



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE PSICOLOGÍA

**PROCESAMIENTO EMOCIONAL AUDITIVO EN
LA ENFERMEDAD DE PARKINSON**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE LICENCIADO EN
PSICOLOGÍA**

P R E S E N T A:

JUAN PABLO TRILLO GÓMEZ GALLARDO

**DIRECTORA: MTRA. MARÍA GUADALUPE GONZÁLEZ
OSORNIO**

REVISORA: DRA. FEGGY OSTROSKY SHEJET

**SINODALES: DRA. CECILIA SILVA GUTIÉRREZ
DR. JULIO ESPINOSA RODRÍGUEZ
DRA. MARIA ELENA ORTIZ SALINAS**



Ciudad Universitaria, México D.F. 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.

ÍNDICE

- **RESUMEN**
- **CAPÍTULO I: ENFERMEDAD DE PARKINSON**
- **CAPÍTULO II: PROCESAMIENTO EMOCIONAL**
- **CAPÍTULO III: PROCESAMIENTO EMOCIONAL EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON**
- **CAPÍTULO IV: MÉTODO**
- **CAPÍTULO V: RESULTADOS**
- **CAPÍTULO VI: DISCUSIÓN**
- **CONCLUSIÓN**
- **LIMITACIONES E IMPLICACIONES FUTURAS**
- **BIBLIOGRAFÍA**

RESUMEN

La enfermedad de Parkinson es una condición neurodegenerativa caracterizada por la pérdida prematura de células dopaminérgicas en la sustancia nigra, caracterizando los síntomas motores de esta entidad. Además de los síntomas característicos, existen una variedad de alteraciones que se presentan conforme la enfermedad evoluciona. Dentro de las investigaciones se ha reportado que un porcentaje de hasta el 50% de los pacientes presenta alteraciones en el procesamiento de la información emocional (Park & Stacy, 2009). Sin embargo los resultados son inconsistentes, dependiendo de la modalidad de los estímulos (visuales, auditivos, entre otros), sin embargo parece haber más consistencia en estímulos visuales utilizando caras e imágenes afectivas que al utilizar estímulos auditivos. Para el procesamiento emocional auditivo existen diferencias en los estímulos utilizados, debido a que comúnmente se estudia la prosodia, la cual está limitada por fronteras culturales y de idiomas. En el presente estudio se comparó el procesamiento emocional auditivo en 2 grupos: El primero consistió en pacientes con EP (n=12, H&Y=I-IV) con una media de edad de 60.6 años. El segundo grupo (n=12) fue pareado por edad, sexo y escolaridad con el grupo de pacientes con Enfermedad de Parkinson. Utilizando la prueba Montreal Affective Voices (MAV), la cual consiste en 90 ráfagas de expresiones vocales no verbales con contenido afectivo, se midió el procesamiento emocional utilizando las propiedades de activación (intensidad emocional de un estímulo) y valencia (cualidad positiva-negativa de un estímulo). Se clasificaron los sonidos en 3 grupos (positivos, neutros, negativos) y se utilizó una escala Likert (1 al 5) que iba de “muy activado” a “muy calmado” para la activación y de “muy agradable” a “muy desagradable” para la valencia. Se realizó un análisis de varianza (ANOVA) mixta, usando como variable intragrupo (positivas vs neutrales vs negativas) y como variable entregupo (pacientes vs controles) con una significancia $<.05$. Los resultados no mostraron diferencias significativas entre ambos grupos en ningún nivel de procesamiento (activación y valencia) comparando los estímulos

negativos, positivos y neutros. Se pudo observar una tendencia en cuanto a una mayor activación y menor valencia ante estímulos negativos en pacientes con EP comparados con el grupo control, lo cual concuerda con la literatura, sin embargo estos resultados no permiten confirmar estudios previos debido a que no fueron significativos. Para la dimensión de reconocimiento emocional auditivo, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos, observando desigualdad en los porcentajes de respuestas correctas en ambos grupos para asco (EP=58.3%, Control=75%), enojo (EP=41.7%, Control=50%), miedo (EP=0%, Control=16.7%), neutral (EP=66.7%, Control=91.7%), y tristeza (EP=83.3%, Control=100%). Gracias a estos resultados se puede observar que existe una tendencia hacia las alteraciones en el reconocimiento hacia estímulos negativos, sin ser significativa. Los resultados obtenidos en esta investigación resaltan la importancia del sistema dopaminérgico mesolímbico, es especial los ganglios basales y sus proyecciones hacia sistema límbico, encargados del procesamiento de emociones básicas, en especial las negativas.

CAPÍTULO I. ENFERMEDAD DE PARKINSON.

La enfermedad de Parkinson (EP) fue descrita por primera vez por James Parkinson en 1817, definiéndola como “movimientos trémulos involuntarios, con fuerza muscular disminuida en las partes en las que no están en acción e incluso aunque se les brinde apoyo [...] sin que se encuentren dañados los sentidos ni el intelecto” (Parkinson, 1817). Su descripción llevó al conocimiento del espectro patológico y clínico, que ha evolucionado desde entonces. En 1912, Friederich Lewy fue el primero en describir la aparición de cuerpos de Lewy en el transcurso de la EP (Lewy & Lewandowsky, 1912). Los cuerpos de Lewy son marcadores patológicos de la EP idiopática junto con la pérdida progresiva de dopamina. En los años 50's, Carlsson observó que el 80% de la dopamina en el cerebro está localizada en los ganglios basales (Carlsson, 1993). Gracias a esto, pudo formar el vínculo de la pérdida de dopamina y la EP, confirmándolo gracias a estudios bioquímicos post-mortem que mostraban niveles decrementados de dopamina en estructuras como el núcleo caudado, putamen, núcleo accumbens, sustancia nigra, y globo pálido de pacientes con EP (Hornykiewicz, 2006).

Actualmente se sabe que es una condición neurodegenerativa con un curso crónico y progresivo, caracterizada por la pérdida prematura de hasta el 80% de las células dopaminérgicas en la sustancia nigra en el momento del diagnóstico, llevando a la degeneración de proyecciones hacia otras regiones del cerebro, dando como resultado principalmente síntomas motores (Yarnall et al., 2012). Es necesario reducir en un 80-85% de la dopamina en el estriado y perder un 50-70% de las neuronas dopaminérgicas para que los síntomas clínicos aparezcan (Kalaitzakis, 2013).

EPIDEMIOLOGÍA:

La EP es la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente, después de la Enfermedad de Alzheimer (Yarnall et al., 2012). Según la Fundación para la EP (recuperado de http://www.pdf.org/pdf/pubs_es_informacion_parkinson_14.pdf) existen más de 10 millones de personas diagnosticadas con EP a nivel mundial y se espera que el mayor aumento en la incidencia de EP se dé en naciones como China e India, incrementando hasta en un 100% (Dorsey et al., 2007). El Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (INNN) en el año 2010 reportó que la EP en México se presentó en 50 de cada 100,000 habitantes, y se espera que esta cifra siga aumentando, de acuerdo con el aumento en la esperanza de vida (Secretaría de Salud, 2010). En general, la prevalencia de la EP en México es de 0.3%, misma que aumenta con la edad. El pico de incidencia ocurre entre los 60 y 70 años, aunque también se puede presentar antes de los 40 años en raras ocasiones, siendo llamado “Parkinson juvenil” (Wirdefeldt et al., 2011). La EP afecta más a los hombres que a las mujeres alrededor del mundo, un meta análisis de incidencia realizado por Wirdefeldt et al. (2011) muestra una tasa de 1.49 de hombres sobre mujeres.

En México la EP ha tomado una gran importancia, convirtiéndose en una problemática de salud pública, por lo cual en el año de 2006 la Secretaría de Salud publicó el documento Programa Específico de Enfermedad de Parkinson con la intención de que la EP forme parte del Programa Prioritario de Salud. Este documento indica que las enfermedades neurológicas, como la EP, forma parte de las quince principales causas de pérdida de años de vida saludable, ya que produce una discapacidad considerable y actualmente ha aumentado en prevalencia (Secretaría de Salud, 2006).

