BBS, menor rendimiento en SDMT, ansiedad, menor funcionalidad en AVD y peor PGS.
- Los predictores de la PRoF fueron tener mayor edad, menor velocidad en la prueba TUG RoF por TUG, mayor ansiedad y menor VFC.

6.2 Sobre el estudio de diseño y validación de una nueva escala para evaluar el FoF en la EP

- La escala FFS mostró fuertes atributos psicométricos, su breve duración para el autoreporte y la simplicidad de su uso hacen de este instrumento una herramienta útil para evaluar el FoF e la EP.
- Los pacientes con FoF medido por FFS mostraron problemas motores más graves relacionados con el equilibrio, mayor frecuencia de síntomas motores, mayor déficit en la realización de AVD, y fluctuaciones motoras más graves. Dichos pacientes se encontraban en estadios más avanzados de la enfermedad, consumían mayor dosis de LED, y presentaron TAG y depresión mayor con mayor frecuencia.
- Las caídas correlacionaron con FoF y con la capacidad motora relacionada con el equilibrio durante el seguimiento de 12 meses.

- La presencia del FoF, independientemente de la historia de caídas, se asoció con menor capacidad motora relacionada con el equilibrio, etapas más avanzadas de la enfermedad, más síntomas no motores, y mayores complicaciones motoras.
- Las actividades reportadas como inductoras de FoF fueron: llevar artículos mientras se camina por escaleras o pendientes, hacer jardinería, y caminar en la oscuridad. En general no fue frecuente la asociación entre FoF y la ingesta de fármacos dopaminérgicos, disquinesias ni FoG.
- La asociación del FoF medido con FFS con TAG es un hallazgo relevante que contribuye a una mejor conceptualización de FoF en la EP.

6.3 Conclusión final y perspectivas

El FoF es un problema prevalente en las ENGB que afectan predominantemente el movimiento y es reportada por más de la mitad de los pacientes con parkinsonismo siendo uno de los factores de riesgo importantes, para las caídas. Su génesis es multifactorial e incluye factores motores y no motores, de allí que una de las principales dificultades en la comprensión del fenómeno en ENGB es el enfoque casi exclusivo en los aspectos motores.

La interpretación de los hallazgos reunidos en esta tesis sugiere que el FoF es un síntoma no motor de distrés emocional que se manifiesta como un factor de riesgo intrínseco de caídas en la población con ENGB. Aunque el FoF no esté necesariamente asociado con caídas previas, éste puede resultar de la exposición a contextos emocionalmente estresantes (es decir, aquellos que aumentan la posibilidad de que los pacientes se vuelvan conscientes del riesgo potencial de caída por su incapacidad motora).

Las ideas que aquí se presentan sobre el desacuerdo entre el RoF y la PRoF, los determinantes ejecutivos de la PRoF, la existencia del FoF sin asociación a caídas previas y el profundo impacto funcional en la calidad de vida de los pacientes, tienen implicancias inmediatas en el diseño de modelos teóricos preventivos y su aplicación práctica en los programas de prevención de caídas. Futuros estudios deben tener en cuenta la relación cronológica entre caídas y FoF como primer paso para entrar en el bucle “FoF-caídas-autorestricción de actividades-disminución de la independencia y mala calidad de vida” con el desenlace común hacia la fragilidad física y cognitiva (Smith 2019).

No logramos probar nuestra hipótesis sobre el rol determinante de la disfunción cognitiva en la génesis del FoF en las ENGB, pero si en la relación de desacuerdo RoF-PRoF. En realidad, la falla de los procesos cognitivos está asociada a no percibir el riesgo de caerse cuando existe evidencia de encontrarse en riesgo de caídas (RoF sin PRoF) y no, en el desarrollo de FoF, el que debe ser interpretado como una preocupación excesiva, disfuncional y duradera por las caídas más allá que la

percepción acertada del RoF. El impacto de la cognición en la PRoF y el FoF debe ser estudiado en profundidad, para una mejor comprensión de la conducta de estos pacientes en circunstancias de riesgo. La identificación acertada de situaciones de riesgo de caídas y la incorporación de medidas de autoprotección basadas en la rehabilitación física y la terapia cognitivo-conductual, para el FoF, así como la identificación de la ansiedad como factor de riesgo tanto de FoF como de PRoF, y particularmente del TAG en la EP, son hallazgos importantes que facilitan la conceptualización del fenómeno del FoF, en estas enfermedades. Es necesaria la implementación de modelos integrales de diagnóstico multifactorial, para abordar adecuadamente los motivos implicados en situaciones de peligro específicas (Cleary, 1987).

El diseño y validación de la FFS, es una adición importante al esfuerzo de investigación de vincular los problemas no motores con los motores en la EP. El estudio 2 demostró que la FFS tiene fuertes atributos psicométricos, su brevedad, la simplicidad de su uso, y el diseño autoevaluado hacen de la FFS una herramienta útil para evaluar el FoF en clínicas de trastornos del movimiento. La FFS-I es la herramienta más usada para identificar FoF y sirve para evaluar con precisión su relación con las caídas durante las AVD, y puede integrarse también en procedimientos estándar de evaluación del RoF en pacientes con ENGB. Para garantizar la acertada evaluación del FoF, escalas validadas en AMS, PSP y EH son requeridas, pero además en futuras investigaciones, es mandatorio incorporar métodos de medición de la autoconciencia del RoF. En simultáneo, el riesgo percibido de caídas de los pacientes debe evaluarse periódicamente usando una herramienta con confiabilidad y validez establecidas, es importante que los pacientes perciban si están en riesgo de caerse y que los profesionales sanitarios comprendan cómo los pacientes con ENGB perciben ese riesgo.

Se demostró que una mayor prevalencia simpática, detectada por las medidas de la VFC, se asocia con mayor probabilidad de tener FoF en EH e independientemente de los fenómenos ortostáticos. Investigaciones futuras deben abordar si las medidas de la VFC pueden representar un

parámetro predictivo del FoF en estadios presintomáticos de la EH. La inclusión de un registro breve de la VFC en la evaluación de los pacientes con EH, puede ser relevante, para la detección temprana y reducción de las consecuencias del FoF, así como, para identificar y monitorear a aquellos pacientes con FrPC que se beneficiarían de los programas de prevención de caídas y que incorporen terapia cognitivo-conductual dirigida al tratamiento del FoF.

Recapitulando los aspectos revisados sobre la Teoría de la Autoeficacia, se puede resumir que las creencias o expectativas de autoeficacia son juicios personales sobre nuestras propias capacidades, vinculadas a experiencias de dominio “*mastery*”¹⁵ de situaciones, donde existe la expectativa de que la conducta de enfrentamiento o el automanejo, se puede lograr con buenos resultados (Bandura, 1977, 1982). La aplicación de esta teoría, en la evaluación del FoF y de la PRoF es racional y apropiada desde la comprensión de sus bases teóricas, donde las expectativas de eficacia se pueden describir como reglas estructurales profundas que subyacen a la conducta defensiva y de miedo (Bandura, 1982); de hecho, la escala FES-I, para la evaluación del FoF, ha sido diseñada con base en esta teoría. En la PRoF, esta teoría sugiere el rol relevante de los factores cognitivos en la estimación apropiada del RoF y de las capacidades motoras de los pacientes y su conducta ulterior frente al riesgo.

Identificar la falta de PRoF en pacientes con alto RoF es primordial, tomando en consideración la relación negativa entre el optimismo poco realista y la intención de adherirse a conductas preventivas, también es vital informar a los pacientes sobre los factores de riesgo que conducen a la ocurrencia de caídas, para que los pacientes sean conscientes de la relación entre la percepción del riesgo y el riesgo real. El abordaje *ad hoc* del RoF y FoF implica llevar a cabo intervenciones multifactoriales con un enfoque disciplinario, integrado, personalizado y centrado en la vulnerabilidad individual de cada paciente con ENGB, donde la terapia cognitiva conductual, además de la terapia

¹⁵ *Mastery*, del inglés. Sustantivo que se traduce como maestría y se refiere al arte y destreza de enseñar o ejecutar algo. REAL ACADEMIA ESPAÑOLA: Diccionario de la lengua española, 23.ª ed., [versión 23.4 en línea]. <<https://dle.rae.es>> [Consultado 20 de octubre 2019].

física, debe ser priorizada. Estrategias como la observación de otros pacientes participando en actividades físicas como el Tai Chi y la interacción social con quienes se han caído en el pasado y que ahora tienen más confianza en su capacidad de equilibrio, han probado ser útiles, en el incremento de la autoeficacia para las caídas en pacientes con alto RoF. Finalmente, a partir de evidencia reciente que sustenta que, la reducción del distrés basada en la atención plena (*mindfulness*) remedia la preocupación excesiva debido a que contrarresta un estado de defensa permanente de mayor vigilancia ante posibles amenazas (L Brown et al., 2021; Mankus, Aldao, Kerns, Mayville, & Mennin, 2013; Rådmark, Sidorchuk, Osika, & Niemi, 2019; Vlemincx, Vigo, Vansteenwegen, Van den Bergh, & Van Diest, 2013); su posible aplicación en la terapia del FoF, a través del estudio longitudinal de la VFC, resulta un área de intervención prometedora en las ENGB.

La presente tesis se enfocó en el discernimiento multidimensional del FoF y la PRoF en cuatro enfermedades neurodegenerativas con particularidades fisiopatológicas complejas, su alcance en la comprensión de factores de riesgo poco estudiados en la génesis del FoF y la PRoF como son los factores cognitivos, conductuales y autonómicos. El estudio de estos factores no motores se sustenta en las teorías sobre las bases neurobiológicas del miedo (Steimer, 2002) y la percepción general de riesgos (Skagerlund, Forsblad, Slovic, & Västfjäll, 2020), las que han tenido un realce importante durante la actual coyuntura sanitaria, por la pandemia causada por el SARS-CoV2 (Alqahtani, 2021; Cori et al., 2020). Los posibles mecanismos cognitivo-afectivos humanos involucrados en la interpretación, percepción, afrontamiento, flexibilidad, conducta activa preventiva e incluso la negación ante una amenaza real para la salud, hoy más que nunca están intentando responder por qué y cómo percibimos un riesgo y cuándo éste se convierte en miedo.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abbas, M., Xu, Z., & Tan, L. (2018). Epidemiology of Parkinson's disease—East versus West. *Movement disorders clinical practice*, 5(1), 14-28.
- Abdo, W., Borm, G. F., Munneke, M., Verbeek, M. M., Esselink, R. A., & Bloem, B. R. (2006). Ten steps to identify atypical parkinsonism. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 77(12), 1367-1369.
- Abele, M., Klockgether, T., & Wullner, U. (2004). Spectral analysis of heart rate variability in multiple system atrophy and unexplained sporadic ataxia. *J Neurol*, 251(7), 894-895.
- Achten, J., & Jeukendrup, A. E. (2003). Heart rate monitoring: applications and limitations. *Sports Med*, 33(7), 517-538. doi:10.2165/00007256-200333070-00004
- Adkin AL, F. J., Jog MS. (2003). Fear of falling and postural control in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 18(5), 496-502.
- Adolphs, R. (2013). The biology of fear. *Current biology*, 23(2), R79-R93.
- Afifi, A., & Bergman, R. (1998). *Functional neuroanatomy*: McGraw-hill New York.
- Ajzen, I. (1985). From intentions to actions: A theory of planned behavior. In *Action-control: From cognition to behavior* (pp. 11-39). Heidelberg: Springer.
- Ajzen, I. (1991). The theory of planned behavior. *Organizational behavior and human decision processes*, 50(2), 179-211.
- Alexander, G., & Crutcher, M. (1990). Functional architecture of basal ganglia circuits: Neural substrates of parallel processing. *Trends Neurosci*, 13, 266-271.
- Alexander, G., DeLong, M., & Strick, P. (1986). Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *1986*, 9, 357-381.
- Allain, P., Etcharry-Bouyx, F., & Verny, C. (2013). Executive functions in clinical and preclinical Alzheimer's disease. *Revue neurologique*, 169(10), 695-708.
- Allen, N. E., Schwarzel, A. K., & Canning, C. G. (2013). Recurrent falls in Parkinson's disease: a systematic review. *Parkinsons Dis*, 2013, 906274. doi:10.1155/2013/906274
- Alloway, K., Smith, J., Mowery, T., & Watson, G. (2017). Sensory Processing in the Dorsolateral Striatum: The Contribution of Thalamostriatal Pathways. *Front Syst Neurosci*, 11, 53. doi:10.3389/fnsys.2017.00053
- Alonso, J., Prieto, L., & Antó, J. M. (1995). [The Spanish version of the SF-36 Health Survey (the SF-36 health questionnaire): an instrument for measuring clinical results]. *Med Clin (Barc)*, 104(20), 771-776.
- Alqahtani, M. (2021). Risk perceptions of COVID-19 and its impact on precautionary behavior: A Qualitative Study. *Patient education and counseling*.
- Amboni, M., Barone, P., Ippariello, L., Lista, I., Tranfaglia, R., & Fasano, A. (2012). Gait patterns in Parkinsonian patients with or without mild cognitive impairment. *Mov Disord*, 27, 1536-1543.
- Amboni, M., Barone, P., Picillo, M., Cozzolino, A., Longo, K., Erro, R., & Iavarone, A. (2010). A two-year follow-up study of executive dysfunctions in parkinsonian patients with freezing of gait at on-state. *Movement Disorders*, 25(6), 800-802.
- Amboni, M., Cozzolino, A., Longo, K., Picillo, M., & Barone, P. (2008). Freezing of gait and executive functions in patients with Parkinson's disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 23(3), 395-400.
- Andrich J, Schmitz T, Saft C, Postert T, Kraus P, & J, E. (2002). Autonomic nervous system function in Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psy*, 72(6), 726-731.
- Arber, S., & Costa, R. (2018). Connecting neuronal circuits for movement. *Science*, 360, 1403-1404. doi:10.1126/science.aat5994.

- Arfken, C., Lach, H., Birge, S., & Miller, J. (1994). The prevalence and correlates of fear of falling in elderly persons living in the community. *Am J Public Health, 84*(4), 565-570.
- Arnao, V., Cinturino, A., Mastrilli, S., Buttà, C., Maida, C., Tuttolomondo, A., . . . D'Amelio, M. (2020). Impaired circadian heart rate variability in Parkinson's disease: a time-domain analysis in ambulatory setting. *BMC Neurol, 20*(1), 152.
- Aron, A. (2007). The neural basis of inhibition in cognitive control. *Neuroscientist, 13*(3), 214-228.
- Austin N, D. A., Dick I, Prince R, Bruce D,. (2007). Fear of falling in older women: a longitudinal study of incidence, persistence, and predictors. *J Am Geriatr Soc, 55*(10), 1598-1603.
- Balas, M., Balash, Y., Giladi, N., & Gurevich, T. (2010). Cognition in multiple system atrophy: neuropsychological profile and interaction with mood. *Journal of neural transmission, 117*(3), 369-375.
- Bandura, A. (1977). Self efficacy: Toward a unifying theory of behavior change. *Psychological Review, 84*, 191-215.
- Bandura, A. (1982). Self-efficacy mechanism in human agency . *Am Psychologist, 1*, 22-147.
- Bandura, A. (1984). Recycling misconceptions of perceived self-efficacy. *Cognitive therapy and research, 8*(3), 231-255.
- Bandura, A. (1986). Social foundations of thought and action. *Englewood Cliffs, NJ, 1986*(23-28).
- Bandura, A., Freeman, W., & Lightsey, R. (1999). Self-efficacy: The exercise of control. In: Springer.
- Bär, K., Boettger, M., Andrich, J., Epplen, J., Fischer, F., Cordes, J., . . . Agelink, M. (2008). Cardiovascular modulation upon postural change is altered in Huntington's disease. . *Eur J Neurol, 15*(8), 869-871.
- Barbic, F., Perego, F., Canesi, M., Gianni, M., Biagiotti, S., Costantino, G., . . . Furlan, R. (2007). Early abnormalities of vascular and cardiac autonomic control in Parkinson's disease without orthostatic hypotension. . *Hypertension, 49*(1), 120-126.
- Barlow, D. (2000). Unraveling the mysteries of anxiety and its disorders from the perspective of emotion theory. *Am Psychol, 55*(11), 1247-1263.
- Barlow, D. (2004). *Anxiety and its disorders: The nature and treatment of anxiety and panic*: Guilford press.
- Barlow, D. (2014). *Clinical handbook of psychological disorders: A step-by-step treatment manual*: Guilford publications.
- Barrett, L. F., Mesquita, B., Ochsner, K. N., & Gross, J. J. (2007). The experience of emotion. *Annu. Rev. Psychol., 58*, 373-403.
- Barry, E., Galvin, R., Keogh, C., Horgan, F., & Fahey, T. . (2014). Is the Timed Up and Go test a useful predictor of risk of falls in community dwelling older adults: a systematic review and meta-analysis. *BMC geriatrics, 14*. doi:10.1186/1471-2318-14-14
- Beauchet, O., Annweiler, C., Montero-Odasso, M., Fantino, B., Herrmann, F., & Allali, G. (2012). Gait control: a specific subdomain of executive function? *J Neuroeng Rehabil, 9*(1), 12.
- Beck, A. T., Epstein, N., Brown, G., & Steer, R. A. (1988). An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol, 56*(6), 893-897. doi:10.1037//0022-006x.56.6.893
- Beck, A. T., Steer, R. A., & Brown, G. K. J. S. A., TX. (1996). Beck Depression Inventory Manual. The Psychological Corporation.
- Becker, M. H. (1974). The health belief model and sick role behavior. *Health education monographs, 2*(4), 409-419.
- Belloni, G., Büla, C., Santos-Eggimann, B., Henchoz, Y., & Seematter-Bagnoud, L. (2020). A single question as a screening tool to assess fear of falling in young-old community-dwelling persons. *Journal of the American Medical Directors Association, 21*(9), 1295-1301. e1292.
- Bellosta Diago, E., Pérez-Pérez, J., Santos Lasasosa, S., Vilorio Alebesque, A., Martínez-Horta, S., & Kulisevsky, J. (2018). Neurocardiovascular pathology in pre-manifest and early-stage Huntington's disease. *Eur J Neurol 25*(7), 956-962.

