



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

FACULTAD DE PSICOLOGÍA

**VASORREACTIVIDAD CEREBRAL Y FUNCIONAMIENTO
COGNITIVO DE PACIENTES CON ENFERMEDAD DE
PARKINSON IDIOPÁTICO**

**T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
LICENCIADA EN PSICOLOGÍA**

**PRESENTA:
MIREYA CHÁVEZ DE TRIANA**

**DIRECTORA:
LIC. SANDRA GUADALUPE JUÁREZ ARELLANO**

**REVISORA:
DRA. MAURA JAZMÍN RAMÍREZ FLORES**

**COMITÉ:
DR. RODOLFO SOLÍS VIVANCO
DRA. ITZEL GRACIELA GALÁN LÓPEZ
LIC. KATIA RODRÍGUEZ GONZÁLEZ**



MÉXICO, D. F.

ENERO 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dedicatorías

Después de año y medio de trabajo, decepciones, alegrías y aprendizaje culmina este proyecto que no podría haber sido posible sin las personas más importantes en mi vida.

Papá, *gracias por siempre estar a mi lado apoyándome aunque a veces te ponga mala cara, gracias por siempre recibirme con un abrazo, por cambiar mil veces de trabajo para que todos estemos mejor, por trabajar tan arduo sin importar nada, gracias a ti eh logrado todo lo que soy hoy, te quiero muchísimo.*

Mamá, *todo lo que pueda escribirte nunca será suficiente para agradecerte todo, estoy muy orgullosa de ser tu hija, nunca he podido entender como logras hacer todo, gracias por trabajar tan fuerte, por levantarte antes que todos para dejar todo listo y ser la última en irte a dormir; y aún cansada gracias por siempre escucharme, hacerme reír, consolarme y regañarme, por enseñarme tanto, por ser mi sol, por ser la mujer que más admiro te quiero siempre más que tú.*

Bolo, *mi pequeño hermano que siempre hizo el papel de hermano mayor, gracias por siempre cuidarme, platicar por horas conmigo, por las peleas, las risas, los abrazos, por interesarte en lo que me pasa, por guardar mis secretos, por ayudarme a tomar la decisión de estudiar psicología y por motivarme a ser siempre mejor para que te sientas orgullosa de mí, te quiero.*

Rodrigo, *en los momentos que me sentía perdida siempre estabas para mostrarme como hacer las cosas, sabes que mucho de este trabajo está hecho gracias a tí, por ser uno de mis revisores, por regañarme, por consolarme cuando estaba triste y no dejar que me rindiera, por esperarme cuando salía tarde, por esos largos caminos con mucho tráfico, por interesarte en mis temas, por ponerme siempre tu ejemplo y hacerme sentir orgullosa de la persona que está a mi lado, te amo y eso será para siempre, gracias por ser la historia más bonita que el destino escribió para mí.*

Agradecimientos

Existen muchas personas a las que tengo que agradecer, sin embargo hay personas que fueron muy importantes en este proceso gracias:

***Sandy**, mi maestra no solo académica, si no también personal me has enseñado tantas cosas que no tengo forma de agradecerte tanto, gracias por enseñarme el amor hacia la neuropsicología, por mostrarme que estaba en el camino correcto, por todo el conocimiento, por explicarme las cosas una y otra vez, por escucharme, por preocuparte por mis problemas, por tenerme tanta confianza, por las risas, por tanto cariño, te admiro muchísimo y espero algún día llegar a ser tan buena como tú.*

***Mario**, probablemente deberías llevar una mención especial ya que sabes que desde que llegaste al hospital literalmente mi vida cambio, cuando sentí que todo estaba perdido me mostraste que no era así, mucho de este trabajo te lo debo a ti por tu habilidad para hacer que todos los pacientes siempre llegaran y hacer que las consultas siempre fueran divertidas con tus estrategias de convencimiento, realmente eres muy especial para mí, gracias por todas esas risas, peleas, berrinches, chismes y por mostrarme que siempre todo es posible.*

A todo el equipo de neuropsicología en especial a:

***Mariana**, como dijimos nos conocimos en el momento indicado para sobrevivir juntas, gracias por siempre escucharme, por vivir todo este proceso conmigo, mis alegrías y tristezas, ya que siempre era fácil hablar contigo porque estabas pensando lo mismo que yo, con solo mirarnos entendíamos todo, por escuchar mis quejas, por todas esas risas, por las comidas, las pláticas de camino a la facultad, por hacerme reflexionar, realmente agradezco tanto haberte conocido.*

***Marení**, simplemente mi ejemplo a seguir siempre te eh admirado muchísimo por todo lo que logras y la forma en que lo haces, eh aprendido tantas cosas de ti, gracias por hacerme una mejor persona, por incitarme a comer más sano, por las pláticas, por las risas, porque sabía que si las cosas no iban bien necesitaba uno de tus consejos, por siempre apoyarme.*

Karen, por compartir nuestras penas juntas, por escuchar sin cuestionar nada y siempre darme un buen consejo, lo único que lamento es no habernos hablado antes, en verdad te quiero mucho.

Alé, por siempre centrarme en mis ideas, hacer críticas constructivas, ser un ejemplo para mí, confiar en mi trabajo y porque siempre eras la primera en darte cuenta que algo no andaba bien tanto académica como personalmente.

Eríck y Mayra, por siempre escuchar mis quejas, verme llorar y simplemente escuchar, pero siempre sentirme apoyada.

Dr. Isael, gracias por aceptarme en su consulta, enseñarme tanto de los pacientes, por explicarme tantas cosas que no entendía, por creer en mi trabajo y por todas las pruebas que me regalo creyendo que eran juegos.

Profesora Lupita, sin su ayuda nada de esto sería posible, gracias a usted pude conocer a Sandý, gracias por siempre preocuparse por sus alumnos y por enseñarnos tanto, la admiro muchísimo.

Eder, desde que nos conocimos siempre has estado en los momentos más importantes de mi vida y lo valoro mucho, gracias por siempre reírte de mí y hacerme sentir que las cosas nunca son tan graves como yo pienso, por escucharme, entenderme y por tanto cariño, sabes que eres mi mejor amigo o mejor dicho el hermano que elegí.

Sam, aunque no lo sabes siempre me ayudabas sin darte cuenta, los días que peor me sentía llegaba a la librería y me olvidaba de todo con tus locuras que siempre me contabas, gracias por ser una gran amiga y siempre apoyarme en todo, te quiero muchísimo.

David, gracias por escucharme quejar y quejar mil veces y siempre lograr que me tranquilizara y que pudiera ver las cosas de forma distinta, por todas las cosas que me has enseñado, por los consejos y por siempre aguantar mis enojos.

Tía Judith, gracias por siempre interesarte en mis proyectos, por esas llamadas preguntándome cómo iba la tesis, aunque a veces no sabía ni que decirte, por todo tu cariño y confianza.

Dra. Maura, gracias por todas sus correcciones, por el tiempo invertido, por sus consejos y su paciencia.

Señora Carmen, gracias por siempre apoyarme, por siempre preguntar por mi tesis y mis planes, por darme trabajo por tantos años, de verdad lo agradezco mucho.

Mis pacientes, por su tiempo, sus enseñanzas, su empeño, su cariño y sobre todo su confianza.

Sinodales, Dra. Itzel y Katia, por todas sus correcciones que enriquecieron mi trabajo, por sus preguntas y tiempo; en especial al Dr. Rodolfo gracias por su interés todos sus comentarios y revisiones que fortalecieron mi trabajo.

Equipo de vascular, gracias por todo su apoyo, en especial al Dr. Erwin y al Dr. Juan Pablo.

Yo sabía que la música parecía que de alguna manera sobrepasaba, al menos durante algunos minutos, el mal de Parkinson, y los liberaba, les permitía el movimiento libre.

(Oliver Sacks, Despertares).

La neuropsicología no se lee, se vive.

(Sandra Juárez)

Contenido

Resumen	1
Introducción.....	2
1. Enfermedad de Parkinson idiopático	4
1.1 Prevalencia de la Enfermedad de Parkinson Idiopático.....	4
1.2 Prevalencia de la EPi en México	4
1.3 Características motoras y no motoras de la EPi.....	5
1.4 Etiología de la EPi	6
1.5 Evolución de la EPi.....	7
1.6 Diagnóstico de la EPi.....	9
2. Deterioro cognitivo en Enfermedad de Parkinson idiopático	12
2.1 Deterioro Cognitivo Leve	12
2.2 Clasificación de DCL.....	12
2.3 Deterioro cognitivo en EPi.....	13
2.4 Perfil cognitivo en EPi.....	16
2.4.1 Atención	16
2.4.2. Memoria	16
2.4.3 Lenguaje.....	17
2.4.4 Habilidades Visuoespaciales y Visuoperceptuales	18
2.4.5. Funciones Ejecutivas.....	19
3. Vasorreactividad cerebral y deterioro cognitivo.....	20
3.1 Vasorreactividad Cerebral	20
3.2 Ultrasonido Doppler Transcraneal.....	21
3.3 Test de apnea voluntaria	22
3.4 Vasorreactividad y Deterioro Cognitivo.....	23
Objetivo	27
Hipótesis	28
Método.....	28
Muestra	28
Diseño del estudio.....	29

Instrumentos.....	29
Evaluación neuropsicológica breve en español (Neuropsi)	29
Inventario de depresión de Beck (BDI).....	30
MDS-Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS)	31
Escala Hoehn y Yahr.....	31
Prueba de VCR mediante test de apnea voluntaria	32
Procedimiento.....	32
Análisis estadístico	33
Resultados	34
Discusión	39
Conclusiones.....	48
Referencias	52

Resumen

Una de las enfermedades neurodegenerativas con mayor prevalencia a nivel mundial es la enfermedad de Parkinson (1% al 5% en la población general). Dentro de su sintomatología no motora se ha reportado presencia de deterioro cognitivo leve (DCL). A su vez, el DCL se ha vinculado con alteraciones de vasorreactividad cerebral en pacientes con demencia vascular y de tipo Alzheimer, sin embargo, aún no se han definido si existen dichas alteraciones en pacientes con enfermedad de Parkinson y cómo esto conlleva a presentar alteraciones en el desempeño cognitivo. De esta manera, el objetivo del presente estudio fue determinar si existe una asociación entre las alteraciones de vasorreactividad cerebral y el deterioro cognitivo en pacientes con enfermedad de Parkinson. Se evaluaron 29 pacientes, 16 de ellos con diagnóstico de deterioro cognitivo leve y 13 pacientes con alteraciones cognitivas que no cumplían criterios para diagnóstico de deterioro cognitivo leve. Se llevó a cabo la evaluación del desempeño cognitivo a través de la prueba NEUROPSI breve. Las características de vasorreactividad cerebral se evaluaron mediante ultrasonido Doppler transcraneal, empleando el test de apnea voluntaria y se empleó la escala global Unified Parkinson's Disease Rating Scale para evaluar el estado funcional. Se encontró una correlación positiva entre la vasorreactividad cerebral y el desempeño cognitivo, así como diferencias en el perfil cognitivo de los dos grupos, específicamente en atención, memoria, lenguaje verbal y funciones ejecutivas motoras. Se concluyó que los pacientes con enfermedad de Parkinson muestran alteraciones en la autoregulación cerebral, siendo ésta un factor de riesgo para presentar mayor deterioro cognitivo.

Introducción

La enfermedad de Parkinson se caracteriza por manifestaciones motoras cardinales que incluyen temblor en reposo, bradicinesia, rigidez muscular e inestabilidad postural, además de signos no motores como ansiedad, depresión, síntomas disautonómicos como hipotensión y parestesias, así como deterioro cognitivo o incluso demencia (Wirdefeldt, Adami, Cole, Trichopoulos, & Mandel, 2011), que comúnmente aparecen incluso antes que los síntomas motores pero suelen ser menos apreciados.

La frecuencia de demencia en este padecimiento en general es del 20-30%, pero en estudios de seguimiento a largo plazo se ha encontrado una prevalencia aún mayor hasta de un 80% (Aarsland, Andersen, Larsen, & Lolk, 2003), lo cual sugiere que pacientes con una larga progresión de la enfermedad tienen mayor probabilidad de presentar demencia.

Hoy en día existen diversas formas de diagnosticar de manera temprana el deterioro cognitivo con pruebas neuropsicológicas de tamizaje. Comúnmente este es un signo prodrómico de demencia (Kehagia, Barker, & Robbins, 2010) y actualmente es difícil establecer en qué momento un determinado paciente hará esta conversión, ya que no suele ser una progresión lineal, y por lo tanto no se tienen correlatos o indicadores que nos ayuden a diagnosticar de manera temprana.

Existen posibles marcadores de mayor riesgo como lo son la edad, número de áreas neuropsicológicas alteradas, déficit en la codificación y el almacenamiento de la memoria, alteración incipiente de las actividades de la vida diaria, atrofia hipocampal en imágenes de resonancia magnética e hipometabolismo cortical en imágenes de tomografía por emisión de positrones (Chertkow et al., 2008).

Otra herramienta de evaluación del deterioro cognitivo ha sido el índice de pulsatilidad y la vasorreactividad cerebral, ya que el deterioro cognitivo se ha asociado a un trastorno de la microvasculatura cerebral, producido por la alteración de los vasos sanguíneos que desencadenan lesiones isquémicas o hemorrágicas.