SINTOMATOLOGÍA:

Dentro la clínica de la EP existen cuatro síntomas fundamentales:

- Temblor: Se observa cuando el sujeto está en reposo, comúnmente empieza en alguna mano y lo padecen entre un 79% al 90% de los enfermos (Martin et al., 1973). El típico temblor parkinsoniano debe ser diferenciado de manera correcta de otros tipos de temblor no relacionados con el curso de la EP (Vailancourt et al., 2006):
 - o Temblor fisiológico: Leve oscilación de las extremidades, que va de 8 a 12 ciclos por segundo (cps). Causado por la adrenalina en sangre y al pulso cardíaco (Vailancourt et al., 2006).
 - o Temblor benigno familiar: Temblor de actitud, de evolución muy lenta. Se presenta en miembros de una misma familia.
 - o Temblor rúbrico: Tiene su origen en la destrucción del núcleo rojo (por infarto o degeneración). Temblor de 4 cps. que se acentúa con el movimiento (Fahn, 1972).
 - o Temblor cerebeloso: Debido a alteraciones del cerebelo por esclerosis múltiple, tumores, entre otras. Temblor de movimiento que se acentúa al final de la actividad (Cooper, 1960)
 - o Temblor ortostático: En tronco y piernas cuando el sujeto está de pie. Es una variante del temblor benigno familiar.
 - o Temblor parkinsoniano: Suele afectar las extremidades superiores (4-6 cps). Comienza habitualmente en las extremidades inferiores aunque se hace evidente cuando se extiende hacia las extremidades superiores. El temblor en reposo es característico de la EP y puede involucrar a los labios, mandíbula, barbilla, manos o piernas (Jankovic, 2008).
- Rigidez: Consiste en el aumento del tono de las extremidades. La frecuencia varía entre el 89 y 99% de los enfermos (Hoen & Yahr, 1967; Martin et al., 1973). Habitualmente afecta a todos los grupos musculares tanto flexores como extensores, pero suele ser más pronunciada en los

músculos flexores del tronco y de las extremidades. Puede ser a nivel proximal (p.e: cuello, hombros) o distal (p.e: muñecas, tobillos).

- Bradicinesia: Se define como la lentitud en la iniciación y ejecución del movimiento. Se encuentra entre el 77 y 98% de los pacientes (Hoen & Yahr, 1967; Selby, 1984). También se puede observar en otro tipo de trastornos, como la depresión (Jankovic, 2008). Otras manifestaciones de la bradicinesia incluyen la pérdida de movimientos espontáneos y gestos, pérdida de expresión facial (hipomimia) (Jankovic, 2008)
- Inestabilidad postural: Se debe a la pérdida de reflejos posturales y generalmente se manifiesta en las etapas tardías de EP (Jankovic, 2008). En muchos casos no está presente en las primeras etapas, sobre todo en pacientes jóvenes (Samii et al., 2004). La inestabilidad postural es la causa más común de caídas, por lo que se debe de ajustar el centro gravitacional del cuerpo al andar (fig. 1) (Temlett & Thompson, 2006; Bloem et al., 2001). La marcha del parkinsoniano suele verse en pasos cortos, rápidos, con el tronco inclinado hacia adelante y sin braceo. La hipertonía de los miembros inferiores dificulta el movimiento de los pacientes, haciendo que arrastren los pies, lo cual lleva a caídas frecuentes con gran dificultad para levantarse.

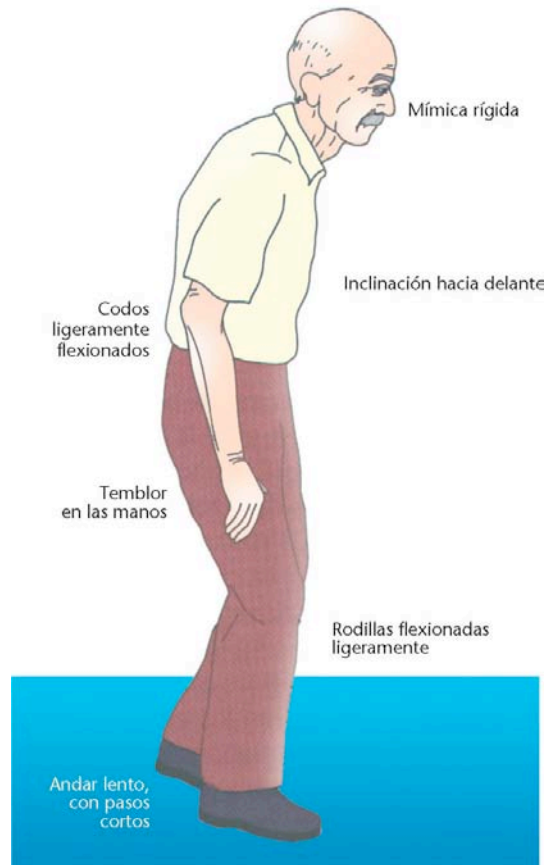


Figura 1. Principales síntomas en la EP. Se pueden observar las alteraciones posturales y en la marcha, además del temblor.

DIAGNÓSTICO:

El diagnóstico de la EP está basado en criterios clínicos, evaluados por un especialista en trastornos del movimiento, tomando en cuenta síntomas parkinsonianos, descritos en el apartado anterior, en ausencia de otros daños neurológicos e historia de drogas o infecciones (Wirdefeldt et al., 2011).

Los criterios utilizados para establecer el diagnóstico diferencial en la EP son (Baumann, 2012):

- Presencia de al menos dos de los signos cardinales:
 - o Temblor
 - o Rigidez

- Bradicinesia
- Alteración de los reflejos posturales
- La presencia de al menos dos de los siguientes datos apoyan al diagnóstico:
 - Respuesta marcada a la levodopa con mejoría funcional o discinesias
 - Asimetría de los signos
 - Comienzo asimétrico

Dentro de los criterios de exclusión para descartar un posible diagnóstico de EP están (Kalia & Lang, 2015):

- Historia de lesiones repetidas en la cabeza.
- Historia de encefalitis definitiva.
- Tratamiento neuroléptico al momento de los síntomas.
- Respuesta negativa ante grandes dosis de L-Dopa.

Existen métodos de neuroimagen que apoyan el diagnóstico de la EP, como son la Tomografía por Emisión de Positrones (PET) o la tomografía computarizada de emisión monofotónica (SPECT) en las cuales se administra de forma invasiva componentes radioactivos, logrando visualizar diferentes neurotransmisores que se encuentran en procesos neurodegenerativos en el cerebro. Estas técnicas han sido las más sensibles para la detección de la función dopaminérgica anormal (Weingarten et al., 2015).

Usando radio trazadores del transportador vesicular de monoamina tipo 2 (VMAT2), el transportador plasmalemmal dopaminérgico (DAT) o el ácido decarboxilasa amino L-aromático (L-AAAD) usando 6-[18F] fluorodopa (FDOPA) o 6-[18F] fluoro-m-tirosina (FMT) se puede observar la función dopaminérgica presináptica (fig. 2) (Weingarten et al., 2015).