- Bellosta Diago, E., Pérez Pérez, J., Santos Lasasa, S., Vilorio Alebesque, A., Martínez Horta, S., Kulisevsky, J., & Lopez del Val, J. (2017). Circadian rhythm and autonomic dysfunction in presymptomatic and early Huntington's disease. *J Park Relat Disord*, *44*, 95-100.
- Belvisi, D., Berardelli, I., Suppa, A., Fabbrini, A., Pasquini, M., Pompili, M., & Fabbrini, G. (2018). Neuropsychiatric disturbances in atypical parkinsonian disorders. *Neuropsych Dis Treatment*, *14*, 2643-2656.
- Benarroch, E. (1993). The Central Autonomic Network: Functional Organization, Dysfunction, and Perspective. *mayo Clin Proc*, *68*(10), 988-1001.
- Benarroch, E., Schmeichel, A., Sandroni, P., PA, L., & Parisi, J. (2006). Involvement of vagal autonomic nuclei in multiple system atrophy and Lewy body disease. *Neurology*, *66*(3), 378-383.
- Benarroch, E. E. (1993). The central autonomic network: functional organization, dysfunction, and perspective. *mayo Clin Proc*, *68*(10), 988-1001. doi:10.1016/s0025-6196(12)62272-1
- Benton, A. H., K. . (1976). *Multilingual aphasia examination*. Iowa City: University of Iowa.
- Berg, D., Postuma, R. B., Adler, C. H., Bloem, B. R., Chan, P., Dubois, B., . . . Joseph, L. (2015). MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *30*(12), 1600-1611.
- Berg, K. O., Wood-Dauphinee, S. L., Williams, J. I., & Maki, B. (1992). Measuring balance in the elderly: validation of an instrument. *Can J Public Health*, *83 Suppl 2*, S7-11.
- Bernhard, F., Sartor, J., Bettecken, K., Hobert, M., Arnold, C., Weber, Y., . . . Maetzler, W. (2018). Wearables for gait and balance assessment in the neurological ward - study design and first results of a prospective cross-sectional feasibility study with 384 inpatients. . *BMC Neurol* *18*(1), 114.
- Bhala RP, O. D. J., Thoppil E. . (1982). Ptophobia. Phobic fear of falling and its clinical management. *Phys Ther*, *62*(2), 187-190.
- Bhatia KP, & Bloem BR. (2004). Gait and balance in basal ganglia disorders. In *Clinical Disorders of Balance, Posture and Gait* (Second edition ed., pp. 173-206).
- Bhatia KP, & Marsden CD. (1994). The behavioural and motor consequences of focal lesions of the basal ganglia in man. *Brain*, *117*, 859-876.
- Bird, E. (1997). Neuroendocrine changes in Huntington's disease. *Adv Neurol*, *23*, 291-297.
- Bjornsdottir, A., Gudmundsson, G., Blondal, H., & Olafsson, E. (2013). Incidence and prevalence of multiple system atrophy: a nationwide study in Iceland. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *84*(2), 136-140.
- Blaikie, P. M. (1996). *Vulnerabilidad: el entorno social, político y económico de los desastres: Soluciones Practicas*.
- Blocq, P. (1888). *Sur une affection caractérisée par de l'astasia et de l'abasia: Progrès médical*.
- Bloem, B., Beckley, D., & van Dijk, J. (1999). Are automatic postural responses in patients with Parkinson's disease abnormal due to their stooped posture? *Experimental Brain Research*, *124*(4), 481-488.
- Bloem, B., Boers, I., Cramer, M., Westendorp, R., & Gerschlager, W. (2001). Falls in the elderly. I. Identification of risk factors. *Wiener Klinische Wochenschrift*, *113*(10), 352-362.
- Bloem, B., Grimbergen, Y., Cramer, M., Willemsen, M., & Zwinderman, A. (2001). Prospective assessment of falls in Parkinson's disease. *J Neurol*, *248*(11), 950-958. doi:10.1007/s004150170047
- Bloem, B., Grimbergen, Y., van Dijk, J., & Munneke, M. (2006). The "posture second" strategy: a review of wrong priorities in Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, *248*(1-2), 196-204.
- Bloem, B., Marinus, J., Almeida, Q., Dibble, L., Nieuwboer, A., Post, B., . . . Schrag, A. (2016). Measurement instruments to assess posture, gait, and balance in Parkinson's disease: Critique and recommendations. . *Mov Disord*, *31*(9), 1342-1355.
- Bloem, B., Steijns, J., & Smits-Engelsman, B. (2003). An update on falls. *Current Opinion in Neurology*, *16*(1), 15-26.

- Bloem, B., Valkenburg, V. V., Slabbekoorn, M., & Willemsen, M. D. (2001). The Multiple Tasks Test: development and normal strategies. *Gait & posture*, *14*(3), 191-202.
- Bloem BR, Marinus J, Almeida Q, Dibble L, Nieuwboer A, Post B, . . . Schrag A. (2016). Movement Disorders Society Rating Scales Committee. Measurement instruments to assess posture, gait, and balance in Parkinson's disease: Critique and recommendations. *Mov Disord*, *31*(9), 342-355.
- Bloem BR, & Roos RA. (1995). Neurotoxicity of designer drugs and related compounds. In *Handbook of clinical neurology, intoxications of the nervous system, part II* (Vol. 21, pp. 363-414). Amsterdam: Elsevier.
- Bloem BR, B. K. (2004). Gait and balance in basal ganglia disorders. In O. U. Press (Ed.), *Clinical disorders of balance, posture and gait* (Second ed., pp. 176-206).
- Bluett, B., Litvan, I., Cheng, S., Juncos, J., Riley, D., Standaert, D., . . . Jankovic, J. (2017). Understanding falls in progressive supranuclear palsy. . *Parkinsonism Relat Disord*, *35*, 75-81.
- Bohnen, N., Müller, M., Koeppe, R., Studenski, S., Kilbourn, M., Frey, K., & Albin, R. (2009). History of falls in Parkinson disease is associated with reduced cholinergic activity. *Neurology*, *73*(20), 1670-1676.
- Boonstra, T., van der Kooij, H., Munneke, M., & Bloem, B. (2008). Gait disorders and balance disturbances in Parkinson's disease: clinical update and pathophysiology. . *Curr Opin Neurol*, *21*, 461-471.
- Borges, S., Radanovic, M., & Forlenza, O. (2015). Fear of falling and falls in older adults with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Aging Neuropsychol Cogn*, *22*, 312-321.
- Boswell-Ruys, C., Harvey, L., Delbaere, K., & Lord, S. (2010). A Falls Concern Scale for people with spinal cord injury (SCI-FCS). *Spinal Cord*, *48*(9), 704-709.
- Braak, H., Del Tredici, K., Rüb, U., de Vos, R., Jansen Steur, E., & Braak, E. (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*, *24*(2), 197-211.
- Braak, H., Rub, U., Sandmann-Keil, D., Gai, W., de Vos, R., Jansen Steur, E., . . . Braak, E. (2000). Parkinson's disease: affection of brain stem nuclei controlling premotor and motor neurons of the somatomotor system. *Acta Neuropathol*, *99*, 489-495.
- Brefel-Courbon, C., Thalamas, C., Rascol, O., Montastruc, J., & Senard, J. (2000). Lack of autonomic nervous dysfunction in progressive supranuclear palsy, a study of blood pressure variability. *Clin Auto Res*, *10*(5), 309-312.
- Brenneis, C., Seppi, K., Schocke, M., Benke, T., Wenning, G., & Poewe, W. (2004). Voxel based morphometry reveals a distinct pattern of frontal atrophy in progressive supranuclear palsy. *J Neurol Neurosurg Psy*, *75*(2), 246-249.
- Broen MP, N. N., Kuijff ML, Dissanayaka NN, Leentjens AF. (2016). Prevalence of anxiety in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*, *31*(8), 1125-1133.
- Brouwer, B., Musselman, K., & Culham, E. (2004). Physical function and health status among seniors with and without a fear of falling. *Gerontology*, *50*(3), 135-141.
- Brown, L., Gage, W., Polych, M., Sleik, R., & Winder, T. (2002). Central set influences on gait. *Experimental Brain Research*, *145*(3), 286-296.
- Brown, L., Rando, A., Eichel, K., Van Dam, N., Celano, C., Huffman, J., & Morris, M. (2021). The Effects of Mindfulness and Meditation on Vagally-Mediated Heart Rate Variability: A Meta-Analysis. *Psychosomatic medicine*.
- Brown, L., White, P., Doan, J., & de Bruin, N. (2011). Selective attentional processing to fall-relevant stimuli among older adults who fear falling. . *Exp Aging Res*, *37*(3), 330-345.
- Brown, V. J., & Tait, D. S. (2010). Behavioral Flexibility: Attentional Shifting, Rule Switching and Response Reversal. In I. P. Stolerman (Ed.), *Encyclopedia of Psychopharmacology* (pp. 209-213). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.

- Brozova, H. S., J. Roth, J. Ruzicka, E. (2009). Fear of falling has greater influence than other aspects of gait disorders on quality of life in patients with Parkinson's disease. *Neuro endocrinology letters*, 30(4), 453-457.
- Bruine de Bruin, W. (2021). Age differences in COVID-19 risk perceptions and mental health: Evidence from a national US survey conducted in March 2020. *The Journals of Gerontology: Series B*, 76(2), e24-e29.
- Brundin, P., Melki, R., & Kopito, R. (2010). Prion-like transmission of protein aggregates in neurodegenerative diseases. *Nature reviews Molecular cell biology*, 11(4), 301-307.
- Bryant MS, R. D., Hou JG, Protas EJ. (2014). Influence of fear of falling on gait and balance in Parkinson's disease. *Disability and rehabilitation* 36(9), 744-748.
- Buchner, D., Hornbrook, M. C., Kutner, N. G., Tinetti, M. E., Dry, M. G., Mulrow, C. D., . . . Wolf, S. L. (1993). Development of the common data base for the FICSIT trials. *Journal of the American Geriatrics Society*, 41(3), 297-308.
- Busse ME, W. C., Rosser AE. . (2009). Mobility and falls in people with Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psy*, 80(1), 88-90.
- Busse, M. E., Wiles, C. M., & Rosser, A. E. (2009). Mobility and falls in people with Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 80(1), 88-90. doi:10.1136/jnnp.2008.147793
- Calder, A., Lawrence, A., & Young, A. (2001). Neuropsychology of fear and loathing. *Nat Rev Neurosci*, 2(5), 352-363.
- Campbell, M., Myers, P. S., Weigand, A. J., Foster, E. R., Cairns, N. J., Jackson, J. J., . . . Perlmutter, J. S. (2020). Parkinson disease clinical subtypes: key features & clinical milestones. *Annals of clinical and translational neurology*, 7(8), 1272-1283.
- Cankar, K., Melik, Z., Kobal, J., & Starc, V. (2018). Evidence of cardiac electrical remodeling in patients with Huntington disease. *Brain Behav.* , 8(8), 1-9.
- Canning, C., Paul, S., & Nieuwboer, A. (2014). Prevention of falls in Parkinson's disease: a review of fall risk factors and the role of physical interventions. *Neurodegener Dis Manag*, 4, 203-221.
- Carey, G., Görmezoğlu, M., de Jong, J. J., Hofman, P. A., Backes, W. H., Dujardin, K., & Leentjens, A. G. (2020). Neuroimaging of Anxiety in Parkinson's Disease: A Systematic Review. *Movement Disorders*.
- Carli, D., Patrizi, M., Pepe, L., Cavaniglia, G., Riva, D., & D'ottavi, L. (2010). Postural control and risk of falling in bipodalic and monopodalic stabilometric tests of healthy subjects before, after visuo-proprioceptive vestibulo-postural rehabilitation and at 3 months thereafter: role of the proprioceptive system. *Acta Otorhinolaryngologica Italica*, 30(4).
- Caro, I. (1987). Introducción a la Teoría de la Autoeficacia como una teoría cognitivo-conductual *Boletín de Psicología*, 16.
- Carpenter MG, Frank JS, & Silcher CP. (1999). Surface height effects on postural control: a hypothesis for a stiffness strategy for stance. *J Vestib Res*, 9(4), 277-286.
- Carpenter MG, F. J., Adkin AL, Paton A, Allum JHJ,. (2004). Influence of Postural Anxiety on Postural Reactions to Multi-Directional Surface Rotations. *J Neurophysiol*, 92(6), 3255-3265.
- Carstensen, L. L., Pasupathi, M., Mayr, U., & Nesselrode, J. R. (2000). Emotional experience in everyday life across the adult life span. *Journal of personality and social psychology*, 79(4), 644.
- Castaldo, R., Melillo, P., Izzo, R., De Luca, N., & Pecchia, L. (2017). Fall Prediction in Hypertensive Patients via Short-Term HRV Analysis. . *IEEE J Biomed Health Inform.*, 21(2), 399-406.
- Chamberlin, M., Fulwider, B., Sanders, S., & Medeiros, J. (2005). Does fear of falling influence spatial and temporal gait parameters in elderly persons beyond changes associated with normal aging? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.*, 60(9), 1163-1167.
- Charness, G., & Gneezy, U. (2012). Strong Evidence for Gender Differences in Risk Taking. *J Econ Behavior & Organization*, 83(1), 50-58.
- Cheal, B., & Clemson, L. (2001). Older people enhancing self-efficacy in fall-risk situations. *Australian Occupational Therapy Journal*, 48(2), 80-91.

- Chelban, V., Catereniuc, D., Aftene, D., Gasnas, A., Vichayanrat, E., Iodice, V., & Houlden, H. (2020). An update on MSA: premotor and non-motor features open a window of opportunities for early diagnosis and intervention. *J Neurol*, *267*, 2754-2770.
- Chomiak, T., Pereira, F., Clark, T., Cihal, A., & Hu, B. (2015). Concurrent arm swing-stepping (CASS) can reveal gait start hesitation in Parkinson's patients with low self-efficacy and fear of falling. *Aging Clin Exp Res*, *27*(4), 457-463.
- Chomiak, T., Watts, A., Burt, J., Camicioli, R., Tan, S. N., McKeown, M. J., & Hu, B. (2018). Differentiating cognitive or motor dimensions associated with the perception of fall-related self-efficacy in Parkinson's disease. *NPJ Parkinson's disease*, *4*(1), 1-6.
- Cleary, P. D. (1987). Why people take precautions against health risks.
- Colosimo, C. (2011). Nonmotor presentations of multiple system atrophy. *Nat Rev Neurol*, *7*, 295-298.
- Cordato, N., Duggins, A., Halliday, G., Morris, J., & Pantelis, C. (2005). Clinical deficits correlate with regional cerebral atrophy in progressive supranuclear palsy. *Brain*, *128*(6), 1259-1266.
- Cordato, N., Halliday, G., Caine, D., & Morris, J. (2006). Comparison of motor, cognitive, and behavioral features in progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease. *Mov Disord*, *21*, 632-638.
- Cori, L., Bianchi, F., Cadum, E., & Anthonj, C. (2020). Risk perception and COVID-19. In: Multidisciplinary Digital Publishing Institute.
- Costa, A., Carlesimo, G., Caltagirone, C., Mazzone, P., Pierantozzi, M., Stefani, A., & Peppe, A. (2010). Effects of deep brain stimulation of the pedunculopontine area on working memory tasks in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, *16*(1), 64-67.
- Critchley, H. (2009). Psychophysiology of neural, cognitive, and affective integration: fMRI and autonomic indicants. *Int. J. Psychophysiol*, *73*(2), 88-94.
- Cui, G., Jun, S., Jin, X., Pham, M., Vogel, S., Lovinger, D., & Costa, R. (2013). Concurrent activation of striatal direct and indirect pathways during action initiation. *Nature*, *494*, 238-242. doi:10.1038/nature11846.
- Cumming RG, S. G., Thomas M, Szonyi G. (2000). Prospective Study of the Impact of Fear of Falling on Activities of Daily Living, SF-36 Scores, and Nursing Home Admission. *J Gerontol Med Sci Am*, *55*(5), 299-305.
- Dalrymple-Alford, J. C., MacAskill, M. R., Nakas, C. T., Livingston, L., Graham, C., Crucian, G. P., . . . Anderson, T. J. (2010). The MoCA: well-suited screen for cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology*, *75*(19), 1717-1725. doi:10.1212/WNL.0b013e3181fc29c9
- Darker, C. (2013). Risk perception. In M. Gellman & J. Turner (Eds.), *Encyclopedia of behavioral medicine*. New York: Springer.
- Davis, M. (2006). Neural systems involved in fear and anxiety measured with fear-potentiated startle. *American Psychologist*, *61*(8), 741.
- Davis, M., Walker, D., Miles, L., & Grillon, C. (2010). Phasic vs sustained fear in rats and humans: role of the extended amygdala in fear vs anxiety. *Neuropsychopharmacology*, *35*(105-135).
- Davison, J., Bond, J., Dawson, P., Steen, I. N., & Kenny, R. A. (2005). Patients with recurrent falls attending Accident & Emergency benefit from multifactorial intervention—a randomised controlled trial. *Age and ageing*, *34*(2), 162-168.
- De Micco, R., Satolli, S., Siciliano, M., Di Nardo, F., Caiazzo, G., Russo, A., . . . Tessitore, A. (2021). Connectivity Correlates of Anxiety Symptoms in Drug-Naive Parkinson's Disease Patients. *Movement Disorders*, *36*(1), 96-105.
- Delbaere K, Close JC, Heim J, Sachdev PS, Brodaty H, Slavin MJ, . . . Lord SR. (2010). A multifactorial approach to understanding fall risk in older people. *J Am Geriatr Soc*, *58*(9), 1679-1685.
- Delbaere, K., Close, J. C., Brodaty, H., Sachdev, P., & Lord, S. R. (2010). Determinants of disparities between perceived and physiological risk of falling among elderly people: cohort study. *BMJ*, *341*, c4165. doi:10.1136/bmj.