Existen diversos estudios que han reportado alteraciones en la velocidad de flujo cerebral en respuesta al aumento de concentración de CO₂, en pacientes con demencia tipo Alzheimer (Silvestrini et al., 2006), lo que implicaría que estas alteraciones podrían ser consideradas como un factor predictor del posible decline cognitivo.

Utilizar métodos de evaluación del deterioro cognitivo de forma temprana, en pacientes con diagnóstico de enfermedad de Parkinson idiopático y otras enfermedades con riesgo de presentar demencia, aportaría posibles indicadores predictores de deterioro cognitivo de manera temprana para poder intervenir en el tratamiento e incluso retrasar la progresión.

Enfermedad de Parkinson idiopático

1.1 Prevalencia de la Enfermedad de Parkinson Idiopático

La enfermedad de Parkinson Idiopática (EPi) es considerada la segunda enfermedad crónica neurodegenerativa más común en el mundo, antecedida sólo por la Enfermedad de Alzheimer (Carpi et al., 2013) y la primera más frecuente de las enfermedades que causan movimientos anormales. Fue descrita por primera vez en 1817 por el médico James Parkinson en la monografía “Ensayo sobre la parálisis agitante” (Goetz, 2011).

Jacobs et al. (1997) posteriormente describieron la EPi como un trastorno neurodegenerativo, crónico y lentamente progresivo, el cual persiste a través del tiempo y se agudiza con los años caracterizándose por la asociación de temblor en reposo, hipertoniá, acinesia y pérdida de los reflejos posturales.

La EPi actualmente es considerada un problema de impacto social, debido a que su prevalencia aumenta en relación con el crecimiento de la población y de la edad, mundialmente afecta al 1% de personas de 65 años y 5 % de 85 años; y se reportan entre 4.1 a 4.6 mil millones de casos nuevos anualmente. Se estima que esta cifra llegara a duplicarse en los siguientes 20 años (Carpi et al., 2013; Shulman, Jager, & Feany, 2011; Twelves, Perkins, & Counsell, 2003).

1.2 Prevalencia de la EPi en México

En México se ha estimado una prevalencia entre 400 a 500 mil personas afectadas con 40 a 50 casos nuevos por cada 100,000 habitantes/año, estimándose una tasa de incidencia del 3% (CENETEC, 2010).

Cervantes-Arriaga, Estrada-Bellmann, & Otero-Cerdeira (2013) realizaron un estudio descriptivo de las características de pacientes con EPi, reportan que en México el promedio de edad es de 64 años, con una edad de inicio de 56 años, siendo más prevalente en hombres que en mujeres, con un promedio de escolaridad de 8.9 años.

1.3 Características motoras y no motoras de la EPi

La EPi se caracteriza principalmente por manifestaciones clínicas que incluyen síntomas motores y no motores. Entre los síntomas motores están:

Temblor, característicamente observado en reposo, disminuye al realizar un movimiento y aumenta al realizar tareas que implican concentración, siendo el síntoma más frecuente alrededor del 70% de los pacientes lo presentan.

Bradicinesia, lentitud para iniciar y finalizar movimientos voluntarios, así como reducción de la amplitud del movimiento, algunos ejemplos son, micrografía, marcha lenta y pasos cortos, repercutiendo la vía dopaminérgica- nigroestriada.

Rigidez muscular, incremento en la resistencia de los movimientos por el aumento del tono muscular por ejemplo, disminución del braceo y expresión facial.

Pérdida de los reflejos posturales, alteración del equilibrio, adoptando una postura encorvada, suele ser el último síntoma en aparecer (Shulman et al., 2011).

Las manifestaciones de la EPi provocan una pérdida paulatina de la capacidad física y mental, que en algunos casos llegan a incapacitar totalmente al paciente.

Los síntomas no motores en la EPi suelen ser los menos referidos por los pacientes, sin embargo, comúnmente preceden a los síntomas motores, algunos de ellos son trastornos del sueño como insomnio, somnolencia y sueños vividos, llegando a afectar hasta al 30 % de los pacientes (Savica, Grossardt, Bower, Ahlskog, & Rocca, 2013; Shulman et al., 2011).

Otra de las características más comunes es la presencia de síntomas depresivos, llegando a ser una manifestación muy común antes de ser diagnosticada la enfermedad, con una prevalencia del 40% (Wirdefeldt et al 2011).

En relación a la cognición, suelen observarse alteraciones leves en habilidades como concentración, memoria, lentitud para procesar información y funciones ejecutivas, incluso algunos pacientes desarrollan demencia (Shulman et al., 2011).

1.5 Etiología de la EPi

La etiología de la EPi es incierta y multifactorial, se ha descrito que están involucrados factores genéticos, basados en casos de grandes familias con parkinsonismos; y factores ambientales como la exposición a pesticidas y toxinas (Lang & Lozano, 1998).

La patología está centrada principalmente en la pérdida progresiva de células dopaminérgicas de la sustancia negra pars compacta, acompañada de despigmentación, ya que la menor producción de melanina reduce la síntesis de dopamina y por tal motivo su transportación eficaz; por otro lado en las células restantes se observa agregación de proteínas llamadas Cuerpos de Lewy que contienen filamentos de α -sinucleína los cuales aumentan la citotoxicidad provocando daño a las células (Gibb & Lees, 1991; Shulman et al., 2011; Wirdefeldt et al., 2011).

La dopamina no es el único neurotransmisor afectado en la EPi, la progresión de esta afecta a otros neurotransmisores como la serotonina, noradrenalina y acetilcolina, los cuales pueden explicar la aparición de los síntomas no motores (Shulman et al., 2011).

Las zonas cerebrales principalmente afectadas en la Epi son, la sustancia negra, locus coeruleus, cuerpo estriado, globo pálido, núcleo subtalámico, tálamo y la vía nigroestriada, este complejo de estructuras es responsable del movimiento y mantenimiento del equilibrio, fallas en alguno de estos componentes desencadena los síntomas motores característicos de la EPi (Lang & Lozano, 1998).

1.6 Evolución de la EPi

La evolución de la EPi comienza con la presencia de síntomas motores de forma asimétrica y gradualmente la afección es bilateral, los síntomas se manifiestan hasta perder un porcentaje muy alto de células nigrales, específicamente en un rango del 50% a 80%, producto de un estado elevado de estrés oxidativo; y una depletación del 80% al 85% del contenido dopaminérgico de la sustancia nigra pars compacta del mesencéfalo (Shulman et al., 2011).

Braak, et al. (2004) propusieron un modelo de 6 estadios que explican la progresión de la EPi, los estadios 1 y 2 se encuentran asociados a los síntomas no motores, 3 y 4 a la aparición de los síntomas motores y; 5 y 6 al decremento de las habilidades cognitivas, los cuales pueden observarse en la figura 1. A continuación se describen los estadios.

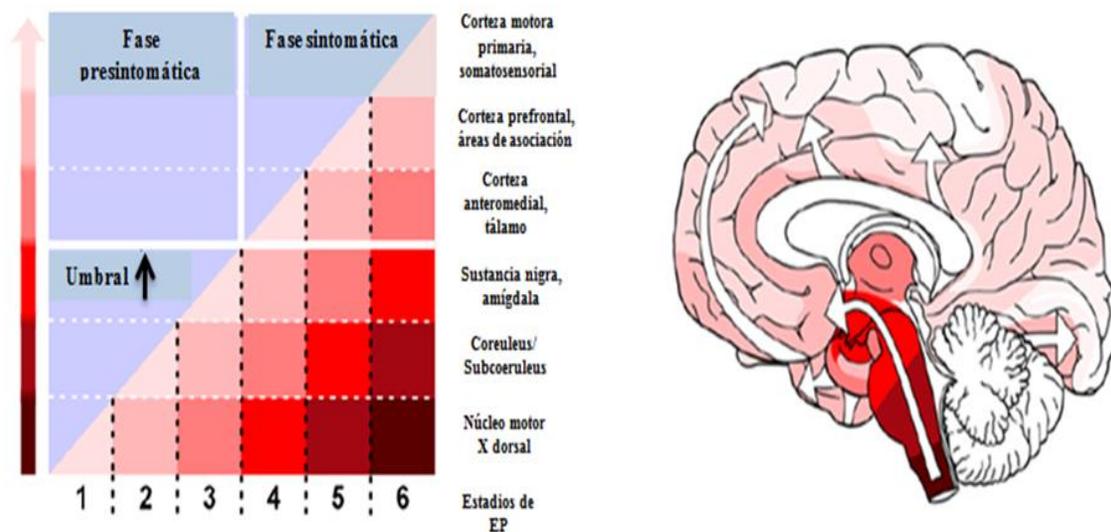


Figura 1. Modelo de seis estadios de progresión de EP (Tomado de Braak et al, 2004)

Estadio 1 se afecta el bulbo olfatorio, núcleo motor del vago y el pleno mientérico, la afectación de estas zonas pueden explicar la aparición de síntomas no motores como la pérdida del olfato (Wirdefeldt et al., 2011) además de que se han observado depósitos de α sinucleína en estas zonas.

Estadio 2 se identifica la aparición de neuronas de Lewy en el complejo coeruleus-subcoeruleus, lo que puede dar lugar a manifestaciones como trastornos del sueño y depresión; posteriormente se observa afección del núcleo del rafe y magnocelular.

Estadio 3 los procesos degenerativos alcanzan las estructuras de los ganglios basales, con agregación de cuerpos de Lewy y despigmentación de las células en la sustancia nigra pars compacta y el núcleo basal de Meynert; en este estadio pueden empezar a manifestarse los síntomas motores ya que la enfermedad tiende a exacerbarse y adicionalmente hay deterioro en la memoria de los pacientes.

Estadio 4 se presentan lesiones en la corteza temporal anteromedial, la cual envía proyecciones bidireccionales a la corteza entorrinal, formación hipocampal y amígdala, por lo cual la transferencia de información de las zonas de asociación hacia la corteza prefrontal es deficiente, siendo los síntomas motores muy evidentes, existe un mayor deterioro cognitivo, así como conductas compulsivas.

Estadios 5 y 6 se caracterizan por la degeneración extensa propagada por toda la corteza cerebral, la presencia de cuerpos de Lewy se extiende a la corteza temporal, frontal y áreas premotoras; en este estadio los pacientes manifiestan un severo deterioro del sistema autonómico, límbico y somatomotor; clínicamente los pacientes presentan mayor número de caídas, alteraciones del gusto e incluso, quienes cursan con deterioro cognitivo leve pueden llegar a evolucionar a demencia (Cervantes-arriaga, 2011).

Cabe señalar que los estadios no siempre correlaciona con la severidad clínica, duración de la enfermedad y pérdida de células dopaminérgicas ya que entre un 6.3 y 43% de los casos con diagnóstico clínico de EPi no siguen este patrón progresivo (Cervantes-arriaga, 2011).

1.7 Diagnóstico de la EPi

El diagnóstico de la EPi se efectúa de forma clínica y se apoya en los criterios del Banco de Cerebros de la Sociedad de Enfermedad de Parkinson del Reino Unido (UK PDSBB), estos criterios se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1. Criterios de inclusión para el diagnóstico de EPi

Bradicinesia y al menos uno de los siguientes:

- Rigidez muscular.
- Temblor en reposo de 4–6 Hz.
- Inestabilidad postural no causada por disfunción visual primaria, vestibular, cerebelar o propioceptiva.

Características que soportan un diagnóstico de EPi (tres o más son requeridos para el diagnóstico definitivo)

-
- Inicio unilateral.
 - Temblor de reposo presente.
 - Enfermedad progresiva.
 - Asimetría persistente afectando el lado de inicio.
 - Excelente respuesta (70–100%) a levodopa.
 - Discinesia severa inducida por levodopa.
 - Respuesta a la levodopa por ≥ 5 años.
 - Curso clínico ≥ 10 años.
-

Tomado de Banco de Cerebros de la Sociedad de Enfermedad de Parkinson del Reino Unido (UK PDSBB).

Existen escalas de clasificación para describir la progresión de la EPi, una de ellas es la Escala Hoehn y Yahr publicada en 1967, la cual describe 5 estadios de la EPi posteriormente se hicieron algunas modificaciones que incluyen estadios intermedios descritos en la Tabla 2.

Tabla 2. Niveles de afectación de la EPi

-
- 0 No hay signos de enfermedad.
 - 1 Afectación unilateral.
 - 1.5 Afectación axial y unilateral.
 - 2 Afectación bilateral sin alteración del equilibrio.
 - 2.5 Afectación bilateral leve con recuperación en pull test.
 - 3 Afectación de leve a moderada, inestabilidad postural; pero físicamente independiente.
 - 4 Incapacidad grave; aun capaz de caminar o permanecer de pie sin ayuda.
 - 5 Confinado a sillas de ruedas o encamado.
-

Fuente: Hoehn MM, Yahr MD. (1967). Parkinsonism: onset, progression, and mortality. *Neurology*, 17:427–42.

Debido a que la escala Hoehn y Yahr no es sensible para detectar síntomas no motores, fue creada la Unified Parkinson's Disease Scale Movement Disorders Society (MDS-UPDRS), que evalúa la progresión de la EPi, contiene 4 apartados que incluyen; 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.