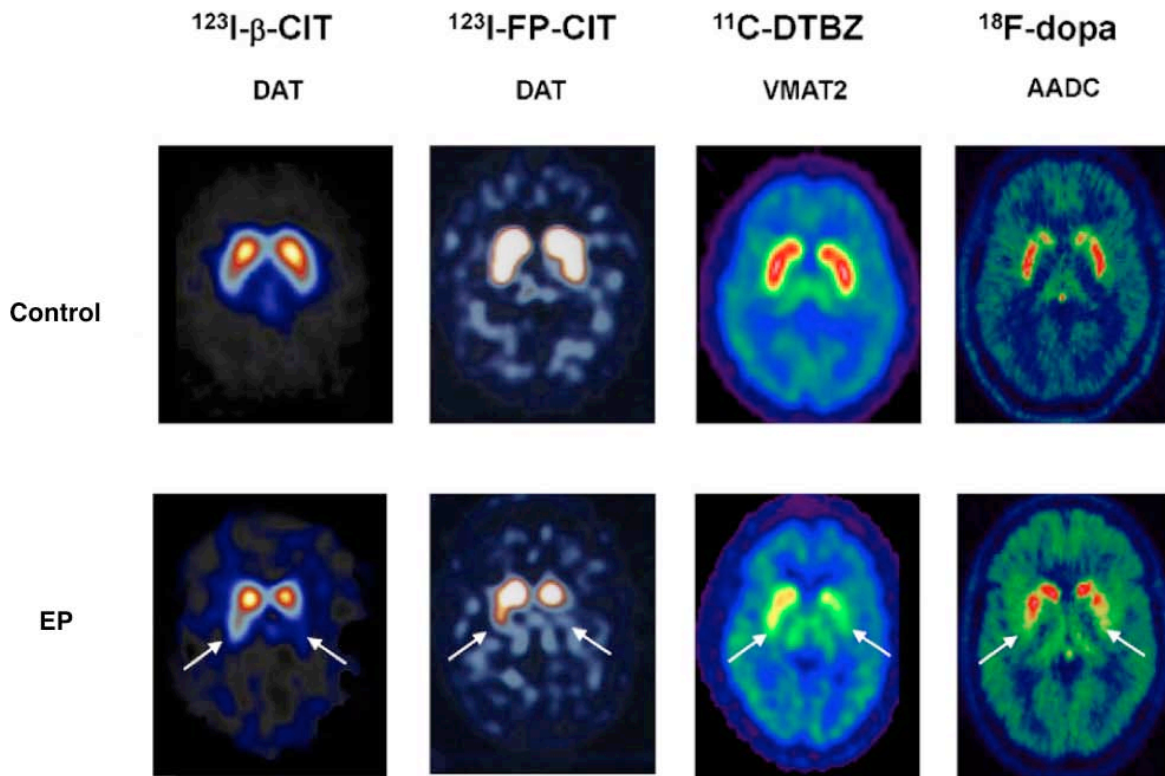


Figura 2. Imágenes de absorción en voluntarios sanos y EP en etapas tempranas utilizando SPECT beta-CIT estriatal (DAT: Transportadores dopaminérgicos presinápticos), SPECT FP-CIT (DAT), PET C-DTBZ (VMAT2) y PET FDOPA. Se puede ver que en las imágenes de las cuatro modalidades se muestra una función dopaminérgica reducida en la parte posterior del putamen de manera asimétrica. Tomado y adaptado de Brooks & Pavese (2012).

Ha sido demostrado que la unión FDOPA estriatal está significativamente reducida en pacientes con EP (fig. 3), y está inversamente correlacionada con incapacidad motora (Thobois et al., 2004). Usando imagenología estriatal de DAT, se puede diferenciar la EP de otras alteraciones como temblor esencial (ET) con una especificidad del 93-95% (Benamer et al. 2000). Algunas otras investigaciones han reportado que la FDOPA puede ser utilizado para monitorear las etapas de degeneración dopaminérgica en la EP, ya que se puede observar que la asimetría entre los hemisferios se vuelve menos prominente conforme avanza la enfermedad (Brooks & Pavese2012).

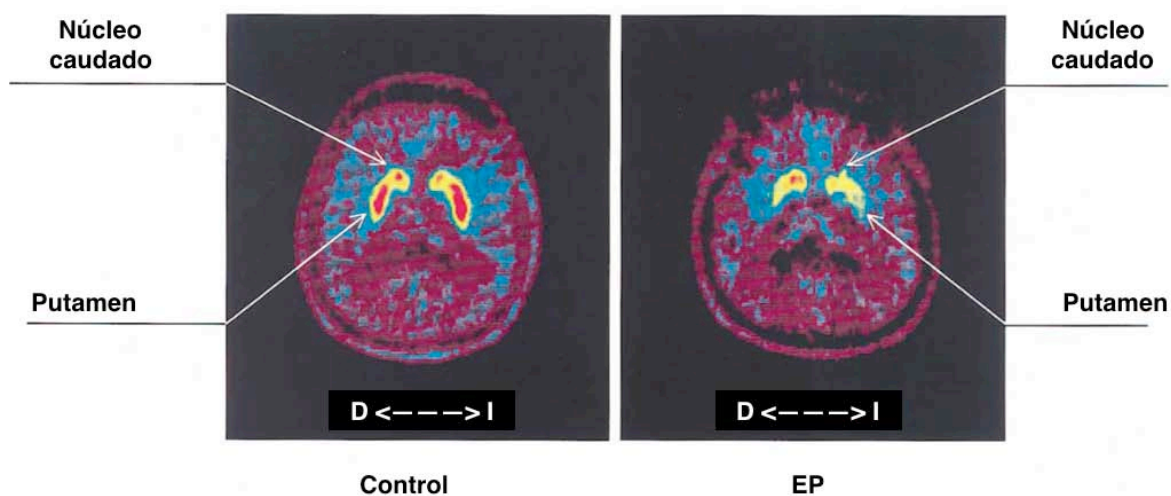


Figura 3. Imagen PET de la captura de FDOPA estriatal en un sujeto normal (control) y en un paciente con EP. Se puede observar que en la EP, la captura de FDOPA está significativamente decrementada en el putamen mientras que en el núcleo caudado está relativamente esparcida. Tomado y adaptado de Thobois et al. (2001).

Debido a que muchos de los síntomas no motores en la EP aparecen antes que los motores, se pueden realizar estudios de imagenología para una detección temprana de la EP, incluso antes de que se presenten los síntomas motores característicos, al diagnosticar pacientes con constipación, depresión, ansiedad, hiposmia o desórdenes en el sueño lento (RBD) (Stoessl, 2012).

La resonancia magnética funcional (RMf) fue desarrollada para estudiar las activaciones cerebrales asociadas con tareas específicas. Está basada en el nivel dependiente de oxigenación sanguínea (BOLD) del método de la resonancia magnética, el cual es sensible a cambios localizados en los niveles de oxigenación sanguínea en regiones cerebrales activas. La RMf es una aproximación no invasiva y no expone a sujetos a radiación. Gracias a esto, además de la buena resolución temporal y espacial, se han podido realizar diferentes investigaciones de EP utilizando esta técnica. Actualmente se ha reportado en estudios como el de Thobois et al. (2001) que al utilizar la RMf en reposo, se puede visualizar la fuerza de la conectividad en los ganglios basales, siendo menor en la EP. Se reportó que esta técnica, en la primera etapa del estudio, tuvo una sensibilidad del 100% y una

especificidad del 89.5%, ya que hubo algunos casos de falsos positivos. En una segunda etapa del estudio se tuvo una sensibilidad del 85%. Las técnicas de imagenología son útiles para el diagnóstico de la EP (tabla 1), como ejemplo está el PET o SPECT usando marcadores dopaminérgicos específicos, al igual que la RMf son confiables para detectar las alteraciones en la función dopaminérgica y la conectividad cerebral, sin embargo es necesario la evaluación por parte de un especialista en trastornos del movimiento para tener un diagnóstico certero.

| Técnica | Invasiva | Fundamentos | Estudios en EP |
|---------|----------|--|--|
| PET | Sí | Se administran componentes radioactivos, logrando visualizar la degeneración de neurotransmisores. | Sensibles para la detección de la función dopaminérgica anormal utilizando diferentes <u>radiotrazadores</u> . |
| SPECT | Sí | | |
| RMf | No | Activación cerebral en tareas específicas mediante la técnica BOLD | Conectividad en ganglios basales > EP |
| RM | No | Campo magnético y ondas de radio para obtener imágenes detalladas. | Con resonador de 7 T se pueden observar cambios en la morfología nigral |

Tabla 1. Principales técnicas de neuroimagen que apoyan el diagnóstico de la EP entre las cuales se dividen en invasivas o no invasivas.

FISIOPATOLOGÍA DE LA EP.

Como ya se ha descrito, la EP es caracterizada por la pérdida prematura del 80% de las células dopaminérgicas en la sustancia nigra. La pérdida dopaminérgica es la neuropatología principal en la EP y ocurre predominantemente en la vía nigroestriatal y en menor medida en la vía mesocortical (Jellinger, 2001). Utilizando radiotrazadores que se unen al transportador de dopamina estriatal se ha podido identificar que la pérdida dopaminérgica es más pronunciada en el putamen, especialmente en la porción posterior, relacionada con la parte motora (Bruck et al., 2011; Hilker et al., 2005; O'Brien et al., 2004), mientras que las manifestaciones cognitivas han sido atribuidas a la disfunción en el núcleo caudado (Carbon et al., 2004; Ito et al., 2002; Jokinen et al., 2009; O'Brien et al., 2004).