- Delbaere, K., Close, J. C., Mikolaizak, A. S., Sachdev, P. S., Brodaty, H., & Lord, S. R. (2010). The Falls Efficacy Scale International (FES-I). A comprehensive longitudinal validation study. *Age Ageing*, *39*(2), 210-216. doi:10.1093/ageing/afp225
- Delbaere, K., Crombez, G., Vanderstraeten, G., Willems, T., & Cambier, D. (2004). Fear related avoidance of activities, falls and physical frailty. A prospective community-based cohort study. *Age Ageing*, *33*, 368-373.
- Delbaere K, S. D., Crombez G, Lord SR. (2009). Concern about falls elicits changes in gait parameters in conditions of postural threat in older people. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, *64*(2), 237-242.
- Delbaere, K., Smith, S. T., & Lord, S. R. (2011). Development and initial validation of the Iconographical Falls Efficacy Scale. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, *66*(6), 674-680. doi:10.1093/gerona/glr019
- Demnitz, N., Esser, P., Dawes, H., Valkanova, V., Johansen-Berg, H., & Ebmeier, K. (2016). A systematic review and meta-analysis of cross-sectional studies examining the relationship between mobility and cognition in healthy older adults. *Gait & posture*, *50*, 164-174.
- Den Heijer, J., Bollen, W., Reulen, J., van Dijk, J., Kramer, C., Roos, R., & Buruma, O. (1988). Autonomic nervous function in Huntington's disease. *Arch Neurol*, *45*(3), 309-312.
- Denkinger, M. D., Lukas, A., Nikolaus, T., & Hauer, K. (2015). Factors associated with fear of falling and associated activity restriction in community-dwelling older adults: a systematic review. *Am J geriatr Psychiatry*, *23*(1), 72-86. doi:10.1016/j.jagp.2014.03.002
- Dennis, P., Watkins, L., Calhoun, P. S., Oddone, A., Sherwood, A., Dennis, M. F., . . . Beckham, J. C. (2014). Posttraumatic stress, heart-rate variability, and the mediating role of behavioral health risks. *Psychosomatic medicine*, *76*(8), 629.
- Denny-Brown, D. (1962). *The basal ganglia, and their relation to disorders of movement*. Oxford: Oxford University Press,.
- Deshpande N, M. E., Bandinelli S, Lauretani F, Windham BG, Ferrucci L. (2008). Psychological, physical, and sensory correlates of fear of falling and consequent activity restriction in the elderly: the InCHIANTI study. *Am J Phys Med Rehabil*, *87*(5), 354-362.
- Dewan, N., & MacDermid, J. C. (2014). Fall Efficacy Scale-International (FES-I). *J Physiother*, *60*(1), 60. doi:10.1016/j.jphys.2013.12.014
- Di Pancrazio L, B. R., Franciotti R, Iodice P, Galati V, D'Andreagiovanni A, Saggini R. (2013). Combined rehabilitation program for postural instability in progressive supranuclear palsy. *Neuro Rehabil*, *32*(4), 855-860.
- Di Pardo, A., Carrizzo, A., Damato, A., Castaldo, S., Amico, E., Capocci, L., . . . Vecchione, C. (2017). Motor phenotype is not associated with vascular dysfunction in symptomatic Huntington's disease transgenic R6/2 (160 CAG) mice. *Sci Rep*, *7*, 42797.
- Dilger, S., Straube, T., Mentzel, H.-J., Fitzek, C., Reichenbach, J. R., Hecht, H., . . . Miltner, W. H. (2003). Brain activation to phobia-related pictures in spider phobic humans: an event-related functional magnetic resonance imaging study. *Neuroscience Letters*, *348*(1), 29-32.
- Dorsey ER, B. C., Darwin K, Nichols P, Brocht AF, Biglan KM, Shoulson I; Huntington Study Group COHORT Investigators. (2013). Natural history of Huntington disease. *JAMA Neurol*, *70*(12), 1520-1530.
- Drucaroff, L. J., Kievit, R., Guinjoan, S. M., Gerschovich, E. R., Cerquetti, D., Leiguarda, R., . . . Vigo, D. E. (2011). Higher autonomic activation predicts better performance in iowa gambling task. *J Cognitive Behav Neurol*, *24*(2), 93-98.
- DSM-5. (2013). American Psychiatry Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-5.
- Dubois, B., Slachevsky, A., Litvan, I., & Pillon, B. (2000). The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology*, *55*(11), 1621-1626. doi:10.1212/wnl.55.11.1621
- Duval, E. R., Javanbakht, A., & Liberzon, I. (2015). Neural circuits in anxiety and stress disorders: a focused review. *Therapeutics and clinical risk management*, *11*, 115.

- Eddy, C., Mitchell, I., Beck, S., Cavanna, A., & Rickards, H. (2011). Altered subjective fear responses in Huntington's disease. *Park Relat Disord*, *17*(5), 386-389.
- Ellmers, T., Cocks, A., Dumas, M., Williams, A., & Young, W. (2016). Gazing into Thin Air: The Dual-Task Costs of Movement Planning and Execution during Adaptive Gait. *PLoS One*, *11*(11), e0166063.
- Ellmers, T., & Young, W. (2018). Conscious motor control impairs attentional processing efficiency during precision stepping. *Gait & posture*, *63*, 58-62.
- Ellsworth, P., & Smith, C. (1988). From appraisal to emotion: Differences among unpleasant feelings. *Motivation and emotion*, *12*(3), 271-302.
- Elmer, G., Brown, P., & Shepard, P. (2016). Engaging research domain criteria (RDoC): Neurocircuitry in search of meaning. *E Schizophr Bull*, *42*(5), 1090-1095.
- Engebretson, J., Mahoney, J. S., & Walker, G. (2005). Participation in community health screenings: a qualitative evaluation. *Journal of community health nursing*, *22*(2), 77-92.
- Epstein, S. (1994). Integration of the cognitive and the psychodynamic unconscious. *American Psychologist*, *49*(8), 709.
- Fahn, S., Jankovic, J., & Hallett, M. (2011). *Principles and Practice of Movement Disorders*, (Second ed.). New York: Elsevier/Saunders.
- Faria-Fortini, I., Polese, J., Faria, C., Scianni, A., Nascimento, L., & Teixeira-Salmela, L. (2020). Fall Efficacy Scale—International cut-off score discriminates fallers and non-fallers individuals who have had stroke. *J Bodywork Mov Ther*. doi:10.1016/j.jbmt.2020.12.002
- Fasano, A., Canning, C. G., Hausdorff, J. M., Lord, S., & Rochester, L. (2017). Falls in Parkinson's disease: A complex and evolving picture. *Mov Disord*, *32*(11), 1524-1536. doi:10.1002/mds.27195
- Fasano, A., & Plotnik, M. (2012). Neurologic aspects and falls. *Clinical cases in mineral and bone metabolism*, *9*(1), 17.
- Fasano, A., Plotnik, M., Bove, F., & Berardelli, A. (2012). The neurobiology of falls. *Neurol Sci*, *33*(6), 1215-1223. doi:10.1007/s10072-012-1126-6
- Filion, M., Tremblay, L., & Bedard, P. (1988). Abnormal influences of passive limb movement on the activity of globus pallidus neurons in parkinsonian monkeys. *Brain Res*, *444*, 165-176.
- Finucane, M., Alhakami, A., Slovic, P., & Johnson, S. (2000). The affect heuristic in judgments of risks and benefits. *J. Behav. Decision Mak*, *13*, 1-17.
- Finucane, M., Peters, E., & Slovic, P. (2003). Judgment and decision making: The dance of affect and reason.
- Fischhoff, B., Slovic, P., Lichtenstein, S., Read, S., & Combs, B. (1978). How safe is safe enough? A psychometric study of attitudes towards technological risks and benefits. *Policy Sciences*, *9*, 127-152.
- Fitzpatrick, R., Davey, C., Buxton, M. J., & Jones, D. R. (1998). Evaluating patient-based outcome measures for use in clinical trials.
- Folkes, V. (1988). The availability heuristic and perceived risk. *Journal of Consumer research*, *15*(1), 13-23.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*, *12*(3), 189-198. doi:10.1016/0022-3956(75)90026-6
- Franchignoni F, M. E., Ferriero G, Pasetti C. (2005). Balance and fear of falling in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, *11*(7), 427-433. doi:10.1016/j.parkreldis.2005.05.005
- Freeman, R., Wieling, W., Axelrod, F. B., Benditt, D. G., Benarroch, E., Biaggioni, I., . . . van Dijk, J. G. (2011). Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Clin Auton Res*, *21*(2), 69-72. doi:10.1007/s10286-011-0119-5

- Friedman, S., Munoz, B., West, S., Rubin, G., & Fried, L. (2002). Falls and Fear of Falling: Which Comes First? A Longitudinal Prediction Model Suggests Strategies for Primary and Secondary Prevention. *JAGS*, *50*, 329-1335.
- Furushima, H., Shimohata, T., Nakayama, H., Ozawa, T., Chinushi, M., Aizawa, Y., & Nishizawa, M. (2012). Significance and usefulness of heart rate variability in patients with multiple system atrophy. *Mov Disord*, *27*(4), 570-574.
- Fyer, A. J. (1998). Current approaches to etiology and pathophysiology of specific phobia. *Biological psychiatry*, *44*(12), 1295-1304.
- Gagnon N, Flint AJ, Naglie G, & Devins GM. (2005). Affective correlates of fear of falling in elderly persons *Am J Geriatric Psychiatry* *13*(1), 7-14.
- Gagnon N, F. A., Naglie G, Devins GM. . (2005). Affective correlates of fear of falling in elderly persons *Am J Geriatr Psychiatry*., *13*(1), 7-14.
- Gai J, G. L., Jansen De Cárdenas C (2009). Ptofobia: O medo de cair em pessoas idosas. *Acta Med Port*, *22*(1), 83-88.
- Ganança, F., Gazzola, J. M., Aratani, M. C., Perracini, M. R., & Ganança, M. M. (2006). Circumstances and consequences of falls in elderly people with vestibular disorder. *Brazilian journal of otorhinolaryngology*, *72*(3), 388-392.
- Ganz, D., Bao, Y., Shekelle, P. G., & Rubenstein, L. Z. (2007). Will my patient fall? *JAMA*, *297*(1), 77-86.
- Ganz, D., Higashi, T., & Rubenstein, L. (2005). Monitoring falls in cohort studies of community-dwelling older people: effect of the recall interval. *J Am Geriatr Soc*, *53*(12), 2190-2194.
- Garrido, M. I., Barnes, G. R., Sahani, M., & Dolan, R. J. (2012). Functional evidence for a dual route to amygdala. *Current biology*, *22*(2), 129-134.
- Geda YE, R. R., Knopman DS, Petersen RC, Christianson TJ, Pankratz VS, Smith GE, Boeve BF, Ivnik RJ, Tangalos EG, Rocca WA. (2008). Prevalence of neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment and normal cognitive aging: population-based study. *Arch Gen Psychiatry*, *65*(10), 1193-1198.
- German, D., Manaye, K., White, C. I., Woodward, D., McIntire, D., Smith, W., . . . Mann, D. (1992). Disease-specific patterns of locus coeruleus cell loss. *Ann Neurol*, *32*(5), 667-676.
- Gerstenecker, A., Duff, K., Mast, B., & Litvan, I. (2013). Behavioral abnormalities in progressive supranuclear palsy. *Psychiatry Res*, *210*(3), 1205-1210.
- Ghosh, B., Rowe, J., Calder, A., Hodges, J., & Bak, T. (2009). Emotion recognition in progressive supranuclear palsy. *J Neurol Neurosurg Psy*, *80*(10), 1143-1145.
- Gibson M, A. R., Isaacs B W-PJ. . (1987). The prevention of falls in later life. A report of the Kellogg International Work Group on the Prevention of Falls by the Elderly. *Dan Med Bull*, *34*(S4), 1-24.
- Gilat, M., de Lima, A. L. S., Bloem, B. R., Shine, J. M., Nonnekes, J., & Lewis, S. J. (2018). Freezing of gait: promising avenues for future treatment. *Parkinsonism & related disorders*, *52*, 7-16.
- Gilat, M., Martens, K. A. E., Miranda-Domínguez, O., Arpan, I., Shine, J. M., Mancini, M., . . . Horak, F. B. (2018). Dysfunctional limbic circuitry underlying freezing of gait in Parkinson's disease. *Neuroscience*, *374*, 119-132.
- Gillespie LD, R. M., Gillespie WJ, Sherrington C, Gates S, Clemson LM, Lamb SE,. (2012). Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev* . , *12*(9), CD007146.
- Gilman, S., Koeppe, R., Nan, B., Wang, C.-N., Wang, X., Junck, L., . . . Bhaumik, A. (2010). Cerebral cortical and subcortical cholinergic deficits in parkinsonian syndromes. *Neurology*, *74*(18), 1416-1423.
- Gilman, S., Wenning, G. K., Low, P. A., Brooks, D. J., Mathias, C. J., Trojanowski, J. Q., . . . Vidailhet, M. (2008). Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology*, *71*(9), 670-676. doi:10.1212/01.wnl.0000324625.00404.15

- Gladstone, G., & Parker, G. (2003). What's the use of worrying? Its function and its dysfunction. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry, 37*(3), 347-354.
- Glasmacher SA, L. P., Saha RA. . (2017). Predictors of survival in progressive Supranuclear palsy and multiple system atrophy: a systematic review and meta-analysis. . *J Neurol Neurosurg Psychiatry, 88*(5), 402-411.
- Goetz, C. G., Tilley, B. C., Shaftman, S. R., Stebbins, G. T., Fahn, S., Martinez-Martin, P., . . . Movement Disorder Society, U. R. T. F. (2008). Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord, 23*(15), 2129-2170. doi:10.1002/mds.22340
- Golbe LI, O.-S. P. (2007). A clinical rating scale for progressive supranuclear palsy. . *Brain, 130*(6), 1552-1565. doi:10.1093/brain/awm032.
- Golden, C. J., & Freshwater, S. M. (1978). Stroop color and word test.
- Goldstein, D., Holmes, C., Dendi, R., Bruce, S., & Li, S. (2002). Orthostatic hypotension from sympathetic denervation in Parkinson's disease. *Neurology, 58*(8), 247-1255.
- Goossens, L., Sunaert, S., Peeters, R., Griez, E. J., & Schruers, K. R. (2007). Amygdala hyperfunction in phobic fear normalizes after exposure. *Biological psychiatry, 62*(10), 1119-1125.
- Gray, M., Egan, G., Ando, A., Churchyard, A., Chua, P., Stout, J., & Georgiou-Karistianis, N. (2013). Prefrontal activity in Huntington's disease reflects cognitive and neuropsychiatric disturbances: the IMAGE-HD study. . *Exp Neurol, 239*, 218-228.
- Greenberg, S. A. (2012). Analysis of measurement tools of fear of falling for high-risk, community-dwelling older adults. *Clin Nurs Res, 21*(1), 113-130. doi:10.1177/1054773811433824
- Grenier, S., Richard-Devantoy, S., Nadeau, A., Payette, M., Benyebdri, F., & Duhaime, M. (2018). The association between fear of falling and motor imagery abilities in older community-dwelling individuals. *Maturitas, 110*, 18-20.
- Grillner, S. (1975). Locomotion in vertebrates: central mechanisms and reflex interaction. *Physiol Rev, 55*, 247-304. doi:10.1152/physrev.1975.55.2.247.
- Grillner, S. (2006). Biological pattern generation: the cellular and computational logic of networks in motion. . *Neuron, 52*, 751-766. doi:10.1016/j.neuron.2006.11.008.
- Grillner, S., & Robertson, B. (2016). The Basal Ganglia Over 500 Million Years. *Curr Biol 26*, 1088-1100. doi:10.1016/j.cub.2016.06.041.
- Grimbergen YA, K. M., Bloem BR, Kremer BP, Roos RA, Munneke M. . (2008). Falls and gait disturbances in Huntington's disease. *Mov Disord, 23*(7), 970-976.
- Grimbergen, Y. S., A. Mazibrada, G. Borm, GF. Bloem, BR. (2013). Impact of falls and fear of falling on health-related quality of life in patients with Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis., 13*(3), 409-413.
- Grue, E., Kirkevold, M., & Ranhoff, A. (2009). Prevalence of vision, hearing, and combined vision and hearing impairments in patients with hip fractures. *Journal of clinical nursing, 18*(21), 3037-3049.
- Guastafierro, E., Toppo, C., Magnani, F. G., Romano, R., Facchini, C., Campioni, R., . . . Leonardi, M. (2021). Older Adults' Risk Perception during the COVID-19 Pandemic in Lombardy Region of Italy: A Cross-sectional Survey. *Journal of Gerontological Social Work, 1*-14.
- Guo JL, T. Y., Liao JY, Tu HM, Huang CM. (2014). Interventions to reduce the number of falls among older adults with/without cognitive impairment: An exploratory meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry, 29*(7), 661-669.
- Haapaniemi, T., Pursiainen, V., Korpelainen, J., Huikuri, H., Sotaniemi, K., & Myllylä, V. (2001). Ambulatory ECG and analysis of heart rate variability in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psy, 70*(3), 305-310.
- Haber, S. (2003). The primate basal ganglia: Parallel and integrative networks. *J. Chem. Neuroanat, 26*(4), 317-330.