Comúnmente, los síntomas no motores se hacen más evidentes con la evolución de la enfermedad; sin embargo, algunos de ellos pueden incluso preceder la aparición de los síntomas motores, por lo tanto es de vital importancia su identificación debido a que impactan de manera significativa la calidad de vida de los pacientes, particularmente las alteraciones cognitivas son un factor predisponente, ya que los procesos más afectados están relacionados con dominios complejos como lo son las funciones ejecutivas.

Deterioro cognitivo en Enfermedad de Parkinson idiopático

2.1 Deterioro Cognitivo Leve

El Deterioro Cognitivo Leve (DCL), es considerado un estadio intermedio entre los cambios cognitivos normales asociados a la edad y el diagnóstico de demencia, originalmente asociado sólo a Enfermedad de Alzheimer (Petersen, 2004). Posteriormente se ha incluido como un concepto prodrómico en el desarrollo de cambios cognitivos asociados a múltiples enfermedades neurodegenerativas.

Petersen en 2004, estableció los criterios diagnósticos del DCL, los cuales incluyen 4 criterios: queja subjetiva de memoria que debe ser corroborada por un informante; déficit objetivo en memoria, observable con la administración de pruebas neuropsicológicas ajustadas por edad y escolaridad con puntajes inferiores a 1.5 desviaciones estándar con respecto a la media; función cognitiva global normal; independencia funcional en actividades de la vida diaria y ausencia de criterios diagnósticos de demencia.

2.2 Clasificación de DCL

Debido a la heterogeneidad del concepto, Petersen en 2004 lo clasifica en 4 subtipos, con la finalidad de precisar su etiología.

DCL amnésico de un solo dominio: caracterizado por deterioro sólo en el dominio de memoria.

DCL amnésico de múltiples dominios: caracterizado por deterioro en el dominio de memoria y otros dominios diferentes.

DCL no amnésico de un solo dominio: caracterizado por deterioro de un sólo dominio exceptuando la memoria.

DCL no amnésico de múltiples dominios: caracterizado por deterioro en 2 o más dominios, exceptuando la memoria.

2.3 Deterioro cognitivo en EPI

La EPI presenta dentro de su sintomatología signos no motores, entre los cuales se encuentra el DCL que suele ser de los más comunes, descrito con una prevalencia entre el 20% al 50% de los casos, asociado con el incremento de la edad, duración de la enfermedad y severidad (Carpi et al., 2013; Svenningsson, Westman, Ballard, & Aarsland, 2012), afectando el funcionamiento y calidad de vida de los pacientes.

Aproximadamente 1 de cada 5 pacientes diagnosticados con EPI presentan DCL y alrededor de 1 de cada 6 desarrollan demencia después de 5 años de evolución de la enfermedad e incluso en etapas tempranas los pacientes pueden presentar algún grado de alteración cognitiva (Aarsland et al., 2010). En estudios longitudinales se ha observado que el 80% de los pacientes en el transcurso de la EPI presentan demencia y de ellos del 25% al 30% cursaron con DCL, siendo este un posible factor predictor (Litvan et al., 2013; Svenningsson et al., 2012).

Se han propuesto diferentes explicaciones para describir la causa de DCL en EPI, una de ellas es la depleción de dopamina en el estriado contribuyendo a la afección en funciones ejecutivas, por la disrupción de las conexiones entre los circuitos fronto-subcorticales y los ganglios basales, los cuales a su vez reciben inputs de otros neurotransmisores como acetilcolina, norepinefrina y serotonina que también contribuyen en el desarrollo del DCL, así mismo existe una correlación significativa entre la pérdida de dopamina en el núcleo caudado y la severidad de la demencia en EPI, lo cual indica el importante papel que el núcleo

caudado tiene en el desarrollado de DCL en la EPi (Rinne, Rummukainen, Paljarui, & Rinne, 1989; Zgaljardic, Borod, Foldi, & Mattis, 2006; Zgaljardic, Borod, Foldi, & Paul, 2003).

Lewis, Dove, Robbins, Barker, & Owen (2003) realizaron un estudio de imagen por resonancia magnética para identificar los correlatos neuronales del DCL en pacientes con EPi. Los autores reportaron una disminución en la actividad del lóbulo frontal y ganglios basales, al realizar tareas de memoria de trabajo, sugiriendo la participación del lóbulo frontal en el DCL.

Zgaljardic, Borod, Foldi, & Mattis (2003) refieren que la disfunción del circuito cortico – frontoestriatal, originado en la corteza prefrontal, podría explicar la presencia del DCL observado en EPi, este circuito se encuentra dividido en 3 complejos, el primer complejo esta integrado por la corteza anterior del cíngulo, involucrada en las respuestas de iniciación, inhibición e inatención; en segundo lugar el complejo de la corteza prefrontal dorsolateral, la cual media principalmente las funciones ejecutivas y por último el complejo de la corteza orbitofrontal asociada a funciones de monitorización relacionadas con el sistema límbico, como la toma de desiciones, lo cual puede ser compatible con el perfil de funcionamiento observado en los pacientes con EPi.

El perfil de DCL en EPi es distinto al perfil clásico de DCL descrito con afección predominantemente en memoria, por lo tanto la Movement Disorders Society, estableció los criterios diagnósticos de DCL en EPi (Litvan et al., 2013), los cuales son presentados en la Tabla 3.

Tabla 3. Criterios diagnósticos de DCL en EPi

I. Criterios de inclusión

- Diagnóstico de EPi basado en los criterios del “UK PD Brain Bank”
- Deterioro gradual en las capacidades cognitivas reportado por el paciente, un informante u observado en la clínica, en relación a la progresión de la enfermedad.
- Déficits cognitivos observados en una evaluación neuropsicológica formal o en una escala de evaluación cognitiva global.
- Independencia funcional en actividades de la vida diaria.

II. Criterios de exclusión

- Diagnóstico de demencia.
- Otras explicaciones primarias para el deterioro cognitivo (p. ej., delirium, ictus, depresión mayor, alteraciones metabólicas, efectos adversos a medicamentos, o traumatismo craneoencefálico).
- Otras comorbilidades relacionadas con la EPi (p. ej., deterioro motor, depresión, psicosis) que interfieran de manera significativa en la evaluación cognitiva.

III. Pautas específicas para diagnóstico de DCL en EPi

- Deterioro en al menos dos subpruebas que midan un sólo dominio cognitivo o deterioro en subpruebas de dos dominios cognitivos distintos.
- Deterioro en pruebas neuropsicológicas, demostrado por un desempeño aproximado entre -1 a -2 desviaciones estándar por debajo de la media apropiada para edad y escolaridad.

Fuente: Litvan, I., Goldman, J. G., Tröster, A. I., Schmand, B., Weintraub, D., Petersen, R., Mollenhauer, B., Adler, C., Marder, K., Murat, E. (2013). Diagnostic Criteria for Mild Cognitive Impairment in Parkinson’s Disease: Movement Disorder Society Task Force Guidelines. *Movement Disorders*, 27(3), 349–356. doi:10.1002/mds.24893.

2.4 Perfil cognitivo en EPi

El perfil cognitivo en EPi, suele ser de tipo subcortical, con un subtipo de DCL no amnésico de un sólo dominio, siendo el más frecuentemente el dominio ejecutivo seguido de alteraciones en memoria (Castro, Sportiello, & Cammisuli, 2014; Litvan et al., 2013).

2.4.1 Atención

Existen hallazgos difusos acerca de los déficits en atención, ya que algunos de los procesos atencionales parecen estar intactos como atención sostenida y vigilancia, sin embargo, procesos como atención dividida y tareas que implican velocidad para procesar información se encuentran deterioradas (Dalrymple-Alford, Kalders, Jones, & Watson, 1994; Zgaljardic et al., 2003).

Stam et al. (1993) describieron que existe un sistema supervisor que regula los procesos atencionales, filtrando los estímulos nuevos provenientes del medio y seleccionando los relevantes; sin embargo, su capacidad se vuelve limitada en pacientes con EPi, lo que provoca que al exceder su capacidad incrementa la dificultad para realizar estas tareas, observándose un deterioro.

2.4.2. Memoria

Las fallas observadas en memoria, han sido recientemente estudiadas porque se creía que la memoria se mantenía intacta en los pacientes con EPi, ya que las fallas no están completamente relacionadas con disfunción del hipocampo, si no con afecciones en el lóbulo frontal.

Taylor, Saint-Cyr & Lang (1990) describieron el funcionamiento de los diferentes procesos de la memoria en pacientes con EPi comparados con pacientes sanos, con la administración de una prueba de memoria verbal a corto plazo. Los autores reportaron que los pacientes con EPi requieren más ensayos para aprender una lista de palabras nuevas, así como mayor dificultad para producir estrategias de aprendizaje que apoyen la consolidación de las mismas.

En relación al proceso de evocación espontánea, los pacientes con EPi muestran un desempeño menor; sin embargo, su desempeño mejora ante el reconocimiento y al proporcionarles claves semánticas, lo cual demuestra la ineficiente recuperación y acceso de la memoria (Higginson et al., 2003; Marie et al., 1999).

Los déficits observados en los diferentes procesos de memoria pueden estar explicados por fallas en planeación para adquirir información nueva, de lo cual es responsable la corteza prefrontal dorsolateral (CPDL), la cual se encuentra afectada por reducción de las neuronas dopaminérgicas, ya que en condiciones normales la CPDL, activa la creación de respuestas relevantes o estrategias ante estímulos opuestos o irrelevantes, un estímulo puede evocar múltiples respuestas pero es necesario recordar, monitorizar e integrar la respuesta óptima con eficiencia y velocidad, por lo tanto los pacientes con EPi tienen dificultades para iniciar y mantener la búsqueda de estrategias de aprendizaje (Zgaljardic et al., 2003).

2.4.3 Lenguaje

Los problemas en el lenguaje, se encuentran asociados con disfunciones motoras como disartria en etapas más avanzadas de la EPi, lo cual se relaciona con la función de los ganglios

basales. Por otra parte, se ha encontrado que en etapas tempranas hay compromiso de la comprensión de estructuras gramaticales complejas, lenguaje figurativo y pragmática (Murray, 2008).

Colman et al. (2009) compararon el desempeño de pacientes con EPi y sujetos controles, para evaluar la influencia de la memoria de trabajo en la comprensión de oraciones cortas y largas de sintaxis compleja, encontrando que los pacientes con EPi obtuvieron menores puntajes en la comprensión de oraciones largas, lo cual indica una relación con el desempeño de las funciones ejecutivas.

Otro aspecto que se encuentra deteriorado es la fluidez verbal semántica y fonológica. Henry & Crawford (2004) realizaron una revisión sistemática acerca del deterioro de la fluidez verbal en pacientes con EPi, encontrando alteraciones en ambas tareas, aunque existe un deterioro mayor en la fluidez semántica, siendo un indicador de riesgo para presentar un mayor deterioro cognitivo.

2.4.4 Habilidades Visuoespaciales y Visuoperceptuales

Los déficits visuoespaciales y visuoperceptuales puros, regularmente no son observados en estadios tempranos de la EPi, pero en tareas que implican un tiempo establecido para realizarlas o la manipulación de información visual, como en tareas de memoria de trabajo, las fallas pueden evidenciarse. (Pereira et al., 2009; Zgaljardic et al., 2003).

Pereira et al, (2009) evaluaron el desempeño de pacientes con EPi y sujetos controles, en tareas de reconocimiento facial, memoria visual y discriminación visual, y la relación con la disminución de sustancia gris cerebral. Globalmente reportaron que los pacientes con EPi tenían un desempeño menor en las tres áreas evaluadas, además de existir una relación entre

la pérdida de sustancia gris en la corteza frontal, temporal y parietal con el decremento en las tareas de discriminación visual y reconocimiento facial.

2.4.5. Funciones Ejecutivas

El concepto de funciones ejecutivas es definido como las habilidades cognitivas involucradas en la realización, anticipación y verificación de conductas dirigidas a metas, de forma eficaz, creativa y socialmente aceptada, mediante un proceso complejo que requiere la coordinación de varios subprocesos para lograr un objetivo particular. Con la participación primaria del funcionamiento de los lóbulos frontales, dentro de este concepto se incluyen componentes como atención, inhibición, planeación, flexibilidad mental, memoria de trabajo y automonitoreo (Lezak, 1983; Sholber & Mateers, 1989).

Los pacientes con EPI, comúnmente presentan fallas en diferentes componentes de las funciones ejecutivas como la fluidez verbal, flexibilidad mental, planeación, inhibición, atención selectiva y memoria de trabajo (Kudlicka, Clare, & Hindle, 2011; Weintraub et al., 2005). Estos déficits están típicamente relacionados con la degeneración del circuito fronto – estriatal, encontrándose más comprometida la CPFDL en etapas más tempranas de la EPI (Zgaljardic et al, 2003; Zgaljardic et al, 2006).

En resumen, es importante conocer los mecanismos que subyacen al DCL en EPI, ya que comúnmente el perfil cognitivo es subestimado y no todos los pacientes presentan cambios evidentes. Adicionalmente, resulta relevante poder identificar a los pacientes en riesgo a para poder intervenir de forma temprana en el control de factores de riesgo, como los cardiovasculares o realizar estrategias de compensación como la estimulación cognitiva.