Dichas alteraciones en las vías dopaminérgicas producen diferentes alteraciones, ya que además de los síntomas característicos de la enfermedad (temblor, rigidez, bradicinesia), existen numerosos síntomas no motores, incluyendo problemas cognitivos, conductuales, autonómicos, sensoriales, entre otros, por lo que en el siguiente apartado se hace una breve revisión de las vías dopaminérgicas:

- **Vía nigroestriatal:** Proyecta desde la sustancia nigra pars compacta hacia los ganglios basales y participa en la función motora extrapiramidal. Esta vía contiene el 80% de la dopamina cerebral, en la EP ésta se degenera lo cual provoca una disminución en la dopamina en el estriado.
- **Vía mesocortical:** Proyecta desde el Área Tegmental Ventral (ATV) hacia la corteza prefrontal, interviniendo en los procesos mentales como la cognición (principalmente en la Corteza Prefrontal Dorsolateral (CPF DL)) y en las emociones y afectividad (Corteza Prefrontal Ventromedial (CPF VM)).
- **Vía mesolímbica:** Proyecta desde el ATV el hacia sistema límbico (núcleo accumbens) y participa en procesos como la motivación, las emociones y la recompensa.
- **Vía tuberoinfundibular:** Proyecta desde hipotálamo hacia zona infundibular, y se relaciona con la regulación hipotálamo-hipofisiaria.

Las principales estructuras involucradas en las vías dopaminérgicas son:

- Sustancia Nigra (SN): Forma parte de la vía nigroestriatal. Es una masa pigmentada de neuronas que se ubica entre los pedúnculos cerebrales y el tegmento (cubre a los pedúnculos cerebrales). En un adulto humano, la SN cuenta con 320,000 neuronas pigmentadas y 64,000 no pigmentadas (Cabello et al., 2002), en un adulto joven se encuentran 214,000 neuronas dopaminérgicas que proyectan al estriado y a otros núcleos de los ganglios basales (Chu et al., 2002; Francois et al., 2000). La SN se compone de dos zonas (Afifi & Bergman, 1999):
 - o Zona compacta dorsal: Contiene melanina como pigmento y su neurotransmisor es la dopamina.
 - o Zona reticulada ventral: Contiene compuestos férricos y se utiliza la acetilcolina o GABA como neurotransmisor.

La afectación de neuronas dopaminérgicas de la SN que proyectan hacia estructuras como el núcleo caudado e hipotálamo en la EP producen alteraciones en la regulación motora (fig. 4).

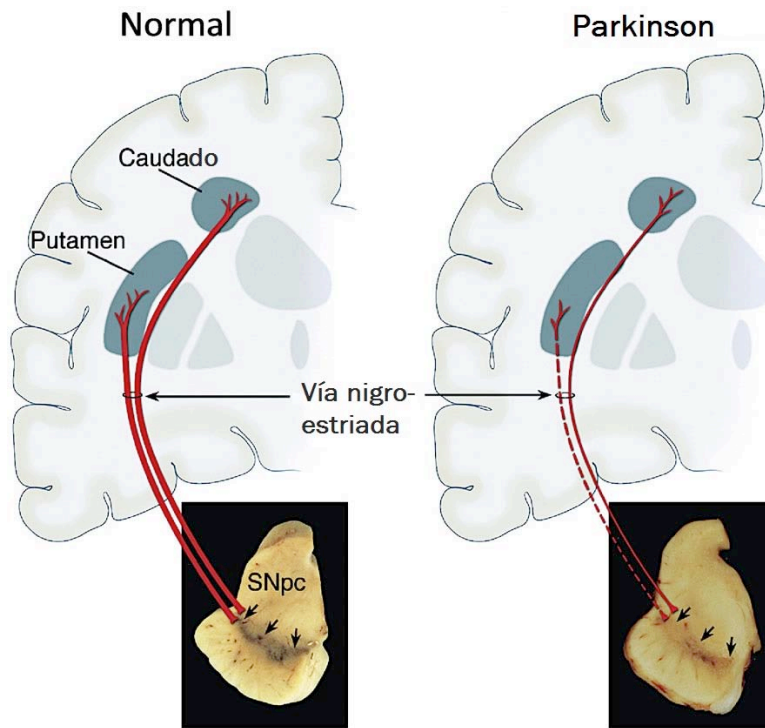


Figura 4. Visualización de la SN en sujeto normal (izquierda) y en paciente con EP (derecha). Se puede observar la disminución en la pigmentación relacionada con las dopaminérgicas.

- Ganglios Basales: Forman parte de la vía nigroestriada. Son un conjunto de núcleos que se encuentran en la región ventral del diencefalo, alrededor del tálamo e hipotálamo, formados por:
 - o Cuerpo estriado (caudado y putamen).
 - o Globo pálido externo (Gpe) e interno (GPi).
 - o Núcleo subtalámico (NST).
 - o Sustancia nigra compacta (SNc) y reticulada (SNr).

Los ganglios basales juegan un papel importante en la iniciación de movimientos voluntarios, comparación de comandos motores, además de funciones cognitivas y emocionales (Bartels & Yarnall, 2009). Existen dos núcleos eferentes de los ganglios basales, el Gpi y la Snr, que inhiben a sus núcleos efectores en el tálamo y tallo cerebral. Dicha inhibición es regulada por dos vías que van desde el cuerpo estriado hasta los núcleos eferentes (Kandel et al., 2001). La primera vía (directa) es excitatoria, proyectando

hacia el estriado y el NST, utilizando GABA para proyectar hacia los núcleos de eferencia. Este proceso lleva a la desinhibición del tálamo, lo cual aumenta la actividad tálamo-cortical y facilita el movimiento. La segunda vía (indirecta) aumenta la inhibición del tálamo (neuronas tálamo-corticales) e inhibe el movimiento (fig. 5).

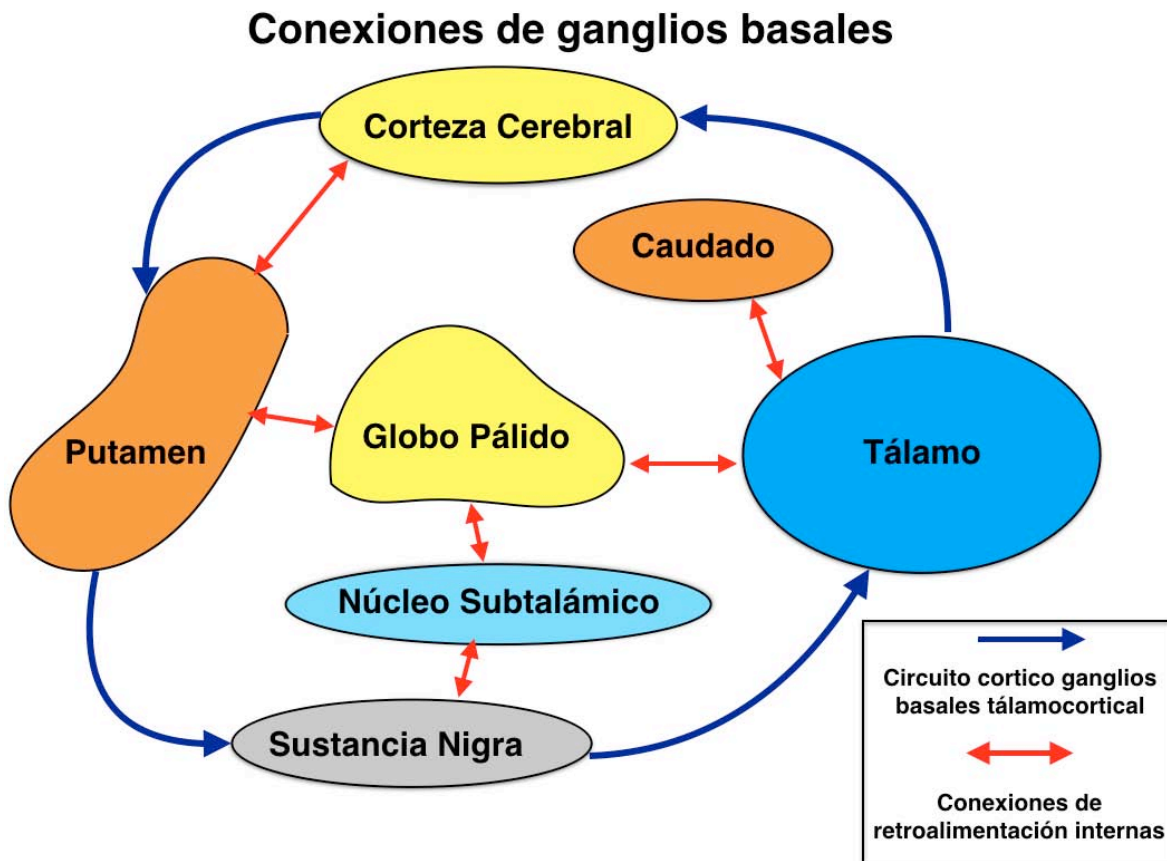


Figura 5. Conexiones de ganglios basales y sus conexiones. Las flechas azules representan el circuito cortico-ganglios basales-tálamo-cortical, las flechas rojas representan las conexiones de retroalimentación internas. Tomado y adaptado de Yarnall et al. (2012).