- Hadjistavropoulos, T., Delbaere, K., & Fitzgerald, T. (2011). Reconceptualizing the role of fear of falling and balance confidence in fall risk. *J Aging Health, 23*(1), 3-23.
- Hadjistavropoulos, T., Martin, R., Sharpe, D., Lints, A., McCreary, D., & Asmundson, G. (2007). A longitudinal investigation of fear of falling, fear of pain, and activity avoidance in community-dwelling older adults. *J Aging Health, 19*(6), 965-984.
- Haines, T., Lee, D., O'Connell, B., McDermott, F., & Hoffmann, T. (2015). Why do hospitalized older adults take risks that may lead to falls? . *Health Expectations, 18*(2), 233-249.
- Halliday, G., & MacDonald, J. (2005). A comparison of degeneration in motor thalamus and cortex between progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease. *Brain, 128*, 2272-2280.
- Halvarsson, A., Franzén, E., & Ståhle, A. (2013). Assessing the relative and absolute reliability of the Falls Efficacy Scale-International questionnaire in elderly individuals with increased fall risk and the questionnaire's convergent validity in elderly women with osteoporosis. *Osteoporos Int, 24*(6), 1853-1858. doi:10.1007/s00198-012-2197-1
- Halvarsson, A., Oddsson, L., Olsson, E., Faren, E., Pettersson, A., & Ståhle, A. (2011). Effects of new, individually adjusted, progressive balance group training for elderly people with fear of falling and tend to fall: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil, 25*(11), 1021-1031. doi:10.1177/0269215511411937
- Hanakawa, T., Katsumi, Y., Fukuyama, H., M, H., Hayashi, T., Kimura, J., & Shibasaki, H. (1999). Mechanisms underlying gait disturbance in Parkinson's disease. A single photon emission computed tomography study. *Brain, 122*, 1271-1282.
- Hanoch, Y., Rolison, J., & Freund, A. (2018). Does medical risk perception and risk taking change with age? . *Risk Anal, 38*, 917-928.
- Hartley, C., & Phelps, E. (2010). Changing fear: the neurocircuitry of emotion regulation. *Neuropsychopharmacology, 35*(1), 136-146.
- Hauer K, R. B., Rüttschle K, Opitz H, Specht N, Bärtsch P, Oster P, Schlierf G, . (2001). Exercise training for rehabilitation and secondary prevention of falls in geriatric patients with a history of injurious falls. . *J Am Geriatr Soc, 49*(1), 10-20.
- Hausdorff, J., Doniger, G., Springer, S., Yogev, G., Simon, E., & Giladi, N. (2006). A common cognitive profile in elderly fallers and in patients with Parkinson's disease: the prominence of impaired executive function and attention. *Exp Aging Res, 32*, 411-429.
- Hausdorff, J., Schaafsma, J., Balash, Y., Bartels, A., Gurevich, T., & Giladi, N. (2003). Impaired regulation of stride variability in Parkinson's disease subjects with freezing of gait. *Experimental Brain Research, 149*(2), 187-194.
- Hausdorff, J., Yogev, G., Springer, S., Simon, E., & Giladi, N. (2005). Walking is more like catching than tapping: gait in the elderly as a complex cognitive task. *Exp Brain Res, 164*, 541-548.
- Hayano, J., & Yuda, E. (2019). Pitfalls of assessment of autonomic function by heart rate variability. *J Physiol Anthropol, 38*(1).
- Hayes, M. W., Graham, S., Heldorf, P., de Moore, G., & Morris, J. G. (1999). A video review of the diagnosis of psychogenic gait: appendix and commentary. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society, 14*(6), 914-921.
- Heatherston, T., & Wagner, D. (2011). Cognitive neuroscience of self-regulation failure. *Trends Cogn Sci, 15*, 132-139.
- Hellström, K., Lindmark, B., & Fugl-Meyer, A. (2002). The Falls-Efficacy Scale, Swedish version: does it reflect clinically meaningful changes after stroke? . *Disabil Rehabil, 24*(9), 471-481.
- Herman, T., Mirelman, A., Giladi, N., Schweiger, A., & Hausdorff, J. (2010). Executive control deficits as a prodrome to falls in healthy older adults: a prospective study linking thinking, walking, and falling,. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci., 65*, 1086-1092.
- Hershkovitz, L., Malcay, O., Grinberg, Y., Berkowitz, S., & Kalron, A. (2019). The contribution of the instrumented Timed-Up-and-Go test to detect falls and fear of falling in people with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord, 27*, 226-231.

- Higbee, K. (1969). Fifteen years of fear arousal: research on threat appeals: 1953-1968. *Psychological Bulletin*, 72(6), 426.
- Hikida, T., Kimura, K., Wada, N., Funabiki, K., & Nakanishi, S. (2010). Distinct roles of synaptic transmission in direct and indirect striatal pathways to reward and aversive behavior. *Neuron*, 66(6), 896-907.
- Hikosaka, O., & Wurtz, R. (1983). Effects on eye movements of a GABA agonist and antagonist injected into monkey superior colliculus. *Brain Res*, 272, 368-372. doi:10.1016/0006-8993(83)90586-3.
- Hill, K., Schwarz, J. A., Kalogeropoulos, A. J., & Gibson, S. J. (1996). Fear of falling revisited. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 77(10), 1025-1029.
- Hiraoka, K., Matsuo, Y., & Abe, K. (2005). Soleus H-reflex inhibition during gait initiation in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 20(7), 858-864.
- Hoehn, M., & Yahr, M. (1967). Parkinsonism: onset, progression, and mortality. *Neurology*, 17, 427-442.
- Hoglinger GU, R. G., Stamelou M, Kurz C, Josephs KA, Lang AE, Mollenhauer B, Müller U, Nilsson C, Whitwell JL, Arzberger T, Englund E, Gelpi E, Giese A, Irwin DJ, Meissner WG, Pantelyat A, Rajput A, van Swieten JC, Troakes C, Antonini A, Bhatia KP, Bordelon Y, Compta Y, Corvol JC, Colosimo C, Dickson DW, Dodel R, Ferguson L, Grossman M, Kassubek J, Krismer F, Levin J, Lorenzl S, Morris HR, Nestor P, Oertel WH, Poewe W, Rabinovici G, Rowe JB, Schellenberg GD, Seppi K, van Eimeren T, Wenning GK, Boxer AL, Golbe LI, Litvan I; Movement Disorder Society-endorsed PSP Study Group. (2017). Clinical diagnosis of progressive Supranuclear palsy: the movement disorder society criteria. *Mov Disord*, 32(6), 853-864.
- Höglinger GU, R. G., Stamelou M, Kurz C, Josephs KA, Lang AE, Mollenhauer B, Müller U, Nilsson C, Whitwell JL, Arzberger T, Englund E, Gelpi E, Giese A, Irwin DJ, Meissner WG, Pantelyat A, Rajput A, van Swieten JC, Troakes C, Antonini A, Bhatia KP, Bordelon Y, Compta Y, Corvol JC, Colosimo C, Dickson DW, Dodel R, Ferguson L, Grossman M, Kassubek J, Krismer F, Levin J, Lorenzl S, Morris HR, Nestor P, Oertel WH, Poewe W, Rabinovici G, Rowe JB, Schellenberg GD, Seppi K, van Eimeren T, Wenning GK, Boxer AL, Golbe LI, Litvan I; Movement Disorder Society-endorsed PSP Study Group. . . (2017). Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: The movement disorder society criteria. *Mov Disord*, 32(6), 853-864. doi:10.1002/mds.26987
- Horak, F. (2006). Postural orientation and equilibrium: what do we need to know about neural control of balance to prevent falls. *Age Ageing*, 35, 7-11.
- Horlings, C., Van Engelen, B. G., Allum, J. H., & Bloem, B. R. (2008). A weak balance: the contribution of muscle weakness to postural instability and falls. *Nature Clinical Practice Neurology*, 4(9), 504-515.
- Hormigo, S., Vega-Flores, G., & Castro-Alamancos, M. A. (2016). Basal ganglia output controls active avoidance behavior. *Journal of Neuroscience*, 36(40), 10274-10284.
- Hormigo, S., Vega-Flores, G., Rovira, V., & Castro-Alamancos, M. A. (2019). Circuits that mediate expression of signaled active avoidance converge in the pedunculopontine tegmentum. *Journal of Neuroscience*, 39(23), 4576-4594.
- Hornak, J., Bramham, J., Rolls, E., Morris, R., O'Doherty, J., Bullock, P., & Polkey, C. (2003). Changes in emotion after circumscribed surgical lesions of the orbitofrontal and cingulate cortices. *Brain*, 126(7), 1691-1712.
- Horne, M., Speed, S., Skelton, D., & Todd, C. (2009). What do community-dwelling Caucasian and South Asian 60-70 year olds think about exercise for fall prevention? *Age Ageing*, 38(1), 68-73.
- Howland J, L. M., Peterson EW, Cote J, Kasten L, Jette A. (1998). Covariates of fear of falling and associated activity curtailment. *The Gerontologist*, 38(5), 549-555.
- Howland, J., Peterson, E. W., Levin, W. C., Fried, L., Pordon, D., & Bak, S. (1993). Fear of falling among the community-dwelling elderly. *Journal of aging and health*, 5(2), 229-243.

- Hsu Y, Alfermann D, Lu FJ, & Lin LL. (2013). Pathways from fear of falling to quality of life: the mediating effect of the self-concept of health and physical independence. *Aging Ment Health, 17*(7), 816-822.
- Hughes AJ, D. S., Kilford L, Lees AJ. . (1992). Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. . *J Neurol Neurosurg Psychiatry, 55*(3), 181-184. doi:10.1136/jnnp.55.3.181.
- Hughes, C., Kneebone, I., Jones, F., & Brady, B. (2015). A theoretical and empirical review of psychological factors associated with falls-related psychological concerns in community-dwelling older people. *International Psychogeriatrics, 27*(7), 1071-1087.
- Hull SL, K. I., Farquharson L. (2013). Anxiety, Depression, and Fall-Related Psychological Concerns in Community-Dwelling Older People. *Am J Geriatr Psychiatry., 21*(12), 1287-1291.
- Huntington Study Group, e. a. (1996). Unified Huntington's Disease Rating Scale: reliability and consistency. . *Mov Disord, 11*(2), 136-142. doi:10.1002/mds.870110204.
- laboni A, Banez C, Lam R, Jones SA, Maki BE, & Liu BA. (2015). Depression and outcome of fear of falling in a falls prevention program. *Am J Geriatr Psychiatry., 23*(10), 1088-1097.
- laboni A, F. A. (2013). The complex interplay of depression and falls in older adults: a clinical review. . *Am J geriatr Psychiatry, 21*, 484-492.
- Ishikuro, M., Ramon Gutierrez Ubeda, S., Obara, T., Saga, T., Tanaka, N., Oikawa, C., Fujimori, K. (2017). Exploring risk factors of patient falls: A retrospective hospital record study in Japan. . *Tohoku J Experimental Medicine, 195*-203.
- Iyengar, N., Peng, C. K., Morin, R., Goldberger, A. L., & Lipsitz, L. A. (1996). Age-related alterations in the fractal scaling of cardiac interbeat interval dynamics. *Am J Physiol, 271*(4 Pt 2), R1078-1084. doi:10.1152/ajpregu.1996.271.4.R1078
- Jackson, J., & Gray, E. (2010). Functional fear and public insecurities about crime. . *The British Journal of Criminology, 50*(1), 1-22.
- Jacobs, J., & Horak, F. (2007). Cortical control of postural responses. *Journal of neural transmission, 114*(10), 1339-1348.
- Jacobs, J., Nutt, J. G., Carlson-Kuhta, P., Stephens, M., & Horak, F. B. (2009). Knee trembling during freezing of gait represents multiple anticipatory postural adjustments. *Experimental neurology, 215*(2), 334-341.
- Jain, S., Ton, T. G., Perera, S., Zheng, Y., Stein, P. K., Thacker, E., . . . Longstreth, W. T., Jr. (2012). Cardiovascular physiology in premotor Parkinson's disease: a neuroepidemiologic study. *Mov Disord, 27*(8), 988-995. doi:10.1002/mds.24979
- Jankovic, J., Hallett, M., & Fahn, S. (2011). *Principles and Practice of Movement Disorders E-Book*: Elsevier Health Sciences.
- Jaywant, A., Barredo, J., Ahern, D., & Resnik, L. (2018). Neuropsychological assessment without upper limb involvement: a systematic review of oral versions of the Trail Making Test and Symbol-Digit Modalities Test. *Neuropsychol Rehabil, 28*(7), 1055-1077.
- Jerusalem, M., & Mittag, W. (1995). Self-efficacy in stressful life transitions. *Self-efficacy in changing societies, 177*-201.
- Jiang, Y., & He, S. (2006). Cortical responses to invisible faces: dissociating subsystems for facial-information processing. *Current biology, 16*(20), 2023-2029.
- Johnson, E., & Tversky, A. (1983). Affect, generalization, and the perception of risk. *Journal of personality and social psychology, 45*(1), 20.
- Jonasson, S., Nilsson, M., & Lexell, J. (2014). Psychometric properties of four fear of falling rating scales in people with Parkinson's disease. *BMC Geriatr, 14*, 66. doi:10.1186/1471-2318-14-66
- Jonasson, S., Nilsson, M., & Lexell, J. (2017). Psychometric properties of the original and short versions of the Falls Efficacy Scale-International (FES-I) in people with Parkinson's disease. *Health Qual Life Outcomes, 15*(1), 116. doi:10.1186/s12955-017-0689-6

- Jonasson, S., Ullén, S., Iwarsson, S., & Lexell, J. (2015). Concerns About Falling in Parkinson's Disease: Associations with Disabilities and Personal and Environmental Factors. *J Parkinsons Dis.*, *5*, 341-349.
- Jørstad EC, H. K., Becker C, Lamb SE. (2005). Measuring the psychological outcomes of falling: A systematic review. *J Am Geriatr Soc*, *53*(3), 501-510.
- Jung, D. (2008). Fear of falling in older adults: comprehensive review. *Asian Nursing Res*, *2*(4), 214-222.
- Juyoen, H., Jason, F., Smith, K., DeYoung, A., Anderson, J., Hyung, K., . . . Shackman, A. (2020). Anxiety and the Neurobiology of Temporally Uncertain Threat Anticipation. *J Neuroscience*, *40*(41), 7949-7964.
- Kahneman, D., & Tversky, A. (1972). Subjective probability: A judgment of representativeness. *Cognitive Psychology*, *3*(3), 430-454.
- Kalkers, K., Derksen, E., Neyens, J., Schols, J., & Roos, R. (2017). The Relationship Between Fear of Falling, respectively, Fear of Choking and Emotional and Cognitive Functioning in Huntington's Disease, Parkinson's Disease and Dementia: a Review. *Mem Disord Rehabil*, *2*(1), 1006.
- Kalkers, K., Neyens, J., Wolterbeek, R., Halfens, R., Schols, J., & Roos, R. (2016). Falls and fear of falling in nursing home residents with Huntingtons disease. *J Nursing Home Res*, *2*, 83-89.
- Kalron, A., & Achiron, A. (2014). The relationship between fear of falling to spatiotemporal gait parameters measured by an instrumented treadmill in people with multiple sclerosis. *Gait & posture*, *39*, 739-744.
- Kamata, N., Matsuo, Y., Yoneda, T., Shinohara, H., Inoue, S., & Abe, K. (2007). Overestimation of stability limits leads to a high frequency of falls in patients with Parkinson's disease. *Clinical Rehabilitation*, *21*(4), 357-361.
- Kao, A. W., Racine, C. A., Quitania, L. C., Kramer, J. H., Christine, C. W., & Miller, B. L. (2009). Cognitive and neuropsychiatric profile of the synucleinopathies: Parkinson's disease, dementia with Lewy bodies and multiple system atrophy. *Alzheimer disease and associated disorders*, *23*(4), 365.
- Kasperson, R. E., & Kasperson, J. (1996). The social amplification and attenuation of risk. *The annals of the American academy of political and social science*, *545*(1), 95-105.
- Katagiri, A., Asahina, M., Araki, N., Poudel, A., Fujinuma, Y., Yamanaka, Y., & Kuwabara, S. (2015). Myocardial (123) I-MIBG uptake and cardiovascular autonomic function in Parkinson's disease. *Parkinson Dis*, 805351.
- Kaufmann, H., Malamut, R., Norcliffe-Kaufmann, L., Rosa, K., & Freeman, R. (2012). The Orthostatic Hypotension Questionnaire (OHQ): validation of a novel symptom assessment scale. *Clin Auton Res*, *22*(2), 79-90. doi:10.1007/s10286-011-0146-2
- Kawasaki T, T. R. (2020). Motor Function Relating to the Accuracy of Self-Overestimation Error in Community-Dwelling Older Adults.. *Front. Neurol*, *11*, 599787
- Kerr, G., Worringham, C., Cole, M., Lacherez, P., Wood, J., & Silburn, P. (2010). Predictors of future falls in Parkinson disease. *Neurology*, *75*, 116-124.
- Kikkawa, Y., Asahina, M., Suzuki, A., & Hattori, T. (2003). Cutaneous sympathetic function and cardiovascular function in patients with progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, *10*(2), 101-106.
- Kim, H., Cheon, E., Bai, D., Lee, Y., & Koo, B. (2018). Stress and heart rate variability: A meta-analysis and review of the literature. *Psychiatry Investig.*, *15*(3), 235-245.
- Kim, J., Oh, Y., Lee, K., Kim, Y., Yang, D., & Goldstein, D. (2012). Association of cognitive dysfunction with neurocirculatory abnormalities in early Parkinson's disease. *Neurology*, *79*(13), 1323-1331.
- Kim, S., Lee, M., & Lee, M. (2014). Cognitive dysfunction associated with falls in progressive supranuclear palsy. *Gait & posture*, *40*(4), 605-609.

- Kimber, J., Mathias, C., Lees, A., Bleasdale-Barr, H., Chang, A., Churchyard, A., & L, W. (2000). Physiological, pharmacological and neurohormonal assessment of autonomic function in progressive supranuclear palsy. *Brain*, *123*(7), 1422-1430.
- King, L., & Horak, F. (2008). Lateral stepping for postural correction in Parkinson's disease. *Arch Phys Med Rehabil*, *89*, 492-499.
- Kivi, M., Hansson, I., & Bjälkebring, P. (2021). Up and about: Older adults' well-being during the COVID-19 pandemic in a Swedish Longitudinal Study. *The Journals of Gerontology: Series B*, *76*(2), e4-e9.
- Kiyono, K., Hayano, J., Kwak, S., Watanabe, E., & Yamamoto, Y. (2012). Non-gaussianity of low frequency heart rate variability and sympathetic activation: lack of increases in multiple system atrophy and Parkinson disease. *Front Physiol*, *22*(3), 34.
- Kloos AD, F. N., Kostyk SK, Young GS, Kegelmeyer DA. (2014). Clinimetric properties of the Tinetti Mobility Test, Four Square Step Test, Activities-specific Balance Confidence Scale, and spatiotemporal gait measures in individuals with Huntington's disease. *Gait & posture*, *40*(4), 647-651.
- Kluft N., V. D., JH., Pijnappels, M. (2017). The degree of misjudgment between perceived and actual gait ability in older adults. *Gait & posture*, *51*, 274-280.
- Knuth, D., Kehl, D., Hulse, L., & Schmidt, S. (2014). Risk perception, experience, and objective risk: A cross-national study with European emergency survivors. *Risk analysis*, *34*(7), 1286-1298.
- Ko, S., Jerome, G., Simonsick, E., Studenski, S., Hausdorff, J., & Ferrucci, L. (2018). Differential associations between dual-task walking abilities and usual gait patterns in healthy older adults-Results from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Gait & posture*, *63*, 63-67.
- Kobal, J., Meglič, B., Mesec, A., & Peterlin, B. (2004). Early sympathetic hyperactivity in Huntington's disease. *Eur J Neurol*, *11*(12), 842-848.
- Kobal, J., Melik, Z., Cankar, K., Bajrovic, F., Meglic, B., Peterlin, B., & Zaletel, M. (2010). Autonomic dysfunction in presymptomatic and early symptomatic Huntington's disease. *Acta Neurol Scand*, *121*(6), 392-399.
- Kollack-Walker, S., Watson, S., & Akil, H. (1997). Social stress in hamsters: defeat activates specific neurocircuits within the brain. *Journal of Neuroscience*, *17*(22), 8842-8855.
- Kozak, M., & Cuthbert, B. (2016). The NIMH research domain criteria initiative: background, issues, and pragmatics. *Psychophysiology*, *53*, 286-297.
- Kreibig, S. (2010). Autonomic nervous system activity in emotion: A review. *Biological Psychology*, *84*, 394-421.
- Krismer, F., & Wenning, G. (2017). Multiple system atrophy: insights into a rare and debilitating movement disorder. *Nat Rev Neurol*, *13*, 232-243.
- Kulisevsky J, P. J., Pascual-Sedano B, García-Sánchez C, Gironell A. . (2008). Prevalence and correlates of neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease without dementia. *Mov Disord*, *23*(13), 1889-1896.
- Kumar, V., Bhat, Z. A., & Kumar, D. (2013). Animal models of anxiety: a comprehensive review. *Journal of pharmacological and toxicological methods*, *68*(2), 175-183.
- Kurlan R. (2005). "Fear of falling" gait: a potentially reversible psychogenic gait disorder. *Cognitive and behavioral neurology*, *18*(3), 171-172.
- Lach, H. (2006). Self-efficacy and fear of falling: In search of complete theory. *Journal of the American Geriatrics Society*, *54*(2), 381-382.
- Lach, H. W. (2002). Fear of falling: An emerging public health problem. *Am Soc Aging*, *26*, 33-37.
- Lachman ME, H. J., Tennstedt S, Jette A, Assmann S, Peterson EW. . (1998). Fear of falling and activity restriction: the survey of activities and fear of falling in the elderly (SAFFE). *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*, *53*(1), 43-50.
- Lamb R, R. J., Lees AJ, Morris HR. . (2016). Progressive Supranuclear palsy and Corticobasal degeneration: pathophysiology and treatment options. *Curr Treat Options Neurol*, *18*(9), 42.