Vasorreactividad cerebral y deterioro cognitivo

3.1 Vasorreactividad Cerebral

La vasorreactividad cerebral (VRC) es la medida que provee información acerca de la capacidad compensatoria de reserva en la circulación cerebral, ante una mayor o menor demanda de oxígeno provocada por un estímulo, demostrado por el rango entre la constricción arteriolar máxima y la dilatación. La VRC es una medida indirecta de la autoregulación cerebral, proceso hemodinámico responsable de los cambios del flujo sanguíneo cerebral en respuesta a cambios en la presión cerebral, manteniendo constante el flujo sanguíneo cerebral aumentando el volumen de sangre (Aaslid, Newell, Stooss, Sorteberg, & Lindegaard, 1991; Dahl et al., 1992; Jiménez-Caballero & Segura, 2006; Larsen, Olsen, Hansen, Paulson, & Knudsen, 1994; van Beek, Claassen, Olde Rikkert, & Jansen, 2008; Zavoreo, Aleksiaë-shibabi, & Demarin, 2006).

Existen diferentes métodos para evaluar la VRC, siendo uno de ellos la hipercapnia (aumento en la cantidad de dióxido de carbono en la sangre) inducida por apnea voluntaria, en la cual se monitoriza la velocidad de flujo sanguíneo cerebral (VFSC) inicial, y después de un periodo de apnea de 30 segundos, ocurre una vasodilatación y un incremento de la VFSC de alrededor un 50%. La VFSC máxima ocurre aproximadamente 10 segundos después del final de la prueba de apnea (Aaslid et al., 1991; Hamdy, Sadallah, & Elsalamawy, 2012).

Los valores de VRC tienden a modificarse con la edad de manera gradual, muchas veces asociado a la presencia de microinfartos cerebrales, los valores esperados para personas mayores de 65 años se encuentran en un rango de 1.2 ± 0.4 (Jiménez-Caballero & Segura, 2006).

3.2 Ultrasonido Doppler Transcraneal

Una herramienta usada para la medición de VRC es el doppler transcraneal (DT) el cual fue descrito por Christian Andreas Doppler en 1800, al observar una variación entre la frecuencia y longitud de onda recibidas respecto de la frecuencia y longitud de onda emitidas, causada por el movimiento, conocido como el efecto Doppler (White & Venkatesh, 2006).

El DT basado en el efecto Doppler, permite el estudio funcional no invasivo de los cambios de la VFSC de los vasos intracerebrales, en respuesta a la variación de los estímulos, mediante la emisión de ondas sonoras de baja frecuencia (2 MHz) que atraviesan la barrera ósea craneana. Para tener acceso a las arterias intracraneales debe colocarse el transductor en las regiones del cráneo de baja frecuencia ósea conocidas como “ventanas acústicas” las cuales son, ventana transtemporal, transorbitaria, transforaminal (suboccipital) y submandibular. Como se muestran en la figura 1.

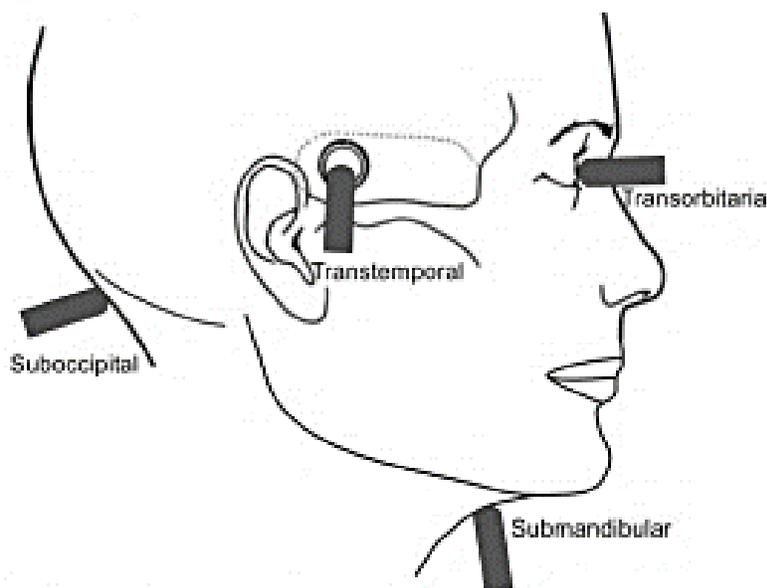


Figura 1. Esquema de la localización de las ventanas acústicas cerebrales.

Entre las ventajas de esta herramienta están el bajo costo, la alta resolución temporal y que puede realizarse con aparatos portátiles, sin embargo, cuenta con una baja resolución espacial y del 5% al 10% de los pacientes presentan ausencia de ventana ósea craneal que no permite la penetración del ultrasonido (Markus, 2000; Zanette et al., 1989).

El DT provee información de la VFSC sistólica, diastólica y media, índice de pulsatilidad, el cual es una medida de la variabilidad de la velocidad en un vaso sanguíneo, y el índice de resistencia, que refleja la resistencia al flujo arterial originado por el lecho microvascular distal al sitio de la medición (Purkayastha & Sorond, 2014).

Existen diferentes usos del DT en el ámbito clínico, como lo son la detección de estenosis intracraneal, accidentes cerebrovasculares, hemorragia subaracnoidea; medidas de respuestas cerebrovasculares, detectar malformaciones arterovenosas, monitorización intraoperatoria, confirmar el diagnóstico de muerte cerebral entre otras. Debido a su alta resolución temporal, es una herramienta muy utilizada para medir los cambios hemodinámicos cerebrales rápidos, una de las aplicaciones más usadas es la detección del deterioro de la reserva hemodinámica cerebrovascular por medio de la administración de CO₂, inyección de acetazolamida o mediante el test de apnea voluntaria (Markus, 2000).

3.3 Test de apnea voluntaria

Existen diversos métodos para evaluar la VRC uno de los más sencillos y más utilizados es el test de apnea voluntaria, el cual estima la VRC como resultado de la vasodilatación producida por el aumento de los hidrogeniones en el espacio extracelular que se forman por la hipercapnia, seguido de un incremento de la VFSC, a nivel de las arterias de la base del cráneo.

Teniendo al paciente recostado se monitoriza la VFSC en la arteria cerebral media (ACM) derecha en reposo, posteriormente se le solicita al paciente mantener la respiración 30 segundos (apnea voluntaria), obteniendo el registro de la velocidad máxima post apnea, índice de pulsatilidad y tiempo de apnea. La velocidad máxima post apnea ocurre aproximadamente 10 segundos después del final de la prueba de apnea.

Para calcular la VCR se utiliza la siguiente formula:

$$VCR = \frac{(\text{Velocidad media post apnea ACM} - \text{Velocidad media en reposo ACM})}{(\text{Velocidad media en reposo ACM} \times \text{tiempo de apnea})} \times 100$$

3.4 Vasorreactividad y Deterioro Cognitivo

Existen cambios en la autorregulación cerebral debidos a la edad, sin embargo se ha observado un decremento de la VCR en pacientes que presentan demencia, específicamente en Demencia tipo Alzheimer (DA) observando un decremento mayor en la VFSC en comparación con adultos sanos, así mismo en etapas tempranas de DA existen cambios hemodinámicos cerebrales, sin embargo, la VRC no se encontró deteriorada. Por otro lado se ha observado una asociación entre la reducción de VRC y el declive cognitivo medido por pruebas como el Mini Mental State Examination (MMSE) y la escala de cognición ADAS-Cog después de 1 año (Claassena, Diaz-Arrastiab, Martin-Cook, Levinec and Zhang, 2011; Silvestrini et al., 2006).

Vicenzini, et al. (2007) realizaron un estudio exploratorio de los cambios cerebrales hemodinámicos por medio de DT en pacientes con Demencia Vascular (DV) y DA, comparados con participantes pareados por edad y escolaridad. Los autores reportaron que

los grupos de DV y DA mostraron alteraciones en la VRC con un decremento en respuesta a la hipercapnia, lo cual puede estar relacionado con procesos patológicos como la degeneración en la microvasculatura cerebral, arteroesclerosis y angiopatía amiloidea.

Reuck, et al. (1999) por otro lado, llevaron a cabo un estudio en pacientes con diagnóstico de DV, dividiendo a los participantes en 2 grupos: pacientes con demencia multiinfartos y pacientes con demencia asociada a daño microvascular como lacunares o cambios en sustancia blanca; con el objetivo de investigar la VRC en regiones específicas del encéfalo, usando tomografía por emisión de positrones utilizando el radiotrazador GBq y posteriormente se administraban dos dosis de acetazolamide, la segunda diez minutos posteriormente para realizar la medición de VRC. Los autores describieron una disminución moderada de VCR en la corteza frontal, temporal y parietal, en el grupo de demencia multinfartos; así mismo en el grupo de demencia microvascular existió una disminución severa de VRC en toda la corteza cerebral, tálamo y cerebelo; indicando que el daño microvascular es un factor de riesgo mayor en el deterioro de VRC.

Viticchi et al. (2012) estudiaron la relación entre el estado de los vasos cerebrales y el riesgo de conversión de DCL a DA, incluyeron 117 pacientes con diagnóstico de DCL de tipo amnésico, se realizaron evaluaciones morfológicas y funcionales de los vasos cerebrales por medio de resonancia magnética; evaluaciones neuropsicológicas y evaluación de VRC, en un periodo de seguimiento de 12 meses, al término del periodo de seguimiento 21 pacientes convirtieron de DCL a demencia. Dentro de los factores predictivos de riesgo para desarrollar DA se encontraron cambios arteroescleróticos y el deterioro de la VRC, siendo esta última variable la que mejor predice la conversión de DCL a DA.

En pacientes con diagnóstico de DCL, se ha observado una correlación entre el deterioro en la VRC y menores puntajes en evaluaciones neuropsicológicas, este deterioro

cerebrovascular puede ser parte de mecanismos patofisiológicos observados en procesos degenerativos como incremento de depósito de β -amiloide, estrés oxidativo e inflamación (Aliev et al., 2002; Richiardi et al., 2015; Viticchi et al., 2012).

En los estudios previamente citados, los autores reportaron que la VRC es un factor que está correlacionado con el DCL presentado en pacientes con DA. Este factor es potencialmente importante porque ayuda a identificar sujetos en riesgo de presentar deterioro cognitivo e incluso evolucionar a demencia.

Las enfermedades neurodegenerativas han sido consideradas el resultado del deterioro neuronal, sin embargo recientemente se han relacionado a desordenes vasculares como en la DA y DV. En relación a la EPi existen estudios en los cuales se ha investigado si existe influencia vascular. Westin et al, (2006) realizaron un estudio con ratas en el cual observo un crecimiento anormal de los vasos cerebrales y alteraciones en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica en la vasculatura de los ganglios basales.

Como se mencionó previamente los cambios de presión sanguínea son compensados por el sistema nervioso simpático por medio de la vasodilatación cerebral, sin embargo en EPi existe una degeneración del sistema nervioso periférico y central, por agregación de cuerpos de Lewy, uno de los signos de esta degeneración es la hipotensión ortostática comúnmente observada en EPi de forma temprana, incluso llegando a ser considerado un síntoma no motor, ya que afecta alrededor del 20% de los pacientes, la presencia de este síntoma podría explicar el deterioro en el sistema cardiovascular y la autorregulación cerebral, (Gurevich et al., 2006; Hamdy et al., 2012; Zamani et al., 2011).

Al igual que en la DA, los pacientes con EPi presentan un cuadro de deterioro cognitivo importante, que va progresando gradualmente a lo largo del desarrollo de esta enfermedad que puede desencadenar en presencia de una demencia. Específicamente en

pacientes con diagnóstico de EPi, se han realizado investigaciones con el objetivo de estudiar la autorregulación cerebral, por medio de estudios de VRC, encontrando decremento en la VRC alrededor de 0.35 a 0.98, colocándolos en la categoría de VRC anormal, comparado con sujetos controles, los cuales obtienen puntajes de VRC entre 0.7 a 1.58, este decremento no se ha encontrado asociado al tratamiento dopaminérgico, indicando que los pacientes con EPi tienen menor capacidad para adecuarse a la vasodilatación, probablemente a consecuencia de deterioro en el sistema parasimpático sobre la regulación cardiovascular. (Hamdy et al., 2012; Krainik et al., 2013).

Un estudio pionero en el cual se evaluó la relación entre las alteraciones de VRC y el DCL en pacientes con EPi, se realizó en 2013 en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubián”, se evaluaron 16 pacientes con diagnóstico de EPi, con el objetivo de investigar la asociación entre las alteraciones de VRC y el DCL. El autor reportó que, a pesar de que los resultados no fueron significativos, se encontró una tendencia entre una menor VRC y un peor desempeño cognitivo, por lo tanto el autor sugiere realizar un estudio con mayor tamaño de muestra que intente definir las alteraciones funcionales de la microvasculatura funcional en pacientes con EPi y alteraciones del desempeño cognitivo.

Así, en un intento por clarificar la correlación entre En el presente estudio se realizó una replicación sistemática del estudio de Mathieu (2013). La contribución principal de este estudio es, además de buscar la correlación entre la VRC y el funcionamiento cognitivo en pacientes con EPi describir las diferencias del perfil cognitivo de pacientes con EPi identificando el nivel de VRC.

Justificación

Diversos estudios indican que existen alteraciones de vasorreactividad cerebral en pacientes con DV y DA, sin embargo, aún no hay resultados contundentes sobre la evaluación de vasorreactividad cerebral en pacientes con EPi y su relación con el desempeño cognitivo. De demostrarse una forma funcional vascular característica, potencialmente se podrían identificar personas con EPi en riesgo de evolucionar a demencia, incluso antes de que presenten alteraciones cognitivas en los instrumentos clínicos de tamizaje estándar.