- Área Tegmental Ventral (ATV): Forma parte de la vía mesocortical y mesolímbica. Es un conjunto de neuronas situadas en el tronco cerebral, a nivel del mesencéfalo que se difunden en el cerebro gracias a la dopamina, interviniendo en procesos como motivación, recompensa y conductas adictivas, entre otras (fig. 6).

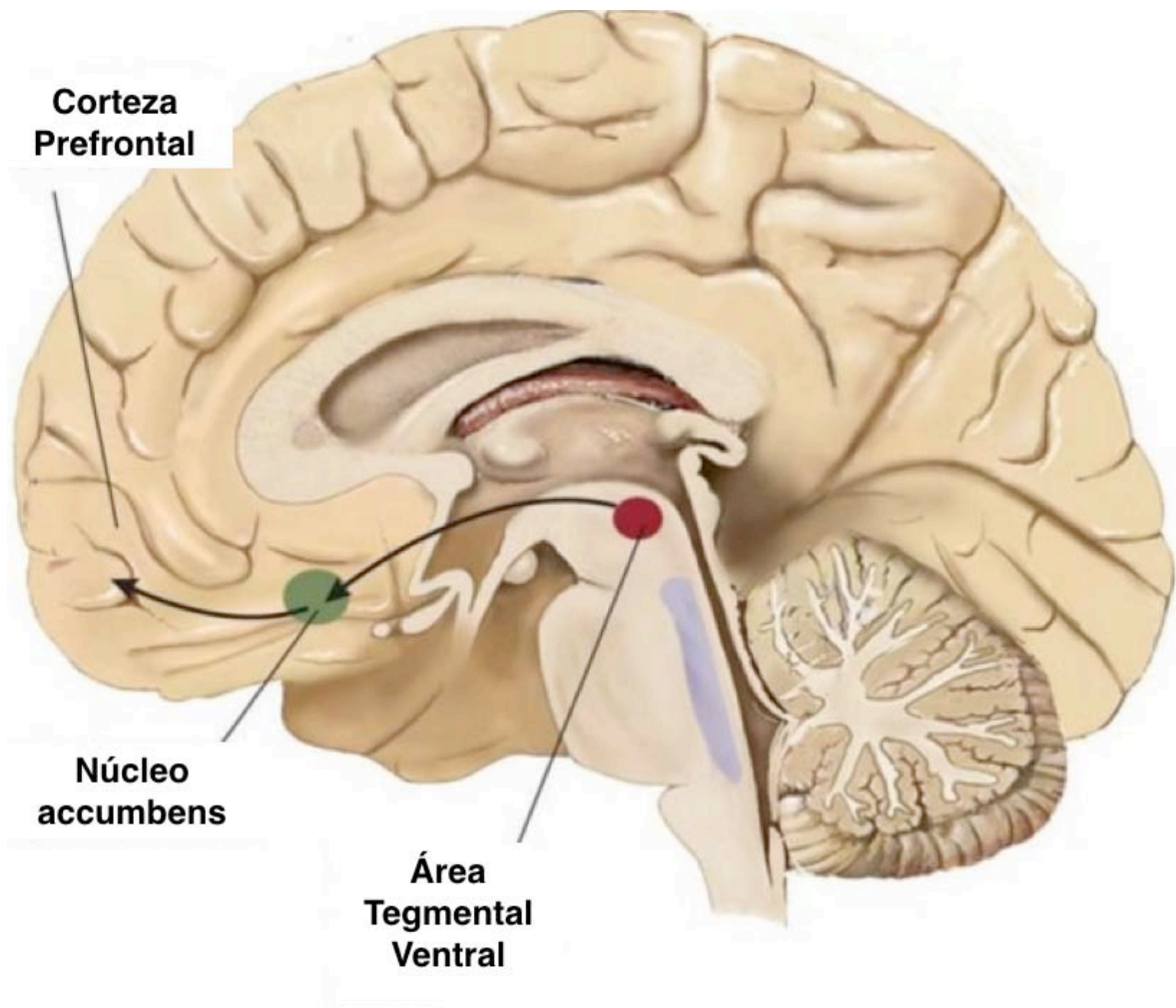


Figura 6. Localización del área tegmental ventral en el cerebro. Se señala el núcleo accumbens y corteza prefrontal. Tomado y adaptado de <http://www.saludypsicologia.com/posts/view/572/name:El-deseo-y-el-disfrute-Neurobiologia-del-deseo-y-el-placer>.

- Corteza prefrontal: Forma parte de la vía mesocortical. Es una corteza de asociación que recibe información de la mayoría de las estructuras del cerebro y se encarga del procesamiento de la misma. Implicada en procesos cognitivos como la memoria de trabajo, funciones ejecutivas, toma de decisiones, planificación y procesamiento de señales emocionales. Se divide en corteza prefrontal dorsolateral (CPF DL), medial (CPF M) y orbitofrontal (COF) (fig. 8). La CPF DL recibe información de todas las modalidades sensoriales y de las

áreas premotora y orbital, participando en procesos como planeación, memoria de trabajo, solución de problemas, flexibilidad, inhibición y organización temporal (fig 7). La CPFM se relaciona con procesos de inhibición, regulación de la atención, conducta y estados motivacionales. Por su parte, la COF está involucrada en procesos afectivos y motivacionales de las funciones ejecutivas.

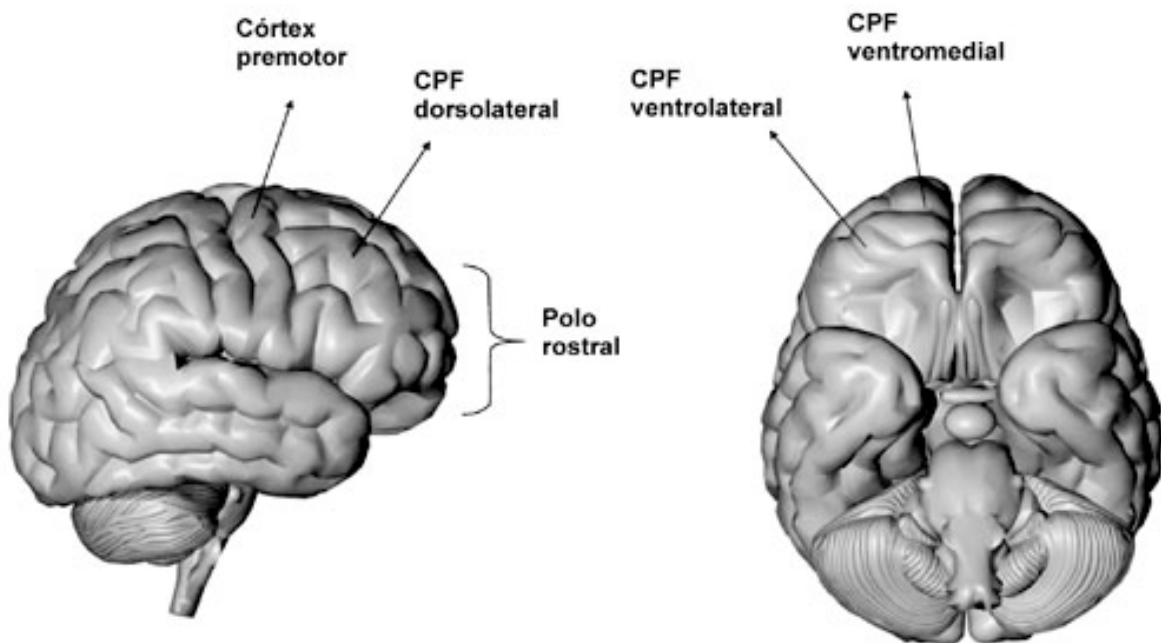


Figura 7. CPF. Se pueden observar las diferentes partes de la CPF (dorsolateral, ventrolateral, ventromedial). Tomado y adaptado de Stuss & Levine (2002).