- Lamb, S. E., Jørstad-Stein, E. C., Hauer, K., & Becker, C. (2005). Development of a common outcome data set for fall injury prevention trials: the Prevention of Falls Network Europe consensus. *J Am Geriatr Soc*, *53*(9), 1618-1622. doi:10.1111/j.1532-5415.2005.53455.x
- Landers, M., Durand, C., Powell, D., Dibble, L., & Young, D. (2011). Development of a Scale to Assess Avoidance Behavior Due to a Fear of Falling: The Fear of Falling Avoidance Behavior Questionnaire. *Physical Ther*, *91*(8), 1253-1265.
- Landis, J. R., & Koch, G. G. (1977). The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*, *33*(1), 159-174.
- Langley, C., Gregory, S., Osborne-Crowley, E., O'Callaghan, C., Zeun, P., Lowe, J., . . . Sahakian, B. (2020). Fronto-striatal circuits for cognitive flexibility in far from onset Huntington's disease: evidence from the Young Adult Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1-7.
- Langston, J. W. (1989). Mechanisms underlying neuronal degeneration in Parkinson's disease: an experimental and theoretical treatise. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, *4*(S1), S15-S25.
- Latt, M., Lord, S., Morris, J., & Fung, V. (2009). Clinical and physiological assessments for elucidating falls risk in Parkinson's disease. *Mov Disord*, *24*, 280-1289.
- Latt MD, M. H., Fung VS, Lord SR. . (2008). Walking speed, cadence and step length are selected to optimize the stability of head and pelvis accelerations. . *Exp Brain Res.* , *184*(2), 201-209.
- Lavedán, A., Viladrosa, M., Jürschik, P., Botigué, T., Nuín, C., Masot, O., & Lavedán, R. (2018). Fear of falling in community-dwelling older adults: A cause of falls, a consequence, or both? . *PLoS One*, *13*(3), e0194967.
- Lavedán Santamaría A, J. G. P., Botigué Satorra T, Nuín Orrio C, Viladrosa Montoy M. (2015). Prevalencia y factores asociados a caídas en adultos mayores que viven en la comunidad. . *Aten Primaria*, *47*, 367-375.
- Lawrence, R. H., Tennstedt, S. L., Kasten, L. E., Shih, J., Howland, J., & Jette, A. M. (1998). Intensity and correlates of fear of falling and hurting oneself in the next year: baseline findings from a Roybal Center fear of falling intervention. *Journal of aging and health*, *10*(3), 267-286.
- Lee, M., Jackson, J., & Ellis, J. R. (2020). Functional and dysfunctional fear of crime in inner Sydney: Findings from the quantitative component of a mixed-methods study. *Australian & New Zealand Journal of Criminology*, *53*(3), 311-332.
- Lerner, J., Gonzalez, R., Small, D., & Fischhoff, B. (2003). Effects of fear and anger on perceived risks of terrorism: A national field experiment. *Psychological Science*, *14*(2), 144-150.
- Lerner, J., & Keltner, D. (2000). Beyond valence: Toward a model of emotion-specific influences on judgement and choice. *Cognition & emotion*, *14*(4), 473-493.
- Lerner, J., & Keltner, D. (2001). Fear, anger, and risk. *Journal of personality and social psychology*, *81*(1), 146.
- Levene, H. (1960). *Robust tests for equality of variances*. In Ingram Olkin; Harold Hotelling; et al. (eds.). *Contributions to Probability and Statistics: Essays in Honor of Harold Hotelling*. Stanford University Press. pp. 278–292
- Lewis, S., & Barker, R. (2009). A pathophysiological model of freezing of gait in Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*, *15*(5), 333-338.
- Ley-García, J., de Dios, F. M. D., & Villa, L. M. O. (2015). Spatial dimension of urban hazardscape perception: The case of Mexicali, Mexico. *International Journal of Disaster Risk Reduction*, *14*, 487-495.
- Li, F., Mcauley, E., Fisher, K. J., Harmer, P., Chaumeton, N., & Wilson, N. L. (2002). Self-efficacy as a mediator between fear of falling and functional ability in the elderly. *Journal of aging and health*, *14*(4), 452-466.
- Liao, J. J., & Lewis, J. W. (2000). A note on concordance correlation coefficient. *PDA J Pharm Sci Technol*, *54*(1), 23-26.

- Liao K, W. J., Joshi A, Estrovich I, Walker MF, Strupp M, Leigh RJ. (2008). Why do patients with PSP fall? Evidence for abnormal otolith responses. *Neurology*, 70(10), 802-809.
- Lima, M. (2004). On the influence of risk perception on mental health: living near an incinerator. *Journal of environmental psychology*, 24(1), 71-84.
- Lindemann U, N. S., Beische D, Becker C, Srulijes K, Dietzel E, Bauer S, Berg D, Maetzler W. (2010). Clinical and dual-tasking aspects in frequent and infrequent fallers with progressive supranuclear palsy. *Mov Disord*, 25(8), 1040-1046.
- Lindh-Rengifo, M., Jonasson, S. B., Mattsson, N., Ullen, S., & Nilsson, M. H. (2019). Predictive Factors of Concerns about Falling in People with Parkinson's Disease: A 3-Year Longitudinal Study. *Parkinson's Disease*, 2019.
- Lindholm B, H. P., Hansson O, Nilsson MH. (2014). Factors associated with fear of falling in people with Parkinson's disease. *BMC Neurology*, 14, 19.
- Loewenstein, G., Weber, E., Hsee, C., & Welch, N. (2001). Risk as Feelings. . *Psychol Bull*, 127, 267-286.
- Lu, J., Xie, X., & Zhang, R. (2013). Focusing on appraisals: How and why anger and fear influence driving risk perception. *Journal of safety research*, 45, 65-73.
- Lundin-Olsson, L., Nyberg, L., & Gustafson, Y. (1997). Stops walking when talking as a predictor of falls in elderly people. *Lancet*, 349(9052), 617.
- Lusardi, M. M., & Smith Jr, E. V. (1997). Development of a scale to assess concern about falling and applications to treatment programs.
- Luu, P., Flaisch, T., & Tucker, D. M. (2000). Medial frontal cortex in action monitoring. *Journal of Neuroscience*, 20(1), 464-469.
- MacLeod, A. K., Williams, J. M., & Bekerian, D. A. (1991). Worry is reasonable: the role of explanations in pessimism about future personal events. *Journal of Abnormal psychology*, 100(4), 478.
- Macpherson, T., & Hikida, T. (2019). Role of basal ganglia neurocircuitry in the pathology of psychiatric disorders. . *Psychiatry Clin Neurosci.*, 73(6), 289-301.
- Macpherson, T., Morita, M., Wang, Y., Sasaoka, T., Sawa, A., & Hikida, T. (2016). Nucleus accumbens dopamine D2-receptor expressing neurons control behavioral flexibility in a place discrimination task in the IntelliCage. *Learning & Memory*, 23(7), 359-364.
- Maetzler, W., Karam, M., Berger, M., Heger, T., Maetzler, C., Ruediger, H., . . . Berg, D. (2015). Time- and frequency-domain parameters of heart rate variability and sympathetic skin response in Parkinson's disease. *J Neural Transm* 122(3), 419-425.
- Mahoney, F. I., & Barthel, D. W. J. M. s. m. j. (1965). Functional evaluation: the Barthel Index: a simple index of independence useful in scoring improvement in the rehabilitation of the chronically ill.
- Mak, M., Wong, A., & Pang, M. (2014). Impaired executive function can predict recurrent falls in Parkinson's disease. *Arch Phys Med Rehabil*, 95, 2390-2395.
- Mak MKY, P. M. (2010). Parkinsonian single fallers versus recurrent fallers: Different fall characteristics and clinical features. *J Neurol*, 257, 1543-1551.
- Maki BE, H. P., Topper AK. (1991). Fear of falling and postural performance in the elderly. *J Gerontol*, 46, M123-131.
- Mankus, A., Aldao, A., Kerns, C., Mayville, E., & Mennin, D. (2013). Mindfulness and heart rate variability in individuals with high and low generalized anxiety symptoms. *Behaviour research and therapy*, 51(7), 386-391.
- Maren, S. (2001). Neurobiology of Pavlovian fear conditioning. *Annu Rev Neurosci.*, 24(1), 897-931.
- Markova, I., & Berrios, G. E. (1992). The meaning of insight in clinical psychiatry. *The British Journal of Psychiatry*, 160(6), 850-860.
- Marlatt, G., Baer, J., & Quigley, L. (1995). Self-efficacy and alcohol and drug abuse. *Self-efficacy in changing societies*, 289-315.

- Marquez, J., Hasan, S., Siddiquee, M., Luca, C., Mishra, V., Mari, Z., & Bai, O. (2020). Neural Correlates of Freezing of Gait in Parkinson's Disease: An Electrophysiology Mini-Review. *Front Neurol*, *11*, 571086.
- Marsden, C. (1982). The mysterious motor function of the basal ganglia: the Robert Wartenberg Lecture. *Neurology*, *32*, 514-539.
- Martin JP. (1967). *The basal ganglia and posture*. London: Pitman Medical Publishing.
- Masdeu, J., Alampur, U., Cavaliere, R., & Tavoulaareas, G. (1994). Astasia and gait failure with damage of the pontomesencephalic locomotor region. *Ann Neurol*, *35*, 619-621.
- Masters, R., & Maxwell, J. (2008). The theory of reinvestment. . *International Review of Sport and Exercise Psychology*, *1*(2), 160-183.
- Matsuda, P., Shumway-Cook, A., Ciol, M., Bombardier, C., & Kartin, D. (2012). Understanding falls in multiple sclerosis: association of mobility status, concerns about falling, and accumulated impairments. *Physical Ther*, *92*(3), 407-415.
- Mazumder, R., Lambert, W., Nguyen, T., Bourdette, D., & Cameron, M. (2015). Fear of Falling Is Associated with Recurrent Falls in People with Multiple Sclerosis: A Longitudinal Cohort Study. *Int J MS Care*, *17*(4), 164-170.
- McAuley, E., Mihalko, S. L., & Rosengren, K. (1997). Self-efficacy and balance correlates of fear of falling in the elderly. *Journal of Aging and Physical Activity*, *5*(4), 329-340.
- McCusker, E., & Loy, C. (2014). The many facets of unawareness in huntington disease. *Tremor and other Hyperk Mov*, *4*, 257.
- Mcperson, T., & Hikida, T. (2019). Role of basal ganglia neurocircuitry in the pathology of psychiatric disorders. *Psychiatry Clin Neurosci*, *73*, 289-301.
- McQueen, A., Vernon, S., Meissner, H., & Rakowski, W. (2008). Risk perceptions and worry about cancer: does gender make a difference? *J Health Commun*, *13*(1), 56-79.
- McTeague, L., & Lang, P. (2012). The anxiety spectrum and the reflex physiology of defense: from circumscribed fear to broad distress. *Depress Anxiety*, *29*(4), 264-281.
- Mehdizadeh, M., Martinez-Martin, P., Habibi, S., Fereshtehnejad, S., Abasi, A., Niazi Khatoon, J., . . . Taghizadeh, G. (2019). Reliability and Validity of Fall Efficacy Scale-International in People with Parkinson's Disease during On- and Off-Drug Phases. *Parkinson Dis*, *2*, 6505232.
- Melgarejo, L. (1994). Sobre el concepto de percepción. *Alteridades*(8), 47-53.
- Melik, Z., Kobal, J., Cankar, K., & Strucl, M. (2012). Microcirculation response to local cooling in patients with Huntington's disease. *J Neurol*, *259*(5), 921-928.
- Menz HB, L. S., Fitzpatrick RC,. (2007). A structural equation model relating impaired sensorimotor function, fear of falling and gait patterns in older people. *Gait & posture*, *25*(2), 243-249.
- Mestre, T. A., Busse, M., Davis, A. M., Quinn, L., Rodrigues, F. B., Burgunder, J. M., . . . Stebbins, G. T. (2018). Rating Scales and Performance-based Measures for Assessment of Functional Ability in Huntington's Disease: Critique and Recommendations. *Mov Disord Clin Pract*, *5*(4), 361-372. doi:10.1002/mdc3.12617
- Mihaljcic, T., Haines, T., Ponsford, J., & Stolwyk, R. (2015). Self-Awareness of Falls Risk Among Elderly Patients: Characterizing Awareness Deficits and Exploring Associated Factors. . *Arch Phys Med Rehabil*, *96*(12), 2145-2152.
- Mihaljcic, T., Haines, T. P., Ponsford, J. L., & Stolwyk, R. J. (2017). Investigating the relationship between reduced self-awareness of falls risk, rehabilitation engagement and falls in older adults. *Arch Gerontol Geriatr*, *69*, 38-44. doi:10.1016/j.archger.2016.11.003
- Milan-Mattos, J., Porta, A., Perseguini, N., Minatel, V., Rehder-Santos, P., Takahashi, A., . . . Catai, A. (2018). Influence of age and gender on the phase and strength of the relation between heart period and systolic blood pressure spontaneous fluctuations. *J Appl Physiol*. *1*, *24*(3), 791-804.
- Mittal, V., Bernard, J., & Northoff, G. (2017). What Can Different Motor Circuits Tell Us About Psychosis? An RDoC Perspective. *Schizophr Bull*, *43*(5), 949-955.

- Miyake, A., Friedman, N., Emerson, M., Witzki, A., Howerter, A., & Wager, T. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex "Frontal Lobe" tasks: a latent variable analysis. *Cognit Psychol* 41(1), 49-100.
- Moe, K. O., & Zeiss, A. M. (1982). Measuring self-efficacy expectations for social skills: A methodological inquiry. *Cognitive therapy and research*, 6(2), 191-205.
- Moller, J., Hallqvist, J., Laflamme, L., Mattsson, F., Ponzer, S., Sadigh, S., & Engstrom, K. (2009). Emotional stress as a trigger of falls leading to hip or pelvic fracture. Results from the ToFa study - a case-crossover study among elderly people in Stockholm, Sweden. *BMC Geriatr*, 9, 7. doi:10.1186/1471-2318-9-7
- Moore, D., & Ellis, R. (2008). Measurement of fall-related psychological constructs among independent-living older adults: A review of the research literature. *Aging Ment Health*, 12(6), 684-699.
- Moore, D., Ellis, R., Kosma, M., Fabre, J. M., McCarter, K. S., & Wood, R. H. (2011). Comparison of the validity of four fall-related psychological measures in a community-based falls risk screening. *Research quarterly for exercise and sport*, 82(3), 545-554.
- Morgan, J., Ye, X., Mellor, J., Golden, K., Zamudio, J., LA, C., . . . Xie, T. (2021). Disease course and treatment patterns in progressive supranuclear palsy: A real-world study. *J Neurol Sciences*, 421, 117293.
- Moro, E., Hamani, C., Poon, Y., Al-Khairallah, T., Dostrovsky, J., Hutchison, W., & Lozano, A. (2010). Unilateral pedunculopontine stimulation improves falls in Parkinson's disease. *Brain*, 133(1), 215-224.
- Morris, R., Lord, S., Lawson, R., Coleman, S., Galna, B., Duncan, G., . . . Rochester, L. (2017). Gait rather than cognition predicts decline in specific cognitive domains in early Parkinson's disease. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.*, 72, 1656-1662.
- Muir, S. W., Gopaul, K., & Montero Odasso, M. M. (2012). The role of cognitive impairment in fall risk among older adults: a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing*, 41(3), 299-308. doi:10.1093/ageing/afs012
- Munro-Davies, L., Winter, J., Aziz, T., & Stein, J. (1999). The role of the pedunculopontine region in basal-ganglia mechanisms of akinesia. *Exp Brain Res* 129, 511-517.
- Murphy, J., & Isaacs, A. (1982). The post-fall syndrome: A study of 36 elderly patients. *Gerontology*, 28(4), 265-270.
- Murphy SL, W. C., Gill TM. (2002). Characteristics associated with fear of falling and activity restriction in community-living older persons. *J Am Geriatr Soc*, 50(3), 516-520.
- Na, B., Ha, J., Park, J., Ahn, J., Kim, M., Kim, J., . . . Youn, J. (2019). Comparison of gait parameters between drug-naïve patients diagnosed with multiple system atrophy with predominant parkinsonism and Parkinson's disease. *J Park Relat Disord*, 60, 87-91.
- Naismith, S., Shine, J. M., & Lewis, S. J. (2010). The specific contributions of set-shifting to freezing of gait in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 25(8), 1000-1004.
- Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., . . . Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*, 53(4), 695-699. doi:10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x
- National Research Council. (1983). Risk assessment in the federal government: managing the process.
- Neubauer, A. B., Smyth, J. M., & Sliwinski, M. J. (2019). Age differences in proactive coping with minor hassles in daily life. *The Journals of Gerontology: Series B*, 74(1), 7-16.
- Nevitt, M., Cummings, S., Kidd, S., & Black, D. (1989). Risk factors for recurrent nonsyncopal falls: a prospective study. *JAMA*, 261(18), 2663-2668.
- Nevitt, M. C., Cummings, S. R., Kidd, S., & Black, D. (1989). Risk factors for recurrent nonsyncopal falls. A prospective study. *Jama*, 261(18), 2663-2668.