Objetivo

Objetivo general

Determinar si existe una asociación entre las alteraciones de vasorreactividad cerebral y el deterioro cognitivo en pacientes con enfermedad de Parkinson.

Objetivos específicos

- Describir el perfil cognitivo de pacientes con Enfermedad de Parkinson dependiendo de las alteraciones presentadas en la vasorreactividad cerebral.
- Examinar si existe una relación entre el desempeño cognitivo y la vasorreactividad cerebral.
- Evaluar si existe asociación entre la evaluación funcional, el desempeño cognitivo y la vasorreactividad cerebral de pacientes con Enfermedad de Parkinson idiopático.

Hipótesis

Existirá relación entre las alteraciones cognitivas de pacientes con enfermedad de Parkinson, en función del nivel de vasorreactividad cerebral, De esta manera, los pacientes con vasorreactividad disminuida presentaran un peor desempeño cognitivo.

Hipótesis específicas

Existirá relación entre el desempeño cognitivo global y la vasorreactividad cerebral de los pacientes con enfermedad de Parkinson idiopático.

Se observará una relación entre la funcionalidad, el desempeño cognitivo y la vasorreactividad cerebral de los pacientes con enfermedad de Parkinson idiopático, ya que los pacientes con disminución en la vasorreactividad cerebral presentarán mayores alteraciones cognitivas y tendrán mayor disfuncionalidad.

Método

Muestra

La selección de la muestra fue de manera no probabilística por conveniencia, se incluyeron 29 pacientes de ambos sexos, que asisten a la consulta de movimientos anormales del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", con diagnóstico de Enfermedad de Parkinson Idiopático que reúnen los criterios del estudio.

Criterios de inclusión

- Pacientes del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubiran" con diagnóstico clínico de EPI por criterios de UKPDSBB.

- Rango de edad 55 a 85 años.
- Escolaridad \geq 6 años
- Puntaje de Hoehn y Yahr con un rango de 0 a 3.
- Pacientes en estado ON.
- En tratamiento farmacológico antiparkinsoniano estable en los 6 meses previos.
- Pacientes que aceptaran participar en el protocolo y firmaran el consentimiento informado.
- Completar evaluación neuropsicológica y estudio de vasorreactividad cerebral.

Criterios de exclusión

- EPOC, enfermedad cardiaca severa, arritmia cardiaca.
- Parkinson atípico (descartado por tiempo de evolución, respuesta a tratamiento y estudio de imagen con IRM).
- Pacientes con diagnóstico de demencia.
- Escolaridad $<$ 6 años.

Criterios de eliminación

- Pacientes que no concluyeran el estudio.

Diseño del estudio

Estudio, transversal, correlacional y comparativo.

Instrumentos

Evaluación neuropsicológica breve en español (Neuropsi)

Es una prueba de tamizaje, validada y estandarizada para población mexicana, que evalúa diferentes funciones cognitivas que incluyen orientación, atención, memoria, lenguaje, procesamiento visuoespacial, funciones ejecutivas, lectura, escritura y cálculo. El tiempo de administración es de 25 a 30 minutos. El puntaje máximo total es 130.

Contiene reactivos estandarizados en población hispano hablante de acuerdo a 4 rangos edad y escolaridad, lo que permite evaluar personas de 18 a 85 años y personas con escolaridad nula hasta mayores de 15 años de escolaridad. Así mismo es posible clasificar las alteraciones en normal, leve, moderado y severo. La prueba arroja un puntaje global y puntajes específicos por cada subprueba (Ostrosky, Ardila y Rosselli, 1999).

Inventario de depresión de Beck (BDI)

Es una escala para medir la severidad de los síntomas depresivos en muestras clínicas y no clínicas, la prueba es de autoinforme que se compone de 21 reactivos, cada uno consiste en contestar afirmaciones las cuales miden la severidad que presenta el paciente por los síntomas durante la semana previa, se califican de 0 ("mínimo") a 4 ("severo"). La puntuación máxima es de 63 puntos. Los rubros que evalúa son: animo, pesimismo, sensación de fracaso, insatisfacción, sentimiento de culpa, sensación de castigo, autoaceptación, autoacusación, ideas suicidas, llanto, irritabilidad, aislamiento, indecisión, imagen corporal, rendimiento laboral, trastornos del sueño, fatiga, apetito, pérdida de peso, preocupación somática y pérdida de la libido.

El punto de corte establecido por Jurado et al., (1998) para población mexicana fue de 9 puntos, haciendo una clasificación de las puntuaciones.

1 a 9 puntos Ausencia de depresión

10 a 16 puntos Depresión leve.

17 a 29 puntos Depresión moderada.

30 a 63 puntos Depresión severa.

MDS-Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS)

La nueva versión de la prueba UPDRS, patrocinada por la Sociedad de Trastornos del Movimiento, es utilizada para evaluar la evolución de la enfermedad de Parkinson, compuesta de 4 apartados: 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), cada apartado contiene diferentes preguntas que poseen cinco opciones de respuesta 0 a 4 donde 0 indica normal, 1 mínimo, 2 leve, 3 moderado y 4 grave, el tiempo de administración es de 30 minutos. (Rodríguez-Violante & Cervantes-arriaga, 2014).

Escala Hoehn y Yahr

Escala utilizada para valorar la gravedad de la EPI, y clasifica en 5 estadios a la enfermedad, 0 no hay signos de enfermedad; 1 enfermedad exclusivamente unilateral; 1.5 enfermedad unilateral y axial; 2 afectación bilateral sin alteración del equilibrio; 2.5 afectación bilateral leve con recuperación en la prueba de retropulsión; 3 afectación bilateral leve a moderada, cierta inestabilidad postural, pero físicamente independiente; 4 incapacidad

grave, aún capaz de caminar o de permanecer en pie sin ayuda y 5 permanece en una silla de ruedas o en cama. (Hoehn y Yahr, 1967).

Prueba de VCR mediante test de apnea voluntaria

Se realiza con ultrasonido Doppler transcraneal, transductor de 2MHz con ventana transtemporal. Teniendo al paciente recostado se monitoriza la VFSC en la ACM derecha en reposo, posteriormente se le solicita al paciente mantener la respiración durante al menos 30 segundos, 10 segundos después del término de la apnea se registran la velocidad máxima post apnea, índice de pulsatilidad y tiempo de apnea, para obtener los datos de VRC se realiza la formula antes descrita (Jiménez-Caballero & Segura, 2006).

Procedimiento

Se reclutaron pacientes de la consulta de movimientos anormales del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, con diagnóstico de enfermedad de Parkinson idiopática, realizado por un neurólogo especialista, que cumplieron los criterios de inclusión, durante el periodo de febrero a julio de 2015.

Después de realizarse la evaluación de funcionalidad por medio de la prueba MDS-UPDRS realizado por un neurólogo especialista en movimientos anormales, se les invitó a participar en el estudio, se les explicó las características del mismo y todos los participantes firmaron una hoja de consentimiento informado.

El estudio se realizó en 1 sesión, en la cual se llevó a cabo la evaluación neuropsicológica, por medio de la administración de la prueba Neuropsi breve, de manera

individual en un tiempo aproximado de 30 a 40 minutos, posteriormente los pacientes respondieron el Inventario de depresión de Beck y se realizó estudio de VCR mediante el test de apnea voluntaria, realizado por un médico especializado en el uso de DT.

Al terminar la aplicación, calificación e integración de las evaluaciones, se anexó un reporte de resultados al expediente clínico y se tuvo una sesión de retroalimentación con el paciente.

Finalmente se dividieron a los participantes en dos grupos, el grupo DCL y el grupo sin DCI, de acuerdo a los criterios para diagnóstico de DCL en EPI propuestos por la *Movement Disorders Society*.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico SPSS versión 21. Para determinar la normalidad de los datos se aplicó la prueba de normalidad Shapiro-Wilk. Todos los valores de p fueron calculados a dos colas y considerados como significativos cuando $p \leq 0.05$.

Se realizó análisis descriptivo de los datos demográficos, por medio del cálculo de medidas de tendencia central: media y desviación estándar, para datos con distribución normal; y mediana y rangos intercuartilares, para datos con distribución anormal. Se compararon las medias de edad y escolaridad de los 2 grupos empleando la prueba t de Student. Por otro lado, las diferencias entre los meses de evolución, puntajes en la escala MDS-UPDRS, Hoehn y Yahr y BDI, se analizaron por medio de la prueba U de Mann-Whitney.

Se correlacionaron los datos de VCR y el desempeño cognitivo de manera global y por dominios, por medio del coeficiente de correlación de Pearson. Asimismo, se evaluó la

relación entre la funcionalidad, el desempeño cognitivo y la VCR por medio de la correlación de rangos de Spearman.

Se compararon las medias de los puntajes globales y por dominio obtenidos en la prueba Neuropsi breve, entre los dos grupos usando la prueba *t* de Student, con el objetivo de describir el perfil cognitivo de cada grupo.

Finalmente, se realizó análisis de regresión lineal entre la VRC y el puntaje de Neuropsi, ajustando por edad, escolaridad, género y tipo de medicamento.

Ética y normatividad

A todos los participantes se les explicó en qué consistían las evaluaciones, los beneficios, posibles riesgos y la confidencialidad de sus datos, posteriormente se les entregó una hoja de consentimiento informado y se les pidió su firma, al finalizar todas las evaluaciones se anexaba la integración de sus resultados en el expediente clínico y se les informaba de manera personal los mismos.

Resultados

Características Sociodemográficas

Se evaluaron 29 pacientes con diagnóstico de EPi, la muestra fue conformada por 2 grupos: grupo 1 (Sin DCL) 13 pacientes y el grupo 2 (DCL), con 16 pacientes. La media de edad de todos los participantes fue de 69.9 ± 8.3 años, una escolaridad promedio de 11.6 ± 5.2 y un promedio de VRC de 0.307 ± 0.434 .

En la tabla 4 se reportan las características sociodemográficas de la muestra.

Tabla 4. Características Sociodemográficas de los grupos

Características	Sin DCL (n=13)	DCL (n=16)	<i>p</i>
Género masculino, n (%)	11 (84%)	15 (88%)	.407
Edad (años) media \pm DE	70.3 ± 9.7	69.5 ± 7.4	.847
Escolaridad (años) media \pm DE	12.3 ± 5.1	11 ± 5.5	.513
Meses desde el diagnóstico	24 (3 – 48)	35.5 (5 – 132)	.792
VRC (%/mmHg) media \pm DE	0.61 ± 0.30	0.10 ± 0.41	.001**
MDS-UPDRS, mediana, RIC	18 (4 -58)	34 (5 - 89)	.010*
Hoehn yYahr, mediana, RIC	2 (1 - 3)	2.2 (1 - 3)	.312
BDI, mediana, RIC	9 (3 – 14)	10.5 (2 – 39)	.195

Nota: DCL= deterioro cognitivo leve; MDS-UPDRS: MDS-Unified Parkinson's Disease Rating Scale; BDI: Inventario de depresión de Beck.

Como se muestra en la tabla 4 la VRC ($t = -3.36$, $p = .001$) y el puntaje de MDS UPDRS ($U = 45.5$ $p = .010$) mostraron diferencias significativas entre los grupos.

Vasoreactividad Cerebral y Desempeño cognitivo

Con la finalidad de evaluar la relación entre la VRC y el desempeño cognitivo se realizó un análisis correlacional de Pearson entre los puntajes obtenidos en el test de apnea voluntaria y la prueba Neuropsi breve, en la gráfica 2 se muestra la correlación entre VRC y el desempeño cognitivo.

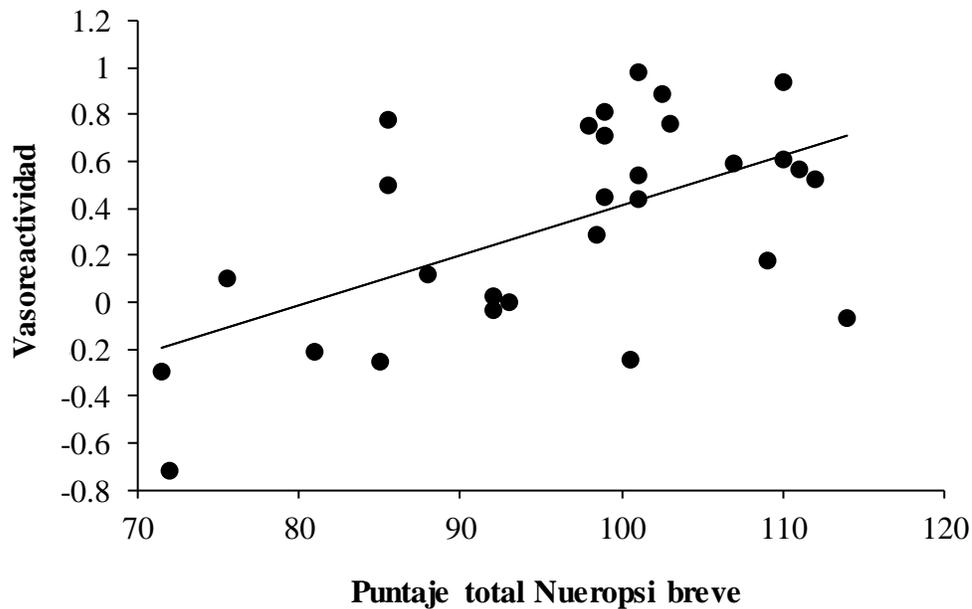


Figura 2. Muestra correlación entre puntajes de vasoreactividad cerebral y puntajes totales de Neuropsi Breve.