- Hipotálamo (fig. 8): Forma parte de la vía tuberoinundibar, tiene conexiones con áreas proencefálicas y el mesencéfalo. Dentro de sus funciones destacan las funciones vegetativas y la regulación térmica, sexualidad, hambre y sed, además de estar involucrado en la expresión de las emociones. La zona infundibular se refiere al área donde una población de neuronas del núcleo arcuato y del hipotálamo mediobasal (región tuberal), que llegan hasta la región infundibular (porción más inferior del hipotálamo).

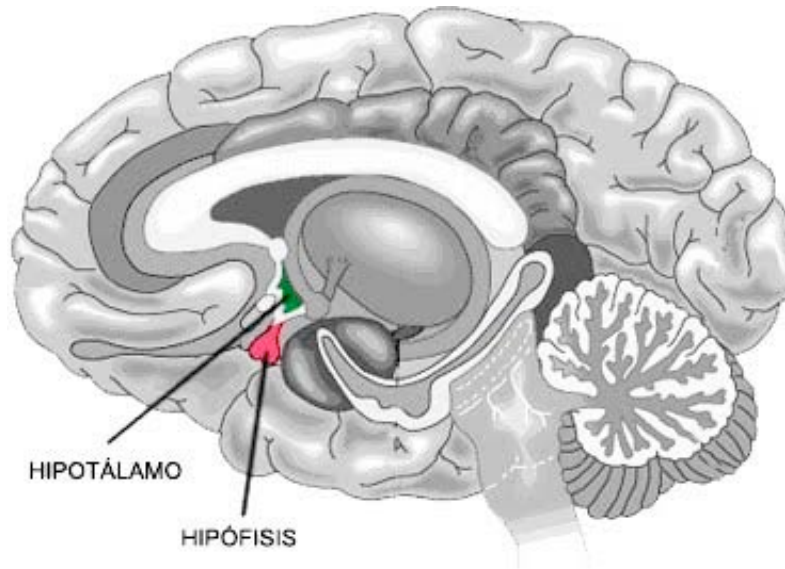


Figura 8. Localización del hipotálamo (verde) e hipófisis (rojo). Tomado de <http://biologiadiediego.blogspot.mx/2011/03/el-hipotalamo-la-glandula-del-apetito.html>

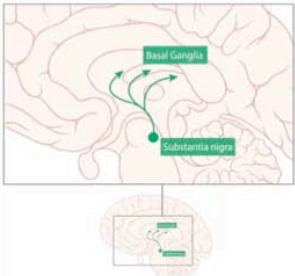
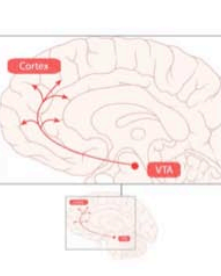

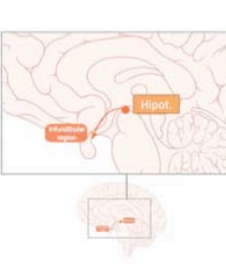
| | Vía nigroestriatal | Vía mesocortical | Vía mesolímbica | Vía tuberoinfundibular |
|------------------------------|---|--|--|---|
| Estructuras relacionadas | Sustancia nigra (pars compacta) Ganglios basales (Núcleo Caudado, Putamen) | Área Tegmental Ventral (ATV) Corteza prefrontal (CPF), porciones dorsolaterales (CPFDL) y ventromedial (CPFVM) Corteza Límbica | ATV Núcleo Accumbens (NA) | Hipotálamo Zona infundibular |
| Sistemas de neurotransmisión | Contiene el 80% de la dopamina cerebral | | | La dopamina inhibe tónicamente la liberación de prolactina |
| Procesos | Funciones motoras | Cognición y funciones ejecutivas (CPFDL) Emociones y afectividad (CPFVM) | Motivación Emociones Recompensa | Regulación hipotálamo-hipofisiaria. Secreción prolactina |
| Sintomatología | En EP, se degenera provocando hipofunción dopaminérgica en el estriado | Hipofunción produce síntomas psicóticos negativos. | Hiperfunción está relacionada con los síntomas positivos de la esquizofrenia | Hiperfunción produce galactorrea (secreciones mamarias) y amenorrea. |
| Esquema |  |  |  |  |

Tabla 2. Principales vías dopaminérgicas. Se pueden observar las principales estructuras, procesos y esquema de las vías.

Además de la deficiencia dopaminérgica en las diferentes vías dopaminérgicas (ver tabla 2), existen diferentes sistemas de neurotransmisión afectados como la norepinefrina, acetilcolina y serotonina. La norepinefrina es el principal mensajero químico del sistema nervioso simpático (encargado de funciones automáticas de como el pulso y presión arterial), y está relacionada con la dopamina. En la EP, las alteraciones de norepinefrina puede ayudar a explicar alteraciones no motoras como la fatiga y regulación de la presión arterial. Existe un equilibrio entre la dopamina y la acetilcolina, en la EP se rompe el equilibrio lo cual genera un exceso de acetilcolina en el cerebro, ocasionando algunos síntomas motores como la rigidez. Los sistemas dopaminérgicos reciben inervación de fibras serotoninérgicas (5-HT), provenientes del núcleo del rafe, con proyecciones a estructuras como la ATV, SN, NA y CPF. La 5-HT regula la actividad de los ganglios basales, en la EP se ha encontrado que existe una cantidad elevada de bombes de recaptación para la 5-HT, reduciendo sus niveles en el cerebro y llevando a síntomas no motores como la depresión.

Además de las afectaciones revisadas anteriormente, se ha demostrado la aparición de cuerpos de Lewy (fig. 9), definidos como intrusiones intracitoplásmáticas formadas por la proteína alfa-sinucleína, que juega un papel importante en las sinápsis cerebrales. En la EP, se forman cuerpos de Lewy intracelular en la sustancia nigra compacta.

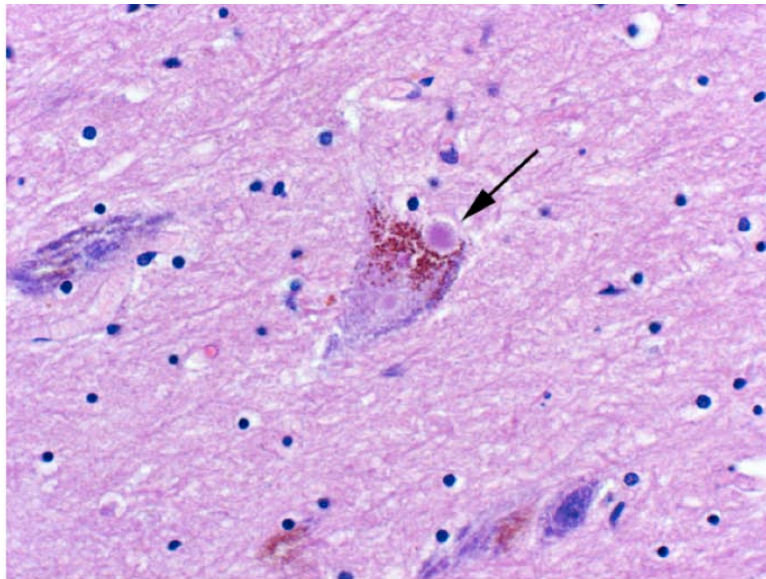


Figura 9. Visualización de cuerpos de Lewy en la EP. Tomado y adaptado de <http://sapirogen677s12.weebly.com/conclusions.html>.

Además de ayudar para evaluar la evolución de la EP, los cuerpos de Lewy han servido para modelos como el de Braak et al. (2010), ya que a partir del análisis de la inmunoreactividad de la sinucleína, postularon que en la EP se presentan cuerpos de Lewy inicialmente en el bulbo olfatorio y tronco cerebral, progresando hasta llegar a la sustancia nigra, ayudando a diferenciar a la EP en etapas asintomática (ausencia de síntomas característicos) y sintomática (presencia de síntomas motores característicos) lo cual explicaría cómo la hiposmia, constipación, depresión y trastornos en el sueño REM pueden preceder a los síntomas motores.