- Nikolin, S., Boonstra, T., Loo, C., & Martin, D. (2017). Combined effect of prefrontal transcranial direct current stimulation and a working memory task on heart rate variability. *PLoS One*, *12*(8), e0181833.
- Nilsson MH, D. A., Hagell P. (2010). Assessment of fall-related self-efficacy and activity avoidance in people with Parkinson's disease. *BMC Geriatr*, *10*, 78.
- Nilsson MH, H. G., Iwarsson S, Hagell P. . (2012). Walking ability is a major contributor to fear of falling in people with Parkinson's disease: implications for rehabilitation. *Parkinsons Dis*, 713236.
- Nocua, R., Noury, N., Gehin, C., Dittmar, A., & McAdams, E. (2009). *Evaluation of the autonomic nervous system for fall detection*. Paper presented at the Proceedings of the 31st Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society: Engineering the Future of Biomedicine.
- Nolen-Hoeksema, S. (2004). Gender differences in risk factors and consequences for alcohol use and problems. . *Clin Psychology Review*, *24*(8), 981-1010.
- Nonnekes, J., Goselink, R. J. M., Ruzicka, E., Fasano, A., Nutt, J. G., & Bloem, B. R. (2018). Neurological disorders of gait, balance and posture: a sign-based approach. *Nat Rev Neurol*, *14*(3), 183-189. doi:10.1038/nrneurol.2017.178
- Norcliffe-Kaufmann, L., Palma, J.-A., & Kaufmann, H. J. A. N. (2018). A validated test for neurogenic orthostatic hypotension at the bedside. *84*(6), 959-960.
- Nuss, P. (2015). Anxiety disorders and GABA neurotransmission: a disturbance of modulation. *Neuropsychiatric disease and treatment*, *11*, 165.
- Nutt, J., Horak, F., & Bloem, B. (2011). Milestones in gait, balance, and falling. *Movement Disorders*, *26*(6), 1166-1174.
- Nutt, J. G., Bloem, B. R., Giladi, N., Hallett, M., Horak, F. B., & Nieuwboer, A. (2011). Freezing of gait: moving forward on a mysterious clinical phenomenon. *The Lancet Neurology*, *10*(8), 734-744.
- O'Connell, M., Dal Bello-Haas, V., Crossley, M., & Morgan, D. (2014). Clinical correlates of awareness for balance, function, and memory: Evidence for the modality specificity of awareness. *J Aging Res*, 674716.
- Okuma, Y. (2014). Practical approach to freezing of gait in Parkinson's disease. *Pract Neurol*, *14*, 222-230.
- OMS. (2012). Caídas. Datos y cifras. Retrieved from <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/falls>
- Pahapill, P., & Lozano, A. (2000). The pedunculopontine nucleus and Parkinson's disease. *Brain*, *123*, 1767-1783.
- Painter JA, A. L., Dhingra P, Daughtery J, Cogdill K, Trujillo LG. (2012). Fear of falling and its relationship with anxiety, depression, and activity engagement among community-dwelling older adults. . *Am J Occup Ther*, *66*(2), 69-176.
- Pajares, F. (1997). Current directions in self-efficacy research. *Advances in motivation and achievement*, *10*(149), 1-49.
- Parasuraman, R., & Jiang, Y. (2012). Individual differences in cognition, affect, and performance: behavioral, neuroimaging, and molecular genetic approaches. *Neuroimage*, *59*(1), 70-82.
- Park, G., Vasey, M., Van Bavel, J., & Thayer, J. (2014). When tonic cardiac vagal tone predicts changes in phasic vagal tone: The role of fear and perceptual load. . *Psychophysiology*, *51*(5), 419-426.
- Park, S., & Colwell, S. (2019). Do Disruptions in the Circadian Timing System Contribute to Autonomic Dysfunction in Huntington's disease? . *Yale J Biol Med*, *92*(2), 291-303.
- Parker, S. (1988). Causes of ataxia in patients attending a falls laboratory. *Age and ageing*, *17*(5), 355-355.
- Pasion, R., Paiva, T. O., Fernandes, C., & Barbosa, F. (2020). The AGE effect on protective behaviors during the COVID-19 outbreak: sociodemographic, perceptions and psychological accounts. *Frontiers in Psychology*, *11*, 2785.

- Pasman EP, M. C., Bloem BR, Carpenter MG. (2011). Balance problems with Parkinson's disease: Are they anxiety-dependent? . *Neuroscience*, *177*, 283-291.
- Payette, M., Bélanger, C., Benyebdri, F., Filiatrault, J., Bherer, L., Bertrand, J., . . . Grenier, S. (2017). The Association between Generalized Anxiety Disorder, Subthreshold Anxiety Symptoms and Fear of Falling among Older Adults: Preliminary Results from a Pilot Study. *Clin Gerontol.*, *40*(3), 197-206.
- Payette, M. C., Belanger, C., Benyebdri, F., Filiatrault, J., Bherer, L., Bertrand, J. A., . . . Grenier, S. (2017). The Association between Generalized Anxiety Disorder, Subthreshold Anxiety Symptoms and Fear of Falling among Older Adults: Preliminary Results from a Pilot Study. *Clin Gerontol*, *40*(3), 197-206. doi:10.1080/07317115.2017.1296523
- Pegna, A. J., Khatieb, A., Lazeyras, F., & Seghier, M. L. (2005). Discriminating emotional faces without primary visual cortices involves the right amygdala. *Nature neuroscience*, *8*(1), 24-25.
- Pellecchia, G. (2003). Postural sway increases with attentional demands of concurrent cognitive task. *Gait & posture*, *18*(1), 29-34.
- Pena SB, G. H., Lopes JL, Guandalini LS, Taminato M, Barbosa DA, Barros AL. (2019). Fear of falling and risk of falling: A systematic review and meta-analysis. *Acta Paul Enferm.*, *32*(4), 456-463.
- Perrochon, R., Holtzer, M., Laidet, S., Armand, F., Assal, P., Lalive, G., & Allali, G. (2017). Postural control is associated with cognition and fear of falling in patients with multiple sclerosis. *J Neural Transm*, *124*(4), 495-500.
- Pessoa, L., & Adolphs, R. (2010). Emotion processing and the amygdala: from a 'low road' to 'many roads' of evaluating biological significance. *Nature reviews neuroscience*, *11*(11), 773-782.
- Pickering, R. M., Grimbergen, Y. A., Rigney, U., Ashburn, A., Mazibrada, G., Wood, B., . . . Bloem, B. R. (2007). A meta-analysis of six prospective studies of falling in Parkinson's disease. *Mov Disord*, *22*(13), 1892-1900. doi:10.1002/mds.21598
- Pidgeon, N., Kasperson, R., & Slovic, P. (2003). *The social amplification of risk*: Cambridge University Press.
- Pieruccini-Faria, F., Jones, J., & Almeida, Q. (2014). Motor planning in Parkinson's disease patients experiencing freezing of gait: the influence of cognitive load when approaching obstacles, . *Brain Cogn*, *87*, 76-85.
- Piirtola, M., & Era, P. (2006). Force platform measurements as predictors of falls among older people—a review. *Gerontology*, *52*(1), 1-16.
- Plotnik, M., Giladi, N., Balash, Y., Peretz, C., & Hausdorff, J. M. (2005). Is freezing of gait in Parkinson's disease related to asymmetric motor function? *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, *57*(5), 656-663.
- Plotnik, M., Giladi, N., Dagan, Y., & Hausdorff, J. M. (2011). Postural instability and fall risk in Parkinson's disease: impaired dual tasking, pacing, and bilateral coordination of gait during the "ON" medication state. *Experimental Brain Research*, *210*(3), 529-538.
- Plotnik, M., Giladi, N., & Hausdorff, J. (2008). Bilateral coordination of walking and freezing of gait in Parkinson's disease. *European Journal of Neuroscience*, *27*(8), 1999-2006.
- Podsiadlo, D., & Richardson, S. (1991). The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc*, *39*(2), 142-148. doi:10.1111/j.1532-5415.1991.tb01616.x
- Poe, G., Foote, S., Eschenko, O., Johansen, J., Bouret, S., Aston-Jones, G., . . . Sara, S. (2020). Locus coeruleus: a new look at the blue spot. . *Nat re Neurosci*, *21*(11), 644-659.
- Pompeiano, O. (1992). The role of noradrenergic locus coeruleus neurons in the dynamic control of posture during the vestibulospinal reflexes. In *Vestibular and brain stem control of eye, head and body movements* (pp. 91-110). Basel: Karger.
- Posner, M., & Petersen, S. (1990). The attention system of the human brain. *Annu Rev Neurosci.*, *13*(1), 25-42.
- Powell, L., & Myers, A. (1995). The Activities-specific Balance Confidence (ABC) Scale. *J Gerontol Med Sci.* , *50*, 28-34.

- Pringsheim T, W. K., Day L, Dykeman J, Steeves T, Jette N. (2012). The incidence and prevalence of Huntington's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*, 27(9), 1083-1091.
- Purcell, N., Goldman, J., Ouyang, B., Bernard, B., & O'Keefe, J. (2019). The Effects of Dual-Task Cognitive Interference and Environmental Challenges on Balance in Huntington's disease. . *Mov Disord Clin Pract*, 6(3), 202-212.
- Quirk, G. J., & Mueller, D. (2008). Neural mechanisms of extinction learning and retrieval. *Neuropsychopharmacology*, 33(1), 56-72.
- Rådmark, L., Sidorchuk, A., Osika, W., & Niemi, M. (2019). A systematic review and meta-analysis of the impact of mindfulness based interventions on heart rate variability and inflammatory markers. *Journal of clinical medicine*, 8(10), 1638.
- Rahman S, G. H., Quinn NP, Jahanshahi M. (2011). On the nature of fear of falling in Parkinson's disease. . *Behavioural neurology*, 24(3), 219-228.
- Raîche, M., Hébert, R., Prince, F., & Corriveau, H. (2000). Screening older adults at risk of falling with the Tinetti balance scale. *Lancet*, 356(9234), 1001-1002. doi:10.1016/s0140-6736(00)02695-7
- Rauch, S., Wright, C. I., Martis, B., Busa, E., McMullin, K. G., Shin, L. M., . . . Fischl, B. (2004). A magnetic resonance imaging study of cortical thickness in animal phobia. *Biological psychiatry*, 55(9), 946-952.
- Razjouyan J, G. G., Rishel C, Parthasarathy S, Mohler J, Najafi B. (2017). Activity Monitoring and Heart Rate Variability as Indicators of Fall Risk: Proof-of-Concept for Application of Wearable Sensors in the Acute Care Setting. *J Gerontol Nurs*, 43(7), 53-62.
- Reitan, R. M., & Wolfson, D. (1985). *The Halstead-Reitan neuropsychological test battery: Theory and clinical interpretation* (Vol. 4): Reitan Neuropsychology.
- Renn, O., & Rohrmann, B. (2013). *Cross-cultural risk perception: a survey of empirical studies* (Vol. 13): Springer Science & Business Media.
- Ricaurte, G., Langston, J., Irwin, I., DeLanney, L., & Forno, L. (1985). *The neurotoxic effect of MPTP on the dopaminergic cells of the substantia nigra in mice is age-related*. Paper presented at the Soc Neurosci Abstract.
- Richman, J. S., Moorman, J. R. J. A. J. o. P.-H., & Physiology, C. (2000). Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy. 278(6), H2039-H2049.
- Rittman, T., Coyle-Gilchrist, I., & Rowe, J. (2016). Managing cognition in progressive supranuclear palsy. . *Neurodegener Dis Manag*, 6(6), 499-508.
- Robbins, T., & Cools, R. (2014). Cognitive deficits in Parkinson's disease: a cognitive neuroscience perspective. *Mov Disord*, 29, 597-607.
- Rogers, R. W. (1983). Cognitive and psychological processes in fear appeals and attitude change: A revised theory of protection motivation. *Social psychophysiology: A sourcebook*, 153-176.
- Rohrmann, B. (2008, 17-19 June). *Risk Perception, Risk Attitude, Risk Communication, Risk Management: A Conceptual Appraisal*. Paper presented at the In Proceedings of the International Emergency Management Society Annual Conference, Prague, Czech Republic.
- Rosas, H., Salas, D., Lee, S., Zaleta, A., Pappu, V., Fischl, B., . . . Hevelone, N. (2008). Cerebral cortex and the clinical expression of Huntington's disease: complexity and heterogeneity. *Brain*, 131(4), 1057-1068.
- Rosenberg-Katz, K., Herman, T., Jacob, Y., Giladi, N., Hendler, T., & Hausdorff, J. (2013). Gray matter atrophy distinguishes between Parkinson disease motor subtypes. *Neurology*, 80(16), 1476-1484.
- Rosi, A., Van Vugt, F., Lecce, S., Ceccato, I., Vallarino, M., Rapisarda, F., . . . Cavallini, E. (2021). Risk perception in a real-world situation (COVID-19): how it changes from 18 to 87 years old. *Frontiers in Psychology*, 12, 528.
- Ross A, P. A., Kogan J, Brandt J. (2014). Determinants of functional disability in Huntington's disease: role of cognitive and motor dysfunction. *Mov Disord*, 29(11), 1351-1358.

- Ross A, T. S. (2011). Huntington's disease: from molecular pathogenesis to clinical treatment. *Lancet neurology*, *10*(1), 83-98.
- Rovinovitch, S., & Cronin, T. (1999). Perception of postural limits in elderly nursing home and day care participants. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, *3*(3), 124-130.
- Sakurai, R., Fujiwara, Y., Ishihara, M., Higuchi, T., Uchida, H., & Imanaka, K. (2013). Age-related self-overestimation of step-over ability in healthy older adults and its relationship to fall risk. *BMC geriatrics*, *13*(1), 1-9.
- Salthouse, T. (2019). Trajectories of normal cognitive aging. *Psychology and aging*, *34*(1), 17.
- Sannino, G., Melillo, P., De Pietro, G., Stranges, S., & Pecchia, L. (2014). *To What Extent It Is Possible to Predict Falls due to Standing Hypotension by Using HRV and Wearable Devices? Study Design and Preliminary Results from a Proof-of-Concept Study*. Paper presented at the 6th International Work-Conference, IWAAL 2014 Volume: Belfast, UK, Belfast, UK.
- Sannino, G., Melillo, P., Stranges, S., De Pietro, G., & Pecchia, L. (2015). Short term Heart Rate Variability to predict blood pressure drops due to standing: A pilot study. *BMC Med Inform Decis Mak*, *15*(3), S2.
- Sasaki, I., Takeuchi, H., Deguchi, K., Yamada, A., Nishioka, M., & Sakamoto, H. (1994). Autonomic nervous function in progressive supranuclear palsy—comparison with Parkinson's disease and healthy controls. *Clin Neurol*, *34*, 975-979.
- Schapira, A., Chaudhuri, K., & Jenner, P. (2017). Non-motor features of Parkinson disease. *Nat Rev Neurosci*, *18*, 435-450.
- Scheffer, A. C., Schuurmans, M. J., van Dijk, N., van der Hooft, T., & de Rooij, S. E. (2008). Fear of falling: measurement strategy, prevalence, risk factors and consequences among older persons. *Age Ageing*, *37*(1), 19-24. doi:10.1093/ageing/afm169
- Schmidt, C., Herting, B., Prieur, S., Junghanns, S., Schweitzer, K., Reichmann, H., . . . Ziemssen, T. (2008). Autonomic Dysfunction in Patients with Progressive Supranuclear Palsy. *Mov Disord*, *23*(14), 2083-2089.
- Schrag, A., & Quinn, N. (2020). What contributes to quality of life in Parkinson's disease: a re-evaluation. *J Neurol Neurosurg Psy*, *91*, 563-565.
- Scott, S. B., Poulin, M. J., & Silver, R. C. (2013). A lifespan perspective on terrorism: age differences in trajectories of response to 9/11. *Developmental psychology*, *49*(5), 986.
- Seely, A. J., & Macklem, P. T. . (2004). Complex systems and the technology of variability analysis. *Critical care*. *8*(6), R367-R384. doi:10.1186/cc2948
- Shaffer, F., & Ginsberg, J. P. (2017). An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. *Front Public Health*, *5*, 258. doi:10.3389/fpubh.2017.00258
- Sharma, K. (2002). Sympathetic skin response and the heart rate variability in patients with Huntington's disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.*, *103*(1), 138.
- Shaw, F. (2002). Falls in cognitive impairment and dementia. *Clinics in Geriatric Medicine*, *18*(2), 159-173.
- Sheehan, D. V., Lecrubier, Y., Sheehan, K. H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., . . . Dunbar, G. C. (1998). The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry*, *59 Suppl 20*, 22-33;quiz 34-57.
- Shepperd, J. A., Waters, E. A., Weinstein, N. D., & Klein, W. M. (2015). A primer on unrealistic optimism. *Current directions in psychological science*, *24*(3), 232-237.
- Sheridan, L., Fitzgerald, H., Adams, K., Nigg, J., Martel, M., Puttler, L., . . . Zucker, R. (2006). Normative Symbol Digit Modalities Test performance in a community-based sample. *Arch Clin Neuropsychol*, *21*(1), 23-28.
- Shin, L., & Liberzon, I. (2010). The neurocircuitry of fear, stress, and anxiety disorders. *Neuropsychopharmacology*, *35*(1), 169-191.
- Shoulson I, Y. A. (2011). Milestones in Huntington disease. *Mov Disord*, *26*(6), 1127-1133.