Se encontró una correlación lineal positiva estadísticamente significativa, moderada ($r^2 = .572$, $p = .001$) entre los puntajes de VRC y los puntajes totales de la prueba Neuropsi breve, lo cual indica que los pacientes con menores puntuaciones en VRC también obtienen menores puntuaciones en la prueba Neuropsi breve.

Se realizó un análisis correlacional de Pearson entre los puntajes obtenidos en la prueba Neuropsi breve por dominio y la VRC, lo cual se observa en la tabla 5.

Tabla 5. Correlación entre vasorreactividad cerebral y dominios cognitivos

Dominio	Media	r ²	p
Orientación	6	.18	.338
Atención	17.9	.48	.007*
Memoria visual	16.8	.37	.033*
Memoria verbal	16.3	.40	.029*
Lenguaje oral	43.4	.57	.010*
Lecto-escritura	4.3	.13	.472
Funciones Ejecutivas Conceptuales	8.1	.09	.632
Funciones Ejecutivas Motoras	6.3	.28	.135

* $p \leq .05$, ** $p \leq .001$

Los dominios de atención, memoria visual, memoria verbal y lenguaje oral evidenciaron una correlación positiva, moderada, estadísticamente significativa en relación a los puntajes de VRC.

Se efectuó un análisis de regresión lineal para examinar si la VRC impacta en el desempeño cognitivo de pacientes con EPI. La VRC predice significativamente el desempeño cognitivo, $b = .453$, $p = .02$. La VCR también explica una proporción significativa de varianza de los puntajes de Neuropsi, $R^2 = 0.21$, $F(1, 22) = 5.691$, $p = .02$.

Funcionalidad y Desempeño cognitivo

Con el objetivo de analizar si existe una relación entre la funcionalidad y el desempeño cognitivo se llevó a cabo la prueba de correlación de Spearman entre los datos

de funcionalidad obtenidos por MDS-UPDRS y los puntajes totales de la prueba Neuropsi breve. Observado en la gráfica 3.

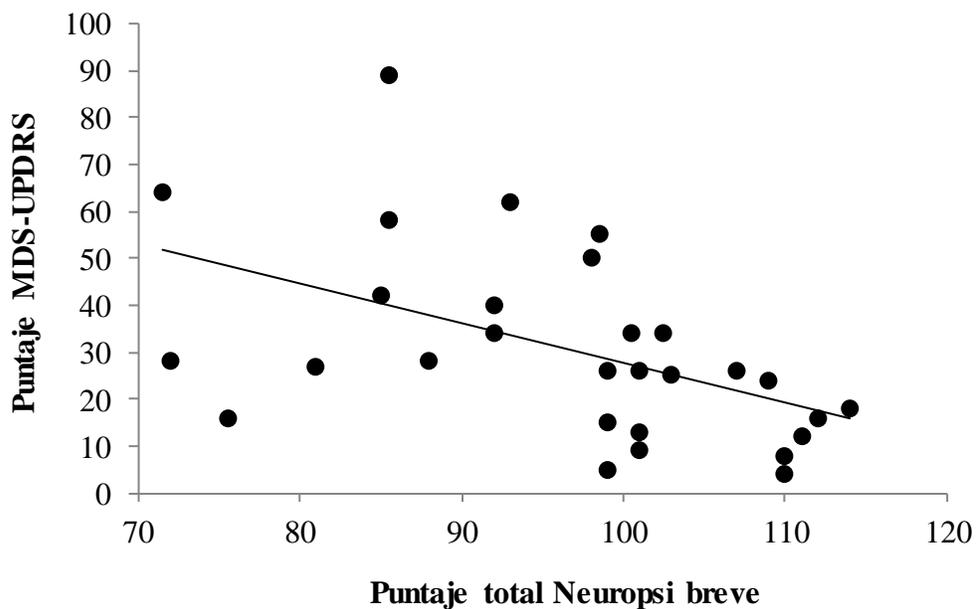


Figura 3. Se muestra correlación entra los puntajes en la MDS-UPDRS y los puntajes totales del Neuropsi breve.

El análisis realizado mostró una correlación negativa, moderada, estadísticamente significativa ($r_s = -0.630$, $p > .001$), lo cual indica que a mayores puntajes en la MDS-UPDRS menores puntajes en la prueba Neuropsi breve y viceversa.

Se analizó si existía una asociación entre la VCR y la funcionalidad por medio de la prueba de correlación de Spearman entre los datos de funcionalidad obtenidos por MDS-UPDRS y los datos de VCR, la cual se muestra en la figura 4.

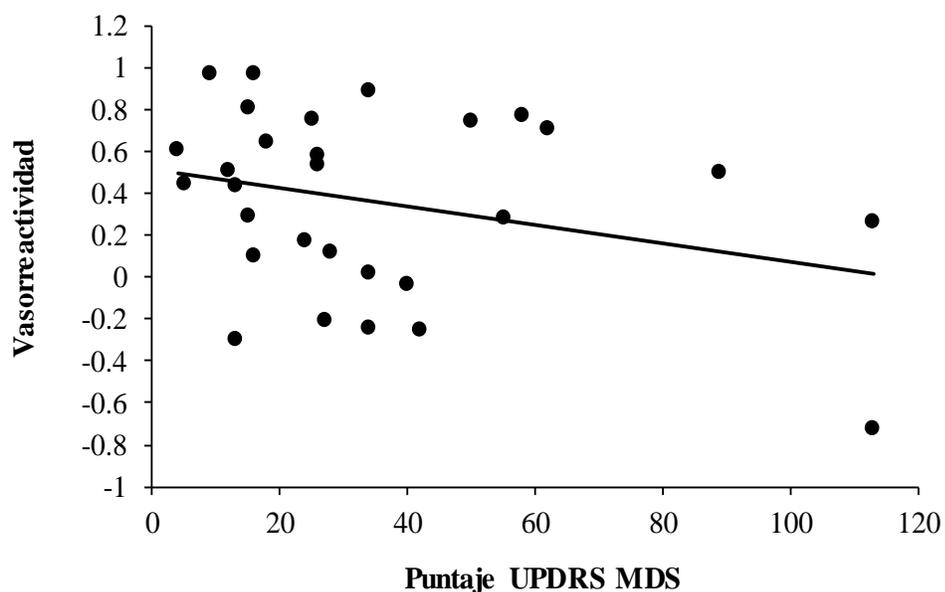


Figura 4. Muestra correlación entre vasorreactividad cerebral y puntajes de UPDRS MDS.

Se encontro una asociación baja, negativa no significativa ($r^2 = -.114$ $p = .570$), entre la VCR y los puntajes de UPDRS MDS.

Desempeño cognitivo en la prueba Neuropsi breve

Con el objetivo de evaluar las características cognitivas de ambos grupos, se analizaron las medias de los puntajes totales y por dominio obtenidos en la prueba Neuropsi breve, utilizando la prueba t de Student para analizar las diferencias entre los grupos, lo cual se muestra en la tabla 6.

Tabla 6. Diferencias entre el grupo sin DCL y DCL en los dominios de la prueba Neuropsi breve.

Dominio	Sin DCL		DCL		<i>t</i>	<i>p</i>
	M	DE	M	DE		
Orientación (6)	6	0	6	0	--	--
Atención/Concentración (27)	20.3	3.4	15	2.8	-4.0	.001**
Memoria Visual (24)	17.8	3	15.8	3.8	-1.5	.127
Memoria Verbal (24)	18	2.8	14.6	3.9	-2.5	.015*
Lenguaje Oral	47	5.8	39.8	8.3	-2.5	.015*
Lecto-escritura (5)	4.6	0.6	4	1.2	-1.5	.136
Funciones Ejecutivas conceptuales (10)	8.4	1.4	7.9	1.6	-0.9	.371
Funciones Ejecutivas Motoras (8)	7	1.4	5.7	1.6	-2.1	.043*

Nota: DCL= deterioro cognitivo leve. Los datos mostrados dentro de los paréntesis indican la puntuación máxima que se podía obtener en cada dominio, en las casillas en blanco no fue posible calcular *t* porque la DE de ambos grupos es 0.

* $p \leq 0.05$, ** $p \leq 0.001$.

De acuerdo a las medias obtenidas en cada dominio se puede observar una tendencia del grupo de DCL a obtener menores puntuaciones en relación al grupo sin alteraciones en todos los dominios, sin embargo, sólo se obtuvieron diferencias significativas en los dominios de atención, memoria verbal, lenguaje verbal y funciones ejecutivas motoras.

Conociendo los dominios más afectados, se realizó un análisis de las subpruebas, que componen dichos dominios, evaluando las diferencias entre las medias de los puntajes obtenidos por subprueba en los dos grupos, utilizando la prueba *t* de Student, los resultados obtenidos se muestran en la tabla 7.

Tabla 7. Diferencias entre el grupo sin DCL y DCL en las subpruebas de la prueba Neuropsi breve.

Subprueba	Sin DCL		DCL		t	p
	M	DE	M	DE		
Orientación						
Orientación Tiempo (3)	3	0	3	0		
Orientación Espacio (2)	2	0	2	0		
Orientación Persona (1)	1	0	1	0		
Atención/Concentración						
Dígitos en regresión (6)	3.8	0.9	3.2	0.7	-1.8	.079
Detección visual (16)	11.6	3	7.6	2.9	-3.5	.001**
20 – 3 (5)	4.7	0.4	4.6	0.6	-0.7	.438
Memoria Verbal						
Registro de palabras (6)	4.6	0.4	4.3	0.7	-1.6	.110
Evocación Espontánea (6)	3.6	1.6	2	2	-2.4	.023*
Evocación por claves (6)	3.9	1.1	3.1	1.5	-1.5	.130
Reconocimiento (6)	5.7	0.4	5.4	0.7	-1.4	.161
Memoria Visual						
Copia Figura (12)	9.4	1.4	10.5	1	-2.2	.033*
Evocación Figura (12)	6.5	2.5	7.3	2.5	-0.8	.380
Lenguaje Oral						
Denominación (8)	8	0	8	0		
Repetición (4)	4	0	4	0		
Comprensión (6)	5.2	0.9	4.8	0.8	-1.1	.279
Fluidez Semántica	18.7	2.9	15.8	5	-1.8	.079

Fluidez Fonológica	11	4.3	7.1	4	-2.4	.020*
Lecto-escritura						
Dictado (1)	1	0	1	0		
Copia (1)	1	0	1	0		
Lectura (3)	2.5	0.8	2.6	0.6	-0.3	.701
Funciones ejecutivas conceptuales						
Semejanzas (6)	4.5	1.2	4.8	1.1	-0.7	.451
Cálculo (3)	3	0	2.7	0.4	2.1	.044*
Secuenciación (1)	0.5	0.5	0.8	0.2	-1.9	.058
Funciones ejecutivas motoras						
Mano Derecha (2)	1.5	0.6	1.3	0.6	-0.6	.498
Mano Izquierda (2)	1.62	0.6	1.3	0.8	-0.8	.393
Movimientos Alternos (2)	2	0	1.3	0.6	-4.1	< .001**
Reacciones Opuestas (2)	1.8	0.5	1.6	0.4	-0.8	.416

Nota: DCL= deterioro cognitivo leve. Los datos mostrados dentro de los paréntesis indican el puntaje máximo que es posible obtener en cada subprueba, en las casillas en blanco no fue posible calcular t porque la DE de ambos grupos es 0.

* $p \leq 0.05$, ** $p \leq 0.001$.

Los datos observados en la Tabla 7 muestran que en el dominio de atención, se obtuvieron diferencias significativas en la subprueba de detección visual, ($t=-3.56$, $p=.001$) indicando que el grupo de DCL presenta mayor lentificación para procesar información comparado con el grupo sin DCL.

En relación a la memoria verbal, se observa una tendencia de los dos grupos a obtener menores puntuaciones en el componente de evocación espontánea, existiendo diferencias significativas entre los grupos en esta tarea ($t=-2.41$, $p=.023$).

En el lenguaje oral los procesos de denominación y repetición, no se observaron diferencias, sin embargo, en la fluidez del lenguaje se observó que el grupo de DCL obtuvo menores puntuaciones tanto en la fluidez semántica como fonológica, no obstante sólo la fluidez fonológica mostró diferencias estadísticamente significativas ($t=-2.47$, $p=.020$).

Finalmente, en el dominio de funciones ejecutivas motoras, la subprueba de movimientos alternos muestra diferencias significativas entre los 2 grupos ($t=-4.10$, $p < .001$), indicando que el grupo de DCL presenta dificultades para realizar movimientos secuenciales.

De acuerdo a los hallazgos, se analizaron los errores en todos los procesos de memoria, perseveraciones e intrusiones, los cuales se muestran en la tabla 8.

Tabla 8 Errores en los procesos de memoria.