En el modelo de Braak et al. (2010) (fig. 10) se ha relacionado la aparición de cuerpos de Lewy en diversas estructuras con la evolución de la EP, dividiéndola en etapas de acuerdo a las diferencias de la patología sinucléica:

- **Etapa 1:** Involucra lesiones en el núcleo motor dorsal y/o zona reticular intermedia.
- **Etapa 2:** Involucra las lesiones de la etapa 1 y se incluyen cuerpos de Lewy en el núcleo de rafe caudal, núcleo reticular, y el complejo coeruleus-subcoeruleus.
- **Etapa 3:** Además de la patología de la etapa 2, se agregan cuerpos de Lewy en el cerebro medio, en especial en la pars compacta de la sustancia nigra.
- **Etapa 4:** Misma patología que la etapa anterior, además del desarrollo de cuerpos de Lewy en regiones prosencefálicas.
- **Etapa 5:** Se agregan cuerpos de Lewy en las áreas de asociación sensorial de alto orden de la corteza prefrontal.
- **Etapa 6:** Se agregan cuerpos de Lewy en las áreas de asociación premotoras y neocortex, y ocasionalmente existen cambios moderados en las áreas de asociación primaria.

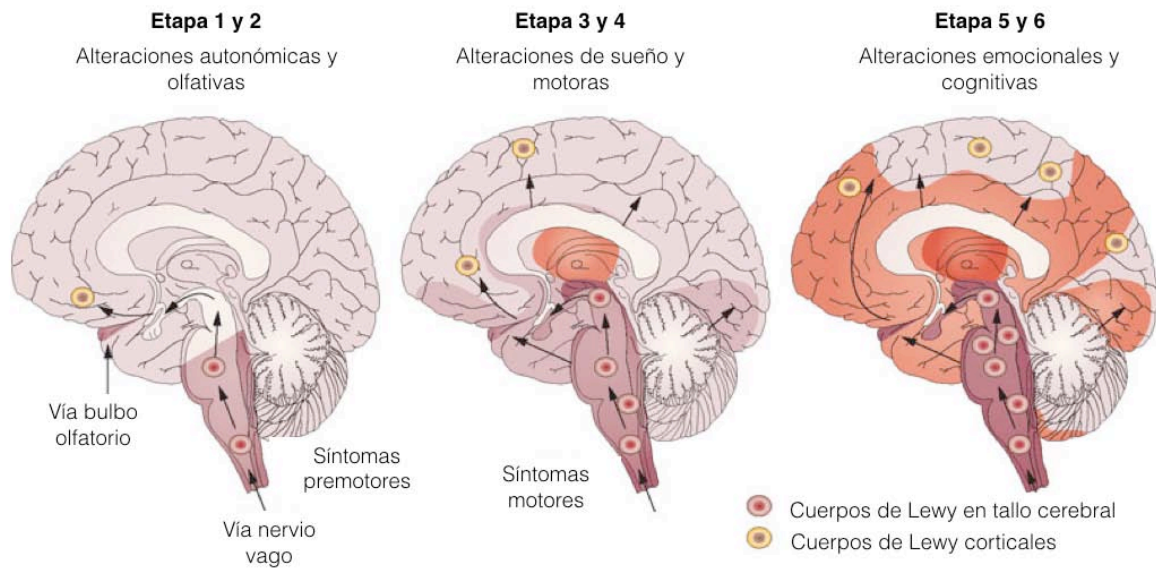


Figura 10. Etapas de Braak, se observa que conforme avanza la etapa, más estructuras se ven afectadas por la presencia de cuerpos de Lewy. El ensombrecimiento rojo muestra los patrones patológicos de la EP. Tomado y adaptado de Doty (2012).

Debido a las alteraciones mencionadas en circuitos dopaminérgicos, sistemas de neurotransmisión y la presencia de cuerpos de Lewy, el tratamiento de la EP se enfoca en la restauración de las funciones cerebrales afectadas (principalmente la dopaminérgica), para así tener una mejora principalmente en síntomas motores, que es la principal afectación en la calidad de vida de los pacientes, ya que su independencia para realizar tareas se limita. En que el próximo capítulo se realizará una revisión de los distintos tratamientos más utilizados para el control de la EP.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la EP se puede dividir en: Sintomático, neuroprotector (tabla 3) y de restablecimiento.

- Tratamiento sintomático: Su objetivo es mejorar la capacidad funcional en tareas motoras (Nutt & Wooten, 2005). Dentro de estos tratamientos se encuentran los farmacológicos y los quirúrgicos.
 - o Farmacológicos: La L-dopa es el tratamiento de primera elección en la EP. Es un precursor de dopamina que produce una mejoría inicial en alrededor del 80% de los pacientes en entre el 40% y 50% de las actividades motoras de la vida diaria (Rascol et al., 2000; Holloway et al., 2004). Los primeros meses/años de tratamiento con L-dopa la mayoría de pacientes presentan una mejoría de los síntomas motores, la cual se mantiene durante todo el día (fig. 11). Sin embargo, posteriormente, los pacientes pueden apreciar oscilaciones en el efecto del medicamento, conocidas como fluctuaciones motoras. La fluctuación motora más común es el *wearing-off* (desvanecimiento de la efectividad), que aparece aproximadamente a los 5 años del inicio del tratamiento con L-dopa, en el cual se da la reaparición de los síntomas antes del momento de la siguiente dosis del medicamento. Esta fluctuación es progresiva, por lo cual el lapso de tiempo durante el cual se experimenta una buena respuesta a la L-Dopa (periodo on), se acorta, y el tiempo durante el cual se produce una respuesta deficiente (periodo off) se alarga (Czernecki et al., 2002). Además de las fluctuaciones en los periodos on y off, se presentan discinesias, definidas como movimientos anormales e involuntarios, con una prevalencia de más de 80% después de 10 años de tratamiento dopaminérgico (Fabbrini et al., 2007). La respuesta a la levodopa es constante y se observa en un 94% a 100% de los pacientes (Hughes et al., 1993; Raiput et al., 1990). Una mala respuesta podría sugerir un parkinsonismo atípico.

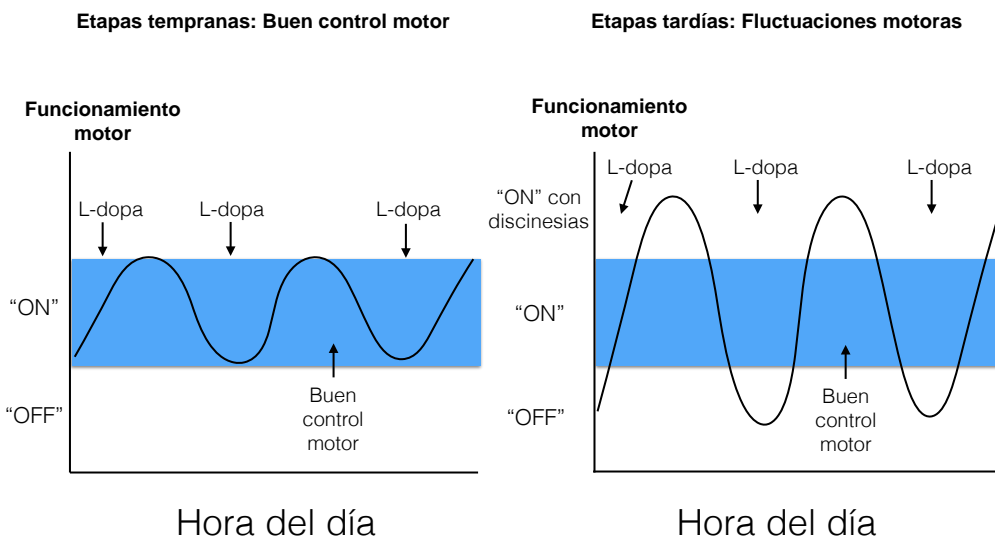


Figura 11. Funcionamiento motor en la EP utilizando tratamiento farmacológico L-dopa. Se observan fluctuaciones motoras para etapas tempranas (izquierda: Hay más periodos ON, por lo que hay un mejor control de los síntomas motores) y tardías (derecha: Aparecen los periodos ON con discinesias, y los periodos OFF se agudizan, por lo que no hay un control de síntomas motores). Tomado y adaptado de Kalia & Lang (2015).

Debido a los efectos secundarios de la L-dopa como las náuseas, vómito y alucinaciones, entre otros, además del *wearing off*, para los pacientes con más de 5 años de evolución el tratamiento sintomático quirúrgico.