- Shrout, P. E., & Fleiss, J. L. (1979). Intraclass correlations: uses in assessing rater reliability. *Psychol Bull*, 86(2), 420-428. doi:10.1037//0033-2909.86.2.420
- Sidiropoulos, C., & Lewitt, P. (2011). Localizing imbalance in progressive supranuclear palsy: is the thalamus the “fall guy”. *Neurology*, 77, 92-93.
- Siegrist, M., Gutscher, H., & Earle, T. (2005). Perception of risk: the influence of general trust, and general confidence. *J Risk Research*, 8(2), 145-156.
- Simuni, T., Caspell-Garcia, C., Coffey, C. S., Weintraub, D., Mollenhauer, B., Lasch, S., . . . Chahine, L. M. (2018). Baseline prevalence and longitudinal evolution of non-motor symptoms in early Parkinson’s disease: the PPMI cohort. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 89(1), 78-88.
- Sitek, E., Thompson, J., Craufurd, D., & Snowden, J. (2014). Unawareness of deficits in Huntington’s disease. *J Huntingtons dis*, 3(2), 25-135.
- Sjosten N, V. S., Kivela SL. (2008). The effects of fall prevention trials on depressive symptoms and fear of falling among the aged: a systematic review. *Aging Ment Health* 12, 30-46.
- Skagerlund, K., Forsblad, M., Slovic, P., & Västfjäll, D. (2020). The Affect Heuristic and Risk Perception – Stability Across Elicitation Methods and Individual Cognitive Abilities. *Frontiers in Psychology*, 11(970). doi:10.3389/fpsyg.2020.00970
- Skoyles, J. (2006). Human balance, the evolution of bipedalism and dysequilibrium syndrome. *Medical hypotheses*, 66(6), 1060-1068.
- Slade SC, U. M., McGinley JL, Morris ME. (2019). Exercise and Progressive Supranuclear Palsy: the need for explicit exercise reporting. . *BMC Neurol*, 19(1), 305.
- Slovic, P. (1987). Perception of risk, . *Science*, 236, 280-285.
- Slovic, P., Finucane, M., Peters, E., & MacGregor, D. (2004). Risk as analysis and risk as feelings: some thoughts about affect, reason, risk, and rationality. *Risk Anal*, 24, 311-322.
- Slovic, P., Finucane, M., Peters, E., & McGregor, D. (2002). The affect heuristic. In *Heuristics and Biases: The Psychology of Intuitive Judgment*, (pp. 397-420). New York: Cambridge University Press.
- Slovic, P., Fischhoff, B., & Lichtenstein, S. (1980). Facts and fears: understanding perceived risk. In *Societal Risk Assessment: How Safe is Enough?* (pp. 181-214). New York.
- Slovic, P., & Peters, E. (2006). Risk perception and affect. . *Curr. Direct. Psychol.Sci.*, 15, 322-325.
- Slovic, P., Peters, E., Finucane, M., & MacGregor, D. (2005). Affect, risk, and decision making. *Health psychology*, 24(4S), S35.
- Smith, A., Seattle, 83-91. (1968). *The Symbol-Digit Modalities Test: A Neuropsychologic Test of Learning and Other Cerebral Disorders*. In: *Learning Disorders, Special Child Publications*.
- Solymsi, R., Jackson, J., Pósch, K., Yesberg, J., Bradford, B., & Kyprianides, A. (2021). Functional and dysfunctional fear of COVID-19: a classification scheme. *Crime Sci*, 10(4), 23. doi:10.1186/s40163-020-00137-2
- Sonnad SS, M. S., Cunningham J, Goldsack J. (2014). Do patients accurately perceive their fall risk? *Nursing*, 44, 58-62.
- Sprengelmeyer, R., Rausch, M., Eysel, U., & Przuntek, H. (1998). Neural structures associated with recognition of facial expressions of basic emotions. *Proc Biol Sci*, 265(1409), 1927-1931.
- Sprengelmeyer, R., Young, A., Sprengelmeyer, A., Calder, A., Rowland, D., & Perrett, D. (1997). Recognition of Facial Expressions: Selective Impairment of Specific Emotions in Huntington’s Disease. . *Cogn Neuropsychol*, 14(6), 839-879.
- Springer, S., Giladi, N., Peretz, C., Yogev, G., Simon, E. S., & Hausdorff, J. M. (2006). Dual-tasking effects on gait variability: The role of aging, falls, and executive function. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 21(7), 950-957.
- Staab, J., Balaban, C., & Furman, J. (2013). Threat assessment and locomotion: clinical applications of an integrated model of anxiety and postural control. . *Seminars in Neurology*, 33(3), 297-306.

- Stahl, S., & Albert, S. (2018). Understanding Disproportionate Fear of Falling in Older Adults: Implications for Intervention Development. *Am J geriatr Psychiatry*, 26(8), 860-861. doi:10.1016/j.jagp.2018.05.003
- Stamelou M, d. S. R., Arias-Carrión O, Boura E, Höllerhage M, Oertel WH, Müller U, Höglinger GU. (2010). Rational therapeutic approaches to progressive Supranuclear palsy. *Brain*, 133(6), 1578-1590.
- Starkstein, S., Dragovic, M., Brockman, S., Wilson, M., Bruno, V., & Merello, M. (2015). The impact of emotional distress on motor blocks and festination in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 27(2), 121-126. doi:10.1176/appi.neuropsych.13030053
- Starkstein, S. E., Mayberg, H. S., Preziosi, T. J., Andrezejewski, P., Leiguarda, R., & Robinson, R. G. (1992). Reliability, validity, and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 4(2), 134-139. doi:10.1176/jnp.4.2.134
- Steimer, T. (2002). The biology of fear and anxiety related behaviors. *Dialogues Clin Neurosci.*, 4, 231-249.
- Stöber, J. (1997). Trait anxiety and pessimistic appraisal of risk and chance. *Personality and Individual Differences*, 22(4), 465-476.
- Stolze H, K. S., Zechlin C, Baecker C, Friege L, Deuschl G. (2004). Falls in frequent neurological diseases: Prevalence, risk factors and aetiology. *J Neurol*, 251(1), 79-84.
- Straube, T., Glauer, M., Dilger, S., Mentzel, H.-J., & Miltner, W. H. (2006). Effects of cognitive-behavioral therapy on brain activation in specific phobia. *Neuroimage*, 29(1), 125-135.
- Straube, T., Mentzel, H., Glauer, M., & Miltner, W. (2004). Brain activation to phobia-related words in phobic subjects. *Neuroscience Letters*, 372(3), 204-208.
- Strongman, K. (1996). *The Psychology of Emotion: Theories of Emotion in Perspective* (Fourth ed.). New York: John Wiley & Sons
- Stroop, J. R. J. J. o. e. p. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. 18(6), 643.
- Sugimoto, T., Sakurai, T., Ono, R., Kimura, A., Saji, N., Niida, S., . . . Arai, H. (2018). Epidemiological and clinical significance of cognitive frailty: A mini review. *Ageing Res Rev*, 44, 1-7.
- Sun, Y., & Sun, J. (2019). Perception, preparedness, and response to tsunami risks in an aging society: Evidence from Japan. *Safety science*, 118, 466-474.
- Surmeier, D., Carrillo-Reid, L., & Bargas, J. (2011). Dopaminergic modulation of striatal neurons, circuits, and assemblies. *J Neurosci*, 198, 3-18. doi:10.1016/j.neuroscience.2011.08.051.
- Takigawa H, K. M., Wada-Isoe K, Kowa H, Nakashima K. (2016). Prevalence of progressive Supranuclear palsy in Yonago: change throughout a decade. *Brain Behav*, 6(12), e00557.
- Tallis, F., & Eysenck, M. W. (1994). Worry: Mechanisms and modulating influences. *Behavioural and Cognitive Psychotherapy*, 22(1), 37-56.
- Tan, U. (2008). Unertan syndrome: review and report of four new cases. *International Journal of Neuroscience*, 118(2), 211-225.
- Tarkiainen, T. H., Kuusela, T. A., Tahvanainen, K. U., Hartikainen, J. E., Tiittanen, P., Timonen, K. L., . . . imaging, f. (2007). Comparison of methods for editing of ectopic beats in measurements of short-term non-linear heart rate dynamics. 27(2), 126-133.
- Tarvainen, M. P., Niskanen, J. P., Lipponen, J. A., Ranta-Aho, P. O., & Karjalainen, P. A. (2014). Kubios HRV--heart rate variability analysis software. *Comput Methods Programs Biomed*, 113(1), 210-220. doi:10.1016/j.cmpb.2013.07.024
- Task Force, H. (1996). Electrophysiology Task Force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing. Heart rate variability. *Circulation*, 93, 1043-1065. doi:10.1161/01.CIR.93.5.1043
- Tennstedt S, H. J., Lachman M, Peterson E, Kasten L, Jette A,. (1998). A randomized, controlled trial of a group intervention to reduce fear of falling and associated activity restriction in older adults. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*, 53(6), 384-392.

- Terroba-Chambi, C., Bruno, V., Medina-Escobar, A., Nanni, F., Cerquetti, D., Rossi, M., & Merello, M. (2018). Open-access electronic diary for motor fluctuation and dyskinesia evaluation in Parkinson disease: comparison with paper diary. *Clinical neuropharmacology*, *41*(1), 20-22.
- Terroba-Chambi, C., Bruno, V., Millar-Verneti, P., Bruce, D., Brockman, S., Merello, M., & Starkstein, S. (2019). Design and validation of a new instrument to assess fear of falling in Parkinson's disease. *Mov Disord*, *34*(10), 1496-1504.
- Terroba-Chambi, C., Bruno, V., Vigo, D., & Merello, M. (2020). Heart rate variability and falls in Huntington's disease. *Clin Auton Res*. doi:10.1007/s10286-020-00669-2
- Thayer, J., Hansen, A., Saus-Rose, E., & Helge Johnsen, B. (2009). Heart rate variability, prefrontal neural function, and cognitive performance: the neurovisceral integration perspective on self-regulation, adaptation, and health. *Ann Behav Med*, *37*, 141-153.
- Thayer, J., & Lane, R. (2000). A model of neurovisceral integration in emotion regulation and dysregulation. *J Affect Disord*, *61*(3), 201-216.
- Thayer, J., & Lane, R. (2009). Claude Bernard and the heart–brain connection: Further elaboration of a model of neurovisceral integration. *J Neurosci Biobehav Rev*, *33*(2), 81-88.
- Thayer, J., & Sternberg, E. (2006). Beyond heart rate variability. *Ann New York Acaden Sci* *1088*(1), 361-372.
- Thayer, J. F., Ahs, F., Fredrikson, M., Sollers, J. J., 3rd, & Wager, T. D. (2012). A meta-analysis of heart rate variability and neuroimaging studies: implications for heart rate variability as a marker of stress and health. *Neurosci Biobehav Rev*, *36*(2), 747-756. doi:10.1016/j.neubiorev.2011.11.009
- Themanson, J., Hillman, C., McAuley, E., Buck, S., Doerksen, S., Morris, K., & Pontifex, M. (2008). Self-efficacy effects on neuroelectric and behavioral indices of action monitoring in older adults. *Neurobiol Aging*, *29*, 111-1122.
- Thijs, R., Bloem, B., & van Dijk, J. (2009). Falls, faints, fits and funny turns. *Journal of neurology*, *256*(2), 155-167.
- Thomas, A., Rogers, J., Amick, M., & Friedman, J. (2010). Falls and the falls efficacy scale in Parkinson's disease. *J Neurol*, *257*, 1124-1128.
- Tinetti, M., Baker, D. I., McAvay, G., Claus, E. B., Garrett, P., Gottschalk, M., . . . Horwitz, R. I. (1994). A multifactorial intervention to reduce the risk of falling among elderly people living in the community. *New England Journal of Medicine*, *331*(13), 821-827.
- Tinetti, M., & Powell, L. (1993). Fear of falling and low self-efficacy: a case of dependence in elderly persons. *J Gerontol*, *48*, 35-38.
- Tinetti, M., Richman, D., & Powell, L. (1990a). Falls efficacy as a measure of fear of falling. *Journal of gerontology*, *45*(6), P239-P243.
- Tinetti, M., Richman, D., & Powell, L. (1990b). Falls efficacy as a measure of fear of falling. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, *45*(6), P239-243. doi:10.1093/geronj/45.6.p239.
- Tinetti, M. E. (1986). Performance-oriented assessment of mobility problems in elderly patients. *J Am Geriatr Soc*, *34*(2), 119-126. doi:10.1111/j.1532-5415.1986.tb05480.x
- Tinetti ME, M. d. L. C., Doucette JT, Baker D, Doucette JT, Baker D,. (1994). Fear of falling and fall-related efficacy in relationship to functioning among community-living elders. *J Gerontol*, *49*(3), M140-147. doi:10.1093/geronj/49.3.m140
- Tison F, Y. F., Chrysostome V, Balestre E, Quinn NP, Poewe W, Wenning GK. (2002). Parkinsonism in multiple system atrophy: natural history, severity (UPDRS-III), and disability assessment compared with Parkinson's disease. *Mov Disord*, *17*(4), 701-709.
- Tomlinson CL, S. R., Patel S, Rick C, Gray R, Clarke CE. . (2010). Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Mov Disord*, *25*(15), 2649-2653.
- Trollor JN, A. T., Sachdev PS, Brodaty H, Andrews G. (2007). Prevalence of Mental Disorders in the Elderly: The Australian National Mental Health and Well-Being Survey. *Am J Geriatr Psychiatry*, *15*(6), 455-466.

- Tversky, A., & Kahneman, D. (1973). Availability: A heuristic for judging frequency and probability. *Cognitive Psychology*, 5(2), 207-232.
- Uddin, L. (2021). Cognitive and behavioural flexibility: neural mechanisms and clinical considerations. *Nat Rev Neurosci*, 1-13. doi:10.1038/s41583-021-00428-w
- Uemura, K., Shimada, H., Makizako, H., Doi, T., Tsutsumimoto, K., Yoshida, D., . . . Suzuki, T. (2014). Effects of mild and global cognitive impairment on the prevalence of fear of falling in community-dwelling older adults. *Maturitas*, 78(1), 62-66.
- Uiga, L., Capio, C., Wong, T., Wilson, M., & Masters, R. (2015). Movement specific reinvestment and allocation of attention by older adults during walking. *Cognitive Processing*, 16(Suppl1), 421-424.
- Valenza, G., Sclocco, R., Duggento, A., Passamonti, L., Napadow, V., Barbieri, R., & Toschi, N. (2019). The central autonomic network at rest: Uncovering functional MRI correlates of time-varying autonomic outflow. *Neuroimage*, 15, 383-390.
- van Dijk, J., Haan, J., Koenderink, M., & Roos, R. (1991). Autonomic Nervous Function in Progressive Supranuclear Palsy. *Arch Neurol*, 48(10), 1083-1084.
- van Haastregt JC, Z. G., van Rossum E, van Eijk JT, Kempen GJ. (2008). Feelings of anxiety and symptoms of depression in community-living older persons who avoid activity for fear of falling. *Am J Geriatr Psychiatry*, 16(3), 186-193.
- Van Haastregt JCM, Zijlstra GAR, Van Rossum E, Van Eijk JTM, & Kempen GIJM. (2008). Feelings of anxiety and symptoms of depression in community-living older persons who avoid activity for fear of falling. *Am J Geriatr Psychiatry*, 16(3), 186-193.
- van Vliet, R., Hoang, P., Lord, S., Gandevia, S., & Delbaere, K. (2013). Falls efficacy scale-international: a cross-sectional validation in people with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil*, 94(5), 883-889.
- Vellas BJ, W. S., Romero LJ, Baumgartner RN, Garry PJ. (1997). Fear of falling and restriction of mobility in elderly fallers. *Age and ageing*, 26(3), 189-193.
- Veloza CA, P. E. (2001). Developing meaningful fear of falling measures for community dwelling elderly. *Am J Phys Med Rehabil* 80(9), 662-673.
- Vercruyse, S., Devos, H., Munks, L., Spildooren, I., Vandenbossche, J., Vandenberghe, W., . . . Heremans, E. (2012). Explaining freezing of gait in Parkinson's disease: motor and cognitive determinants. *Mov Disord*, 27(13), 1644-1651.
- Vigo, D., Ogrinz, B, Wan, L., Bersenev, E., Tuerlinckx, F., Van Den Bergh, O., & Aubert, A. (2012). Sleep-wake differences in heart rate variability during a 105-day simulated mission to Mars. *Aviat Space Environ Med*, 83(2), 125-130.
- Vigo, D. E. (2007). *Dinámica Caótica en la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca: Aspectos Básicos y su Relación con la Clínica*. (PhD Doctoral). Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires.
- Vigo, D. E., Dominguez, J., Guinjoan, S. M., Scaramal, M., Ruffa, E., Solernó, J., . . . Cardinali, D. P. J. A. N. (2010). Nonlinear analysis of heart rate variability within independent frequency components during the sleep-wake cycle. *154*(1-2), 84-88.
- Visanji, N., Bhudhikanok, G., Mestre, T., Ghate, T., Udupa, K., AlDakheel, A., . . . Marras, C. (2017). Heart rate variability in leucine-rich repeat kinase 2-associated Parkinson's disease. *Mov Disord*, 32(4), 610-614.
- Vlemincx, E., Vigo, D., Vansteenwegen, D., Van den Bergh, O., & Van Diest, I. (2013). Do not worry, be mindful: Effects of induced worry and mindfulness on respiratory variability in a nonanxious population. *International Journal of Psychophysiology*, 87(2), 147-151.
- Vuong, K., Canning, C., Menant, J., & Loy, C. (2018). Gait, balance, and falls in Huntington disease. In Elsevier (Ed.), *Handbook of Clinical Neurology*. (1st ed., Vol. 159, pp. 251-260).
- Wadood MA, M. A., Ra MA, Kamrul Islam M, Mohd S, Lee L, Hossain MG. (2020). Knowledge, attitude, practice and perception regarding COVID-19 among students in Bangladesh:

- Survey in Rajshahi University. *medRxiv*.
- Walker, F. (2007). Huntington's disease. *Lancet*, *369*(9557), 218-228.
- Walter, E. (2008). *Cambridge advanced learner's dictionary*: Cambridge university press.
- Ware, J., Gandek, B., Sinclair, S., Kosinski, M. J. H. A. L., & QualityMetric Incorporated. Waltham, M. (2004). Measuring and Improving Health Outcomes: An SF-36® Primer for the Medicare Health Outcomes Survey.
- Watanabe, H., Saito, Y., Terao, S., Ando, T., Kachi, T., Mukai, E., . . . Sobue, G. (2002). Progression and prognosis in multiple system atrophy: an analysis of 230 Japanese patients. *Brain*, *125*, 1070-1083.
- Weinstein, N. (1989). Effects of personal experience on self-protective behavior. *Psychological Bulletin*, *105*(1), 31.
- Weinstein, N. D., & Klein, W. M. (1996). Unrealistic optimism: Present and future. *Journal of Social and Clinical Psychology*, *15*(1), 1-8.
- Wendt, J., Lotze, M., Weike, A. I., Hosten, N., & Hamm, A. O. (2008). Brain activation and defensive response mobilization during sustained exposure to phobia-related and other affective pictures in spider phobia. *Psychophysiology*, *45*(2), 205-215.
- Wenning G, C. C., Geser F, Poewe W. (2004). Multiple system atrophy. *Lancet Neurol*, *3*, 93-103.
- Wenning G, K. E., Beck R, Fowler C, Mathias C, Quinn N, Harding A. (1997). Cerebellar presentation of multiple system atrophy. . *Mov Disord*, *12*(1), 115-117.
- Wenning, G., Scherfler, C., Granata, R., Bösch, S., Verny, M., Chaudhuri, R., . . . Litvan, I. (1999). Time course of symptomatic orthostatic hypotension and urinary incontinence in patients with postmortem confirmed parkinsonian syndromes: a clinicopathological study. *J Neurol Neurosurg Psy*, *67*(5), 620-623.
- Wenning GK, T. F., Seppi K, Sampaio C, Diem A, Yekhlef F, Ghorayeb I, Ory F, Galitzky M, Scaravilli T, Bozi M, Colosimo C, Gilman S, Shults CW, Quinn NP, Rascol O, Poewe W;. (2004). Multiple System Atrophy Study Group. Development and validation of the Unified Multiple System Atrophy Rating Scale (UMSARS). . *Mov Disord*, *19*(12), 1391-1402. doi:10.1002/mds.20255.
- Wielinski, C., Erickson-Davis, C., Wichmann, R., Walde-Douglas, M., & Parashos, S. A. (2005). Falls and injuries resulting from falls among patients with Parkinson's disease and other parkinsonian syndromes. *Movement Disorders*, *20*(4), 410-415.
- Williams, D., Watt, H., & Lees, A. (2006). Predictors of falls and fractures in bradykinetic rigid syndromes: a retrospective study. *J Neurol Neurosurg Psy*, *77*, 468-473.
- Williams, J., Hadjistavropoulos, T., & Asmundson, G. (2005). The effects of age and fear of pain on attentional and memory biases relating to pain and falls. *Anxiety, Stress & Coping*, *18*(1), 53-69.
- Wu, R., Gu, R., Yang, K., & Luo, Y. (2019). How Do Amusement, Anger and Fear Influence Heart Rate and Heart Rate Variability? *Front Neurosci*, *18*(13), 1131.
- Yang S, C. S. (2017). Middle East respiratory syndrome risk perception among students at a university in South Korea, . *Am J Infection Control*, *45*(6), e53-e60.
- Yardley, L. (2004). Fear of falling: links between imbalance and anxiety. *Reviews in Clinical Gerontology*, *13*(3), 195-201. doi:10.1017/s0959259803001023
- Yardley, L., Beyer, N., Hauer, K., Kempen, G., Piot-Ziegler, C., & Todd, C. (2005). Development and initial validation of the Falls Efficacy Scale-International (FES-I). *Age Ageing*, *34*(6), 614-619. doi:10.1093/ageing/afi196
- Yardley, L., & Lord, J. (2008). Falls in older people: Risk factors and strategies for prevention. *Ageing and Society*, *28*(2), 299.
- Yardley L, R. M. (2001). Psychological factors influencing recovery from balance disorders. *J Anxiety Dis*, *15*, 107-119.

- Yardley, L., & Smith, H. (2002). A prospective study of the relationship between feared consequences of falling and avoidance of activity in community-living older people. *Gerontologist*, *42*(1), 17-23.
- Yawata, S., Yamaguchi, T., Danjo, T., Hikida, T., & Nakanishi, S. (2012). Pathway-specific control of reward learning and its flexibility via selective dopamine receptors in the nucleus accumbens. *Proc Natl Acad Sci* *109*(31), 12764-12769.
- Yogev, G., Giladi, N., Peretz, C., Springer, S., Simon, E., & Hausdorff, J. (2005). Dual tasking, gait rhythmicity, and Parkinson's disease: which aspects of gait are attention demanding? . *Eur J Neurosci*, *22*(5), 1248-1256.
- Yoo, S., Kim, S., & Shin, Y. (2015). A prediction model of falls for patients with neurological disorder in acute care hospital. *Journal of the Neurological Sciences*, *356*, 113-117.
- Young, W., M, O., Masters, R., Dimitriadis, S., & Williams, A. (2015). Examining links between anxiety, reinvestment and walking when talking by older adults during adaptive gait. . *Experimental Brain Research*, *234*, 161-172.
- Young, W., Wing, A., & Hollands, M. (2012). Influences of state anxiety on gaze behavior and stepping accuracy in older adults during adaptive locomotion. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci.* , *67*(1), 43-51.
- Young, W. R., & Mark Williams, A. (2015). How fear of falling can increase fall-risk in older adults: applying psychological theory to practical observations. *Gait Posture*, *41*(1), 7-12. doi:10.1016/j.gaitpost.2014.09.006
- Yu, K., Z, R., Guo, S., J, L., & Y., L. (2020). Effects of pedunculopontine nucleus deep brain stimulation on gait disorders in Parkinson's Disease: A meta-analysis of the literature. . *Clin Neurol Neurosurg*, *198*, 106-108.
- Zhang, C., Dong, X., Ding, M., Chen, X., Shan, X., Ouyang, H., & Tao, Q. (2020). Executive Control, Alerting, Updating, and Falls in Cognitively Healthy Older Adults. *Gerontology*, *66*(5), 494-505.
- Zijlstra GA, van Haastregt JC, & van Rossum E. (2007). Interventions to reduce fear of falling in community-living older people: a systematic review. *J Am Geriatr Soc*, *55*, 603-615.
- Zuk, J., Benjamin, C., Kenyon, A., & Gaab, N. (2014). Behavioral and Neural Correlates of Executive Functioning in Musicians and Non-Musicians. *PLoS One*, *9*(6), e99868.
- Zweig, R., Whitehouse, P., Casanova, M., Walker, L., Jankel, W., & Price, D. (1987). Loss of pedunculopontine neurons in progressive supranuclear palsy. *Ann Neurol*, *22*, 18-25.
- Zwergal A, I. F. C., Lorenzl S, Rominger A, Xiong G, Deutschenbaur L, Linn J, Krafczyk S, Dieterich M, Brandt T, Strupp M, Bartenstein P, Jahn K. . (2011). Postural imbalance and falls in PSP correlate with functional pathology of the thalamus. *Neurology*, *77*(2), 101-109.

VIII. FINANCIAMIENTO Y RECURSOS

El desarrollo de la presente tesis fue factible ya que contó con recursos humanos, financieros y materiales suficientes para su desarrollo y culminación. El Instituto de Investigaciones Neurológicas Raúl Carrea con sede en la Fundación para la Lucha contra las Enfermedades Neurológicas de la Infancia (FLENI) cuenta con la infraestructura (consultorios médicos especializados), equipamiento y servicios de asesoría médica y técnica necesarios para la realización del proyecto.

El proyecto general fue financiado por una beca doctoral obtenida a través de un subsidio otorgado por el Comité Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET) de la República Argentina. Además, hubo apoyo financiero que provino de un premio obtenido en el concurso bianual para el desarrollo específico de los temas vinculados a la enfermedad de Huntington de la Fundación argentina “Lorena Scarafiocca” (<http://fundacionhd.org.ar>). A excepción de la medición de la variabilidad de la frecuencia cardíaca, para la cual se utilizaron equipos de Holter desarrollados y proveídos por el centro BIOMED de la UCA, no se requirió equipamiento específico adicional, sino el uso de escalas clínicas que se encuentran disponibles en el Servicio de Movimientos Anormales de FLENI y que están disponibles para su uso en el área de investigación desde la Sociedad Internacional de Parkinson y trastornos del movimiento (MDS, por sus siglas en inglés) (<https://www.movementdisorders.org/MDS>), así como el acceso gratuito al software de análisis de la VFC (Kubios) (Tarvainen, Niskanen, Lipponen, Ranta-Aho, & Karjalainen, 2014)

IX. ANEXOS

ANEXO A. Escala Internacional de Eficacia para las caídas (FES-I, por sus siglas en inglés)¹⁶

<p>FES-I Ahora le queremos hacer algunas preguntas relacionadas con su preocupación sobre la posibilidad de caerse. Para cada una de las actividades siguientes, por favor haga un círculo en la frase que más se aproxime a su opinión que muestre la medida en que está preocupado/a que pueda caerse si hiciera esta actividad. Por favor conteste pensando en la manera habitual que tiene de realizar la actividad. Si Ud. no realiza actualmente actividad (ej., si alguien compra por usted), por favor conteste en relación a si usted estuviera preocupado/a de caerse SI usted realizara dicha actividad.</p>					
		<i>En absoluto preocupado/a</i> 1	<i>Algo preocupado/a</i> 2	<i>Bastante preocupado/a</i> 3	<i>Muy preocupado/a</i> 4
1	Limpiar la casa (ej., barrer, pasar la aspiradora o limpiar el polvo)	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
2	Vestirse o desvestirse	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
3	Preparar comidas cada día	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
4	Bañarse o ducharse	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
5	Ir a la compra	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
6	Sentarse o levantarse de una silla	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
7	Subir o bajar escaleras	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
8	Caminar por el barrio (o vecindad, fuera de casa)	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
9	Coger algo alto (por encima de su cabeza) o en el suelo	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
10	Ir a contestar el teléfono antes de que deje de sonar	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
11	Caminar sobre una superficie resbaladiza (ej., mojada o con hielo)	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
12	Visitar a un amigo o familiar	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
13	Caminar en un lugar con mucha gente	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
14	Caminar en una superficie irregular (ej., pavimento en mal estado, sin asfaltar)	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
15	Subir y bajar una rampa	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
16	Salir a un evento social (por ejemplo, religioso, reunión familiar o reunión social)	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>

¹⁶ Disponible para descarga gratuita en: <http://www.PRoFane.eu.org/>

ANEXO B. Nueva Escala para la evaluación del FoF en la EP¹⁷

FEAR OF FALLS SCALE (FFS)

Patient's name.....

Date: Examiner.....

The following are a series of questions about how well you are able to perform several daily life activities **during the past four weeks**. It is possible that your ability may fluctuate during the day. However, try to provide an answer that will reflect your **average ability during the day**. Please circle the corresponding number.

1. Do you find it difficult to walk in a crowded place?
 0. Not at all difficult
 1. Somewhat difficult
 2. Very difficult
 3. Unable to do

2. While walking in a crowded place, do you have fear of falling?
 0. Not at all
 1. Some fear
 2. A lot of fear
 3. Unable to do because of fear

3. Do you find it difficult to walk in the house?
 0. Not at all difficult
 1. Somewhat difficult
 2. Very difficult
 3. Unable to do

4. While walking in the house, do you have fear of falling?
 0. Not at all
 1. Some fear
 2. A lot of fear
 3. Unable to do because of fear

5. Do you find it difficult to get on / off a chair?
 0. Not at all difficult
 1. Somewhat difficult
 2. Very difficult
 3. Unable to do

6. While getting on / off a chair, do you have fear of falling?
 0. Not at all
 1. Some fear
 2. A lot of fear
 3. Unable to do because of fear

7. Do you find it difficult to use public transportation, such as a bus or train?
 0. Not at all difficult
 1. Somewhat difficult

¹⁷ (Terroba-Chambi et al., 2019)

2. Very difficult
 3. Unable to do
8. While using public transportation, do you have fear of falling?
0. Not at all
 1. Some fear
 2. A lot of fear
 3. Unable to do because of fear
9. Do you find it difficult to stand in the shower?
0. Not at all difficult
 1. Somewhat difficult
 2. Very difficult
 3. Unable to do
10. While standing on the shower, do you have fear of falling?
0. Not at all
 1. Some fear
 2. A lot of fear
 3. Unable to do because of fear
11. Do you find it difficult to carry a full plate of food?
0. Not at all difficult
 1. Somewhat difficult
 2. Very difficult
 3. Unable to do
12. While carrying a full plate, do you have fear of falling?
0. Not at all
 1. Some fear
 2. A lot of fear
 3. Unable to do because of fear
13. Do you find it difficult to use the lift?
0. Not at all difficult
 1. Somewhat difficult
 2. Very difficult
 3. Unable to do
14. While using the elevator, do you have fear of falling?
0. Not at all
 1. Some fear
 2. A lot of fear
 3. Unable to do because of fear
15. Do you find it difficult to get on / off the toilet?
0. Not at all difficult
 1. Somewhat difficult
 2. Very difficult
 3. Unable to do
16. While getting on / off the toilet, do you have fear of falling?
0. Not at all
 1. Some fear
 2. A lot of fear
 3. Unable to do because of fear

17. Do you find it difficult to get out of bed?
0. Not at all difficult
 1. Somewhat difficult
 2. Very difficult
 3. Unable to do
18. While getting off out bed, do you have fear of falling?
0. Not at all
 1. Some fear
 2. A lot of fear
 3. Unable to do because of fear
19. Do you find it difficult to walk around a shopping mall?
0. Not at all difficult
 1. Somewhat difficult
 2. Very difficult
 3. Unable to do
20. While walking around a shopping mall, do you have fear of falling?
0. Not at all
 1. Some fear
 2. A lot of fear
 3. Unable to do because of fear
21. Is there any other activity not listed above that you are afraid to perform, or that you no longer perform due to fear of falling? Please describe.

.....

.....

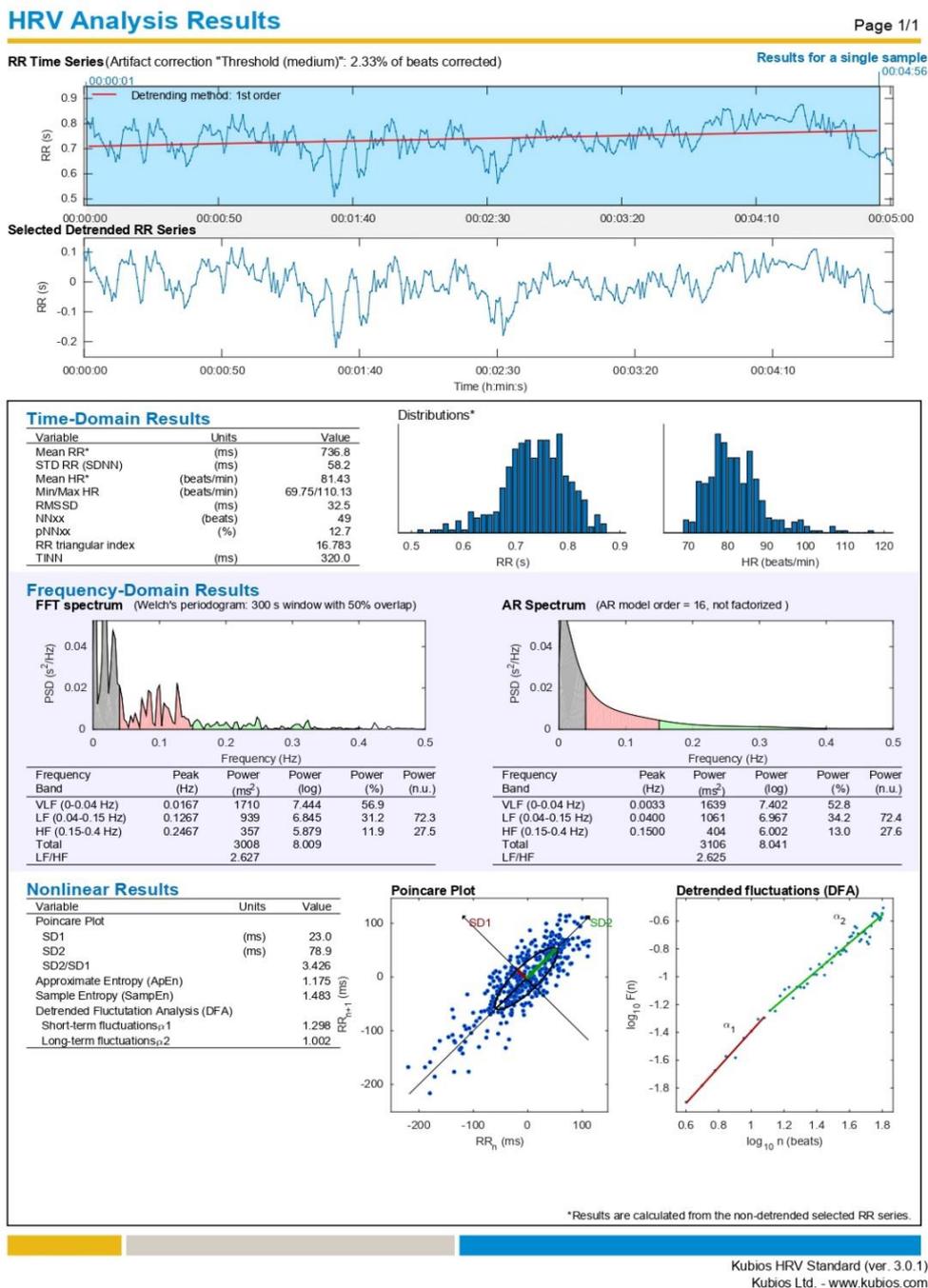
22. Is your fear of falling related to the effect of the antiparkinsonian medication? (For instance, worse fear of falling when the benefit of the medication is wearing off).
0. a) I have no fear of falling or
 0. b) I am not on any antiparkinsonian medication
 1. My fear of falling is unrelated to medication intake
 2. My fear of falling is somewhat related to medication intake
 3. My fear of falling is a lot related to medication intake
23. Is your fear of falling related to the presence of dyskinesias (involuntary movements that are difficult to control)?
0. a) I have no dyskinesias; or
 0. b) My fear of falling is not related to dyskinesias
 1. My fear of falling is highest during dyskinesias
 2. My fear of falling is lowest during dyskinesias
24. Is your fear of falling related to the presence of freezing (that is, the feeling that your feet get glued to the floor while walking, making a turn or when trying to initiate walking)?
0. a) I have no freezing; or
 0. b) My fear of falling is not related to freezing episodes
 1. My fear of falling is lowest during freezing episodes
 2. My fear of falling is highest during freezing episodes

Additional comments:

Balance-related motor ability score (FFS- 1):

Fear of falling score (FFS-2):

ANEXO C. Planilla de registro de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (Kubios)¹⁸



¹⁸ (Kubios HRV. 2.1, Biosignal Analysis and Medical Imaging Group, University of Eastern, Finlandia (Tarvainen et al., 2014). La primera sección refleja las variaciones entre intervalos consecutivos de latidos (intervalos RR). La segunda sección describe los resultados del análisis del dominio tiempo. La tercera sección presenta los resultados del análisis del dominio frecuencia. La última sección reporta los resultados del análisis no lineal de la VFC.