Errores	Sin DCL		DCL		<i>t</i>	<i>p</i>
	M	DE	M	DE		
Intrusiones						
Totales	3.6	2	5	2.8	1.4	.157
Registro	0.3	0.4	0.5	0.8	0.9	.305
Evocación	0.6	0.8	1.5	1.4	2.4	.017*
Claves	2.5	1.4	2.6	1.7	0.2	.804

Perseveraciones						
Totales	0.5	0.5	0.5	0.8	-0.1	.884
Registro	0.2	0.5	0.3	0.6	-0.5	.560
Evocación	0	0	0	0		
Claves	0	0	0	0		
Reconocimiento	0	0	0	0		

Nota: DCL= deterioro cognitivo leve, en las casillas en blanco no fue posible calcular t porque la DE de ambos grupos es 0.

* $p \leq 0.05$, ** $p \leq 0.001$.

Se observa una tendencia general del grupo con DCL a presentar más errores, siendo las intrusiones en la evocación espontánea el único proceso que evidenció diferencias significativas ($t = 2.4, p = .017$).

Discusión

Como se mencionó anteriormente, en varios estudios se ha relacionado el nivel de VRC y el desempeño cognitivo en diferentes trastornos neurológicos para determinar si existe una correlación entre estas dos variables. En general en estos estudios se reportó una correlación entre el nivel de VRC y el desempeño cognitivo, es decir, se encontró que pacientes con una VRC disminuida muestran un desempeño menor en pruebas neuropsicológicas. Específicamente, la relación entre estas variables ha sido reportada en enfermedades como DA y DV, describiendo que la disminución en la VRC es un probable factor de riesgo para desarrollar deterioro cognitivo (Aliev et al, 2002; Claassena et al., 2011; Richiardi et al., 2015; Silvestrini et al., 2006; Viticchi et al., 2012).

En la literatura se ha reportado que en pacientes con EPi se presenta una disminución de la VRC a lo largo del desarrollo de la enfermedad, sin embargo, no existe evidencia suficiente que sustente si existe una relación entre la disminución en la VRC y el deterioro cognitivo. Mathieu (2013) describió que existe una relación del DCL y los valores de la VRC de los pacientes con EPi, siendo los sujetos con VRC disminuida los que obtuvieron menores puntuaciones en pruebas neuropsicológicas de tamizaje, no obstante sus resultados no evidenciaron datos significativos, por el pequeño tamaño de muestra.

Los resultados obtenidos en el presente estudio. Muestran un decremento en los puntajes de VRC, ya que el promedio de VRC de toda la muestra fue de 0.307, al igual que lo reportado por Hamdy (2013), lo cual indica la pobre adaptación a la vasodilatación que presentan los pacientes con EPi.

Los datos reportados muestran una correlación moderada positiva entre la VRC y el desempeño cognitivo. Lo que indica que los pacientes con diagnóstico de EPi con puntajes menores de VRC también presentarán una disminución en los puntajes obtenidos en pruebas

de tamizaje. Este resultado fue congruente como lo reportado por Claassena et al., (2011) y Silvestrini et al., (2006) quienes describieron que en pacientes con DA, esta relación pone a los pacientes con puntajes de VRC disminuida en una posición de riesgo comparados con pacientes con puntajes de VRC más cercana a los parámetros de normalidad (0.8 – 1.2).

Estos hallazgos sugieren que la disminución de VRC es un probable predictor o factor de riesgo para presentar deterioro cognitivo en pacientes con EPI. Este resultado es muy similar al reportado por Vicenzini et al. (2007) y Reuck et al. (1999), quienes describieron que alteraciones en la VRC pueden estar relacionadas con procesos patológicos como la degeneración en la microvasculatura cerebral, arteroesclerosis y angiopatía amiloidea, provocando mayor deterioro cognitivo.

En cuanto a la correlación entre la VRC y los dominios cognitivos, se encontraron correlaciones positivas en atención, memoria visual y verbal; y lenguaje oral, indicando probablemente que la VRC juega un papel importante en el decremento de las habilidades deterioradas en la EPI.

El análisis de la correlación entre los puntajes de funcionalidad obtenidos en la MDS-UPDRS y el Neuropsi mostró una correlación negativa entre estas dos variables, es decir, los pacientes que obtienen mayores puntajes en la MDS-UPDRS, tienen un desempeño menor en la prueba Neuropsi breve. Estos resultados muestran que los pacientes presentan un mayor deterioro cognitivo, con lo cual se puede inferir que estos pacientes están en un estadio más avanzado de la EPI ya que como menciona Braak et al. (2004) en su modelo de evolución de la EPI, en el estadio 3 y 4 se evidencian los síntomas motores los cuales interfieren de manera importante en la funcionalidad del paciente, seguidos del estadio 5 y 6 donde los pacientes presentan mayores alteraciones cognitivas, indicando que el deterioro motor y cognitivo de los pacientes se encuentra relacionado.

No se obtuvo una correlación entre los puntajes de funcionalidad obtenidos en la MDS-UPDRS y la VRC, indicando que esta última no impacta de forma significativa la funcionalidad de los pacientes, sugiriendo que el deterioro de VRC es independiente de la progresión de la enfermedad.

Se encontraron correlaciones moderadas positivas entre los dominios de atención, lenguaje oral, memoria visual y verbal; y la VRC, indicando que los pacientes con disminución en la VRC obtienen menores puntajes en tareas relacionadas a estos dominios, sugiriendo que la VRC es un factor que modula un mayor deterioro en estas habilidades en pacientes con EPI.

En los datos obtenidos en la Prueba Neuropsi breve se encontró una tendencia de los pacientes del grupo de DCL a presentar un desempeño más deficiente en comparación al grupo sin DCL, por otro lado dentro del grupo con DCL el tipo de deterioro más común fue el no amnésico de múltiples dominios, siendo los dominios más afectados atención, memoria verbal, lenguaje oral y funciones ejecutivas motoras, lo cual es congruente a lo reportado en la literatura (Litvan et al., 2013).

En el análisis del perfil cognitivo también se encontró que en ambos grupos se observan alteraciones en tareas de atención y concentración, sin embargo el grupo con DCL muestra mayores dificultades en la subprueba de detección visual, la cual está relacionada con la capacidad de procesar información de manera eficiente en un tiempo específico y atención selectiva habilidades que se encuentran deterioradas en pacientes con EPI por la bradiquinesia que presentan, además de involucrar el componente motor para la realización de la tarea (Dalrymple-Alford et al., 1994; Zgaljardic et al., 2003).

En relación a la memoria verbal, en ambos grupos muestran dificultades leves en su capacidad de registro, sin embargo, la evocación espontánea es el proceso que presenta

mayores alteraciones; no obstante, logran beneficiarse y mejorar su desempeño ante el reconocimiento, lo cual indica que las alteraciones más importantes se encuentran en su capacidad para acceder a la información almacenada y recuperarla, por fallas en planeación para adquirir información nueva, por disminución en la capacidad para generar estrategias que guíen su aprendizaje, por otro lado se ha encontrado que los pacientes con EPI necesitan de más número de ensayos para aprender una lista de palabras. Sin embargo; son capaces de aprender, lo cual indica que los problemas en memoria son de tipo ejecutivo, relacionando con el funcionamiento de la corteza prefrontal dorsolateral, la cual se encuentra deteriorada en pacientes con EPI por degeneración de las proyecciones de neuronas dopaminérgicas del núcleo caudado al área ventral tegmental, adicionalmente de decremento de acetilcolina en el núcleo basal de Meynert. (Taylor, Saint-Cyr & Langr., 1990; Weintraub., 2005).

En el dominio de memoria visual en la subprueba de copia de la figura semicompleja, se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos, indicando que los pacientes con DCL presentan mayores problemas para codificar la información visual por dificultades en la organización, síntesis, análisis y planeación de la información, habilidades relacionadas con el componente ejecutivo (Zgaljardic, Borod, Foldi, & Paul, 2003).

En el lenguaje oral, los procesos de denominación y repetición en ambos grupos se mantienen conservados, sin embargo en la tarea de comprensión el grupo de DCL mostro un puntaje menor, estando estas fallas relacionadas con problemas para atender a toda la información que se le proporciona.

Otro dominio que se encontró deteriorado fue la productividad del lenguaje medido por las tareas de fluidez semántica y fonológica, lo cual puede explicarse por fallas en la velocidad para procesar información. Estos resultados evidenciaron un mayor deterioro y diferencias significativas en el desempeño de la tarea de fluidez fonológica contrario a lo

reportado por la literatura que reporta mayor deterioro en la tarea de fluidez verbal semántica sin embargo, esto podría estar explicado por la metodología empleada en los estudios reportados, ya que los pacientes estudiados se encontraban en estadios más avanzados de la enfermedad, contrario a la muestra del estudio. (Henry & Crawford., 2004).

En las tareas de lectoescritura, el componente de copia y dictado se mantienen preservados en los dos grupos, no así la lectura, la cual evalúa comprensión, sin embargo, también implica un componente de memoria de trabajo, por lo que los pacientes tienden a presentar un desempeño menor por fallas para atender y manipular la información requerida de manera eficaz.

En el dominio de las funciones ejecutivas conceptuales y motoras, la única tarea que evidenció diferencias significativas entre los dos grupos fue la subprueba de movimientos alternos, donde el grupo con DCL obtuvo la menor puntuación, estos resultados pueden estar relacionados con fallas para planear, autocontrolar y automonitoreo de la ejecución de movimientos por interrupción de las conexiones que van de la corteza premotora a la corteza motora primaria.

Finalmente, en relación a los errores presentados en los procesos de memoria, se observó una tendencia de los dos grupos a presentar mayor número de intrusiones, sin embargo, en la evocación espontánea el grupo de DCL presentó mayor número de intrusiones, evidenciando fallas en el automonitoreo de su conducta.

En resumen, el funcionamiento cognitivo en general de los pacientes con EPI, suele ser de características disejecutivas, siendo este deterioro responsable de forma primaria de la corteza prefrontal, específicamente de la región dorsolateral, por la interrupción del circuito cortico-frontoestriatal, lo que conlleva a los pacientes con EPI a presentar alteraciones en

procesos específicos como atención, planeación, automonitoreo, memoria de trabajo, fluidez verbal y evocación espontánea, repercutiendo en la funcionalidad de los pacientes con EPI.

Conclusiones

Los resultados de la presente investigación permiten hacer las siguientes conclusiones.

1.- Los pacientes con Enfermedad de Parkinson muestran alteraciones en la autorregulación cerebral, presentando disminución en la vasorreactividad cerebral. Por lo tanto es de suma importancia que se identifiquen de manera temprana a los pacientes con vasorreactividad cerebral disminuida para intervenir de manera oportuna y prevenir o retrasar el deterioro cognitivo.

2.- En términos de la relación entre la vasorreactividad cerebral y el desempeño cognitivo, en el presente trabajo se encontró que existe una correlación significativa entre la vasorreactividad cerebral y el desempeño cognitivo. A partir de estos resultados se puede concluir que los pacientes con disminución en la vasorreactividad cerebral muestran mayores alteraciones cognitivas.

3.- Respecto del análisis del perfil cognitivo el grupo con deterioro cognitivo presentó mayor deterioro funcional en contraste con el grupo sin deterioro, de tal manera que la funcionalidad se encuentra relacionada con el desempeño cognitivo.

4.- El perfil cognitivo de pacientes con Enfermedad de Parkinson idiopático se centra en el funcionamiento ejecutivo, afectando habilidades como la atención, evocación de la memoria, productividad del lenguaje y funciones ejecutivas motoras.

Limitaciones y sugerencias

1.- Para poder hacer un análisis más detallado del deterioro cognitivo de los pacientes con Epi tomando como variable dependiente el nivel de VCR, se propone realizar un estudio longitudinal, en el cual se investigue la evolución del deterioro de los pacientes con Epi, que además de describir las alteraciones graduales a nivel cognitivo, también este análisis permitiría clarificar si la disminución en la vasorreactividad cerebral influye en el desarrollo de demencia como se ha observado en Enfermedad de Alzheimer.

2. En futuras investigaciones, se podría estudiar si existe relación entre factores de riesgo cardiovasculares como hipertensión arterial, eventos vasculares, diabetes, etc y la disminución de VRC.

2. En este estudio participaron más hombres que mujeres. A nivel mundial la prevalencia de Epi es mayor en hombres, sin embargo, en futuras investigaciones se sugiere un análisis de variables sociodemográficas como el género, para determinar si esta variable independiente modula el nivel de la vasorreactividad presentado por los pacientes y por ende el nivel de deterioro cognitivo en pacientes con Epi.

3. Se debe considerar que los participantes se encontraban en etapas tempranas de la enfermedad, por lo cual se sugiere realizar investigaciones en estadios más avanzados de la enfermedad.

4. De acuerdo a los datos obtenidos en la vasorreactividad cerebral, en próximas investigaciones, podrían usarse métodos con diseños más específicos para evaluar si existen diferencias en la vasorreactividad cerebral en diferentes zonas cerebrales.

Referencias

- Aarsland, D., Andersen, K., Larsen, J. P., & Lolk, A. (2003). Prevalence and Characteristics of Dementia in Parkinson Disease. *Archives Of Neurology*, *60*.
- Aarsland, D., Bronnick, K., Williams-Gray, C., Weintraub, D., Marder, K., Kulisevsky, J., Emre, M. (2010). Mild cognitive impairment in Parkinson disease: a multicenter pooled analysis. *Neurology*, *75*(12), 1062–9. doi:10.1212/WNL.0b013e3181f39d0e
- Aaslid, R., Newell, D. W., Stooss, R., Sorteberg, W., & Lindegaard, K. F. (1991). Assessment of cerebral autoregulation dynamics from simultaneous arterial and venous transcranial Doppler recordings in humans. *Stroke*, *22*(9), 1148–1154. doi:10.1161/01.STR.22.9.1148.
- Aliev, G., Smith, M., Seyidov, D., Neal, M., Lamb, B., Nunomura, A., ... Friedland, R. (2002). The role of oxidative stress in the pathophysiology of cerebrovascular lesions in Alzheimer's disease, *Brain Pathol.* *12*, 21–35.
- Carpì, S., Carotenuto, A., Colucci, L., Ziello, A. R., Manzo, V., Amenta, F., & Fasanaro, A. M. (2013). Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Current Neurobiology*, *4*, 53–65.
- Castro, E., Sportiello, M. T., & Cammisuli, D. M. (2014). Neuropsychological Features of Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease: A Critical Review of the Literature. *Journal of Aging and Gerontology*, *2*, 100–114.
- Cervantes-Arriaga, A. (2011). Diagnóstico premotor de la enfermedad de Parkinson. *Gaceta Médica de México*, *147*, 22–32.
- Cervantes-Arriaga, A., Estrada-Bellmann, I., & Otero-Cerdeira, E. (2013). Caracterización de la enfermedad de Parkinson en México: estudio ReMePARK. *Gaceta Médica de México*, *149*, 497–501.
- Chertkow, H., Massoud, F., Nasreddine, Z., Belleville, S., Yves, J., Bocti, C., ... Bergman, H. (2008). Diagnosis and treatment of dementia: 3. Mild cognitive impairment and cognitive impairment without dementia. *CMAJ*, *178*(10).
- Claassena, J., Diaz-Arrastiab, R., Martin-Cookb, K., Levinec, B., & Zhang, R. (2011). Altered Cerebral Hemodynamics in Early Alzheimer Disease: A Pilot Study Using Transcranial Doppler. *Alzheimer's Disease*, *17*(3), 621–629. doi:10.3233/JAD-2009-1079.
- Colman, K., Koerts, J., van Beilen, M., Leenders, K. L., Post, W. J., & Bastiaanse, R. (2009). The impact of executive functions on verb production in patients with Parkinson's disease. *Cortex*, *45*(8), 930–42. doi:10.1016/j.cortex.2008.12.010.

- Dahl, A., Lindegaard, K. F., Russell, D., Nyberg-Hansen, R., Rootwelt, K., Sorteberg, W., & Nornes, H. (1992). A comparison of transcranial Doppler and cerebral blood flow studies to assess cerebral vasoreactivity. *Stroke*, *23*(1), 15–19. doi:10.1161/01.STR.23.1.15.
- Dalrymple-Alford, J. C., Kalders, a S., Jones, R. D., & Watson, R. W. (1994). A central executive deficit in patients with Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *57*(3), 360–367. doi:10.1136/jnnp.57.3.360.
- Gibb, W. R., & Lees, A. J. (1991). Anatomy, pigmentation, ventral and dorsal subpopulations of the substantia nigra, and differential cell death in Parkinson's. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *54*, 388–396.
- Goetz, C. G. (2011). The History of Parkinson's Disease: Early Clinical Descriptions and Neurological Therapies. *Perspectives in Medicine*, *1*((1)), 1 –15.
- Gurevich, T., Gur, M. Y., Bornstein, N. M., Giladi, N., Korezyn, A. M., (2006). Cerebral vasomotor reactivity in Parkinson's disease, multiple system atrophy and pure autonomic failure. *Journal of Neurological Sciences*, *246*, 57- 60.
- Hamdy, M. M., Sadallah, H. M., & Elsalamawy, D. H. (2012). The Study of Vasoreactivity of the Cerebral Vessels in Patients with Parkinson Disease. *The Egyptian Journal of Neurology and Neurosurgery*, *4*(4), 353–358.
- Henry, J. D., & Crawford, J. R. (2004). Verbal fluency deficits in Parkinson's disease: a meta-analysis. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *10*(4), 608–22. doi:10.1017/S1355617704104141.
- Higginson, C. I., King, D. S., Levine, D., Wheelock, V. L., Khamphay, N. O., & Sigvardt, K. (2003). The relationship between executive function and verbal memory in Parkinson's disease. *Brain and Cognition*, *52*(3), 343–352. doi:10.1016/S0278-2626(03)00180-5.
- Hoehn MM, Yahr MD. (1967). Parkinsonism: onset, progression, and mortality. *Neurology*, *17*:427–42.
- Jiménez-Caballero, P., & Segura, T. (2006). Valores de normalidad de la reactividad vasomotora cerebral mediante el test de apnea voluntaria. *Neurología*, *43*(10), 598–602.
- Kehagia, A., Barker, R., & Robbins, T. (2010). Neuropsychological and clinical heterogeneity of cognitive impairment and dementia in patients with Parkinson's disease. *Lancet Neurology*, *9*(12), 1200–13. doi:10.1016/S1474-4422(10)70212-X

- Krainik, A., Maillet, A., Fleury, V., Sahin, M., Troprès, I., Lamalle, L., ... Krack, P. (2013). Levodopa does not change cerebral vasoreactivity in Parkinson's disease. *Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society*, 28(4), 469–75. doi:10.1002/mds.25267.
- Kudlicka, A., Clare, L., & Hindle, J. V. (2011). Executive functions in Parkinson's disease: systematic review and meta-analysis. *Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society*, 26(13), 2305–2315. doi:10.1002/mds.23868.
- Lang, A., & Lozano, A. (1998). Parkinson's Disease, First Part. *The New England Journal of Medicine*, 339(16), 1044–1053.
- Lang, A., & Lozano, A. (1998). Parkinson's Disease, Second Part. *The New England Journal of Medicine*, 399(16), 1130–1143.
- Larsen, F. S., Olsen, K. S., Hansen, B. a., Paulson, O. B., & Knudsen, G. M. (1994). Transcranial Doppler is valid for determination of the lower limit of cerebral blood flow autoregulation. *Stroke*, 25(10), 1985–1988. doi:10.1161/01.STR.25.10.1985.
- Lewis, S. J. G., Dove, A., Robbins, T. W., Barker, R. A., & Owen, A. M. (2003). Cognitive Impairments in Early Parkinson ' s Disease Are Accompanied by Reductions in Activity in Frontostriatal Neural Circuitry. *The Journal of Neuroscience*, 23(15), 6351–6356.
- Lezac M. (1995) Neuropsychologic Assessment, New York (3 rd. Ed.) Oxford University Press.
- Litvan, I., Goldman, J. G., Tröster, A. I., Schmand, B., Weintraub, D., Petersen, R. C., ... Murat, E. (2013). Diagnostic Criteria for Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease: Movement Disorder Society Task Force Guidelines. *Movement Disorders*, 27(3), 349–356. doi:10.1002/mds.24893.
- Marie, R. M., Barre, L., Dupuy, B., Viader, F., Defer, G., & Baron, J. C. (1999). Relationships between striatal dopamine denervation and frontal executive tests in Parkinson ' s disease. *Neuroscience Letters*, 260, 77–80.
- Markus, H. S. (2000). Transcranial Doppler ultrasound. *British Medical Bulletin*, 56(2), 378–388. doi:10.1258/0007142001903021.
- Mathieu, R. (2013). *Reactividad vascular cerebral en pacientes con enfermedad de Parkinson y deterioro cognitivo*. Tesis de Especialista en medicina (neurología), Universidad Nacional Autónoma de México.
- Pereira, J. B., Junqué, C., Martí, M.-J., Ramirez-Ruiz, B., Bargalló, N., & Tolosa, E. (2009). Neuroanatomical substrate of visuospatial and visuoperceptual impairment in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 24(8), 1193–9. doi:10.1002/mds.22560.

- Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine*, 256(3), 183–94. doi:10.1111/j.1365-2796.2004.01388.
- Purkayastha, S., & Sorond, F. (2014). Transcranial Doppler Ultrasound: Technique and Application. *Seminars in Neurology*, 32(4), 411–420. doi:10.1055/s-0032-1331812.
- Reuck J, Decoo D, Hasenbroekx MC, Lamont B, Santens P, Goethals P, et al. (1999). Acetazolamide vasoreactivity in vascular dementia: a positron emission tomographic study. *European Neurology*; 41:31–36.
- Richiardi, J., Monsch, A. U., Haas, T., Barkhof, F., Van de Ville, D., Radü, E. W., ... Haller, S. (2015). Altered cerebrovascular reactivity velocity in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 36(1), 33–41. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2014.07.020.
- Rodríguez-Violante, M., & Cervantes-arriaga, A. (2014). La escala unificada de la enfermedad de Parkinson modificada por la Sociedad de Trastornos del Movimiento (MDS-UPDRS): aplicación clínica e investigación. *Archivos de Neurociencias*, 19(3), 157–163.
- Savica, R., Grossardt, B., Bower, J., Ahlskog, E., & Rocca, W. (2013). Hormones and Behavior Risk factors for Parkinson ' s disease may differ in men and women : an exploratory study. *Hormones and Behavior*, 63(2), 308–314. doi:10.1016/j.yhbeh.2012.05.013.
- Secretaría de Salud (2010). Diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad de Parkinson inicial y avanzada en el tercer nivel de atención, México.
- Shulman, J., Jager, P., & Feany, M. (2011). Parkinson ' s Disease : Genetics and Pathogenesis. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 6, 193–224. doi:10.1146/annurev-pathol-011110-130242.
- Silvestrini, M., Pasqualetti, P., Baruffaldi, R., Bartolini, M., Handouk, Y., Matteis, M., ... Vernieri, F. (2006). Cerebrovascular reactivity and cognitive decline in patients with Alzheimer disease. *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation*, 37(4), 1010–5. doi:10.1161/01.STR.0000206439.62025.97.
- Sohlberg, M. M., and Mateer, C. M. (1989). Introduction to Cognitive Rehabilitation: Theory and Practice. Guilford, New York.
- Stam, C. J., Visser, S. L., Op de Coul, A. W., Sonnevieu, L. M. J., Schellens, R. L. L. A., Brunia, C. H. M., ... Gielen, G. (1993). Disturbed frontal regulation of attention in Parkinson ' s disease. *Brain*, 116, 1139–1158.

- Svenningsson, P., Westman, E., Ballard, C., & Aarsland, D. (2012). Cognitive impairment in patients with Parkinson's disease: diagnosis, biomarkers, and treatment. *The Lancet Neurology*, *11*(8), 697–707. doi:10.1016/S1474-4422(12)70152-7.
- Twelves, D., Perkins, K., & Counsell, C. (2003). Systematic Review of Incidence Studies of Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, *18*(1), 19–31.
- Van Beek, A., Claassen, J., Olde Rikkert, M., & Jansen, R. (2008). Cerebral autoregulation: an overview of current concepts and methodology with special focus on the elderly. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, *28*(6), 1071–1085. doi:10.1038/jcbfm.2008.13.
- Vicenzini E, Ricciardi MC, Altieri M, Puccinelli F, Bonaffini N, Di Piero V, Lenzi GL. (2007). Cerebrovascular reactivity in degenerative and vascular dementia: A transcranial Doppler study. *European Neurology*; *58*: 84–89.
- Viticchi, G., Falsetti, L., Vernieri, F., Altamura, C., Bartolini, M., Luzzi, S., ... Silvestrini, M. (2012). Vascular predictors of cognitive decline in patients with mild cognitive impairment. *Neurobiology of Aging*, *33*(6), 1127.e1–9. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2011.11.027.
- Weintraub, D., Moberg, P. J., Culbertson, W. C., Duda, J. E., Katz, I. R., & Stern, M. B. (2005). Dimensions of executive function in Parkinson's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *20*(2-3), 140–144. doi:10.1159/000087043.
- Wirdefeldt, K., Adami, H.-O., Cole, P., Trichopoulos, D., & Mandel, J. (2011). Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence. *European Journal of Epidemiology*, *1*, 1–58.
- Zamani, B., Mehrabani, M., Fereshtehnejad, S. M., Rohani, M. (2011). Evaluation of cerebral vasomotor reactivity in Parkinson's disease: Is there any association with orthostatic hypotension. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, *113*, 368 - 372.
- Zanette, E. M., Fieschi, C., Bozzao, L., Roberti, C., Toni, D., Argentino, C., & Lenzi, G. (1989). Comparison of Cerebral Angiography and Transcranial Doppler Sonography in Acute Stroke. *Stroke*, *20*(Dv), 899–904.
- Zavoreo, I., Aleksia-shibabi, A., & Demarin, V. (2006). Correlation of neurological symptoms and breath holding index values in patients with severe internal carotid stenosis. *Acta Clinica Croatica*, *45*, 315–318.
- Zgaljardic, D. J., Borod, J. C., Foldi, N. S., & Mattis, P. J. (2006). An Examination of Executive Dysfunction Associated with Frontostriatal Circuitry in Parkinson's Disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *28*(February 2004), 1127–1144. doi:10.1080/13803390500246910.

Zgaljardic, D. J., Borod, J. C., Foldi, N. S., & Paul, M. (2003). A Review of the Cognitive and Behavioral Sequelae of Parkinson's Disease: Relationship to Frontostriatal Circuitry. *Cognitive and Behavioral Neurology*, 16(4), 193 – 209.