- o El tratamiento quirúrgico consiste en la estimulación o la ablación de determinadas regiones a través de técnicas como la talatomía o palidotomía posteroventral, produciendo mejorías en síntomas como el temblor. En estas técnicas se realizan intervenciones bilaterales en núcleos subtalámicos, que mejoran los síntomas y permiten reducir las dosis de L-Dopa, siendo así, más eficaces que las intervenciones unilaterales (Hernando-Requejo et al., 2008).
- Tratamiento neuroprotector: Se refiere a los agonistas dopaminérgicos, son menos efectivos que la L-Dopa, pero hay un menor índice de discinesias y fluctuaciones motoras durante los primeros años de tratamiento (Rascol et al., 2000). Sin embargo, con el paso de los años es necesaria la L-Dopa para el control de los síntomas.

| | Tipo de droga | Ejemplos | Modo de acción | Beneficios | Desventajas | Efectos secundarios |
|----------------|--------------------------------------|---------------------------------------|---|---|--|--|
| Sintomático | Levodopa | Co-careldopa Co-beneldopa | Absorción por medio de neuronas dopaminérgicas restantes | <ul style="list-style-type: none"> Segura Tolerable para la mayoría de pacientes | <ul style="list-style-type: none"> Poca vida media Complicaciones motoras Discinesias | <ul style="list-style-type: none"> Náuseas Vómito Somnolencia Confusión Alucinaciones |
| Neuroprotector | Agonistas dopaminérgicos orales | Ropinirol Pergolide Pramipexole | Estimulación directa a receptores dopaminérgicos | <ul style="list-style-type: none"> Menos complicaciones motoras Buen tiempo de vida media | <ul style="list-style-type: none"> Puede causar valvulopatía cardíaca Poca tolerancia en pacientes | <ul style="list-style-type: none"> Náuseas Vómito Somnolencia Confusión Alucinaciones |
| | Agonistas dopaminérgicos subcutáneos | Apomorfina | Estimula receptores D1 y D2 | <ul style="list-style-type: none"> No requiere tabletas Útil en pacientes con discinesias | <ul style="list-style-type: none"> Alto costo (\$) Poca vida media | <ul style="list-style-type: none"> Reacciones en piel Mismos efectos secundarios que Levodopa |
| | Inhibidores COMT | Entacapone Tolcapone Stalevo | Inhibe cateol-metiltransferasa Incrementa vida media de L-dopa | <ul style="list-style-type: none"> Reduce el uso de L-dopa Reduce fluctuaciones motoras | <ul style="list-style-type: none"> Necesidad de muchas tabletas Puede causar problemas de riñón | <ul style="list-style-type: none"> Diarrea Discinesias Mismos efectos secundarios que L-dopa |
| | Amantadina | | Actúa en sistemas dopaminérgicos y colinérgicos | <ul style="list-style-type: none"> Efectos leves en síntomas parkinsonianos Ayuda a reducir discinesias | <ul style="list-style-type: none"> Efecto limitado en el manejo de la EP | <ul style="list-style-type: none"> Confusión Alucinaciones |

Tabla 3. Principales tratamientos farmacológicos en la EP, con sus beneficios, desventajas y efectos secundarios.

- Tratamiento de restablecimiento: En los últimos años se ha desarrollado el implante de células madre para el tratamiento de diferentes enfermedades neurodegenerativas, entre ellas la EP. Gracias a este tratamiento, las células madre se implantan en regiones de producción de dopamina, y se hipotetiza que se dé la regeneración y reemplazamiento de células dopaminérgicas, creciendo y creando conexiones funcionales, lo cual resulta en la reducción de la severidad de los síntomas. Al ser una opción en desarrollo para la EP con un futuro prometedor, es necesario realizar más estudios para ver los efectos que dicho implante tiene en diferentes etapas. Uno de los posibles problemas es el ataque del sistema inmunológico del paciente hacia las células implantadas, por lo cual recientemente se han utilizado células madre fetales para contrarrestar este efecto. Sin embargo, estos últimos tratamientos, siendo lo más reciente en

la investigación de una posible cura para la EP, presentan varias complicaciones como el costo y efectos secundarios, que aún no han sido definidos, por lo que actualmente sigue siendo una entidad sin cura y cuyos síntomas progresan hasta llegar a la discapacidad, por lo que en el siguiente apartado se describirá la evolución de la enfermedad.

EVOLUCIÓN

La evolución de la EP varía entre individuos, siendo crónica y progresiva, lo cual significa que los síntomas continúan y empeoran a lo largo del tiempo, llevando a una discapacidad severa e incluso muerte a los 20 años de evolución. Para poder medir el progreso de la EP, existen diferentes escalas que dividen a la evolución de la enfermedad en etapas. Dentro de las más utilizadas están los estadios Hoehn & Yahr (H&Y), la cual se divide en 5 etapas, calificando los síntomas en una escala del I al V. El progreso en las etapas H&Y ha demostrado que tiene una correlación con las alteraciones motoras, deterioro en la calidad de vida, y pérdida dopaminérgica en estudios de neuroimagen (Bhidayasiri & Tarsy, 2012).

- **Etapa I:** Implicaciones unilaterales únicamente, con impedimentos funcionales mínimos o nulos. En esta etapa el paciente presenta temblor, rigidez, bradicinesia, todo esto en un lado del cuerpo. Es común que exista una asimetría en la expresión facial. Esta etapa de la EP puede pasar inapercibida y equivaldría a la etapa 3 en el modelo de Braak, por lo cual existen cuerpos de Lewy en el núcleo de rafe caudal, núcleo reticular, complejo coeruleus-subcoeruleus y pars compacta de la SN.
- **Etapa II:** Implicaciones bilaterales o en línea media, sin alteraciones en el equilibrio. Los síntomas se presentan ahora en el lado opuesto del cuerpo, y otros aparecen en la línea media, llamados “síntomas axiales”, por ejemplo: la pérdida de expresión facial, alteraciones en el discurso, decremento en el parpadeo, alteraciones en el tono de voz. Pueden pasar años para pasar de la etapa I a la II.

- **Etapa III:** Alteraciones en el equilibrio, se pierde la capacidad de realizar movimientos rápidos y automáticos para protegerse ante caídas. En esta etapa el paciente sigue siendo completamente independiente en actividades de la vida diaria como vestirse, higiene, comer, etc. En lo que se refiere al modelo de Braak, esta etapa equivale a la etapa 4, en el cual se suman cuerpos de Lewy en regiones prosencefálicas, además del comienzo de su propagación en la CPF.
- **Etapa IV:** El paciente sigue siendo capaz de caminar y pararse sin ayuda pero su incapacidad es marcada. Gracias a esto, el paciente no puede ser independiente, ya que necesita ayuda para actividades de la vida diaria. En esta etapa se puede observar el comienzo de la formación de cuerpos de Lewy en áreas de asociación premotora y neocortex, además de su propagación en áreas de asociación sensorial de la CPF.
- **Etapa V:** Los pacientes pueden presentar la incapacidad de levantarse de algún lugar sin ayuda, tendencia a caerse al girar y congelamiento en los movimientos. Ante el grado de discapacidad en esta etapa, los pacientes están obligados a estar en una cama o silla de ruedas si no se cuenta con ayuda. En esta etapa existen cuerpos de Lewy en áreas de asociación premotoras y neocortex, y según el modelo de Braak equivale a la etapa 6.

Recientemente se realizó una modificación en las etapas, en las cuales se añaden 2 etapas, basándose en la diferenciación de los síntomas en las primeras etapas:

- **Etapa 0:** Ausencia de síntomas.
- **Etapa 1:** Síntomas unilaterales.
- **Etapa 1.5:** Síntomas unilaterales, además de implicaciones axiales.
- **Etapa 2:** Síntomas bilaterales, sin alteraciones en el equilibrio.
- **Etapa 2.5:** Síntomas bilaterales leves.
- **Etapa 3:** Síntomas leves a moderados de forma bilateral, inestabilidad postural leve, físicamente independiente.
- **Etapa 4:** Incapacidad severa, sin embargo, se puede caminar y levantarse sin ayuda.

- **Etapa 5:** Incapacidad para levantarse sin ayuda. Comúnmente los pacientes están obligados a permanecer en una cama o silla de ruedas.

Otra de las principales escalas utilizadas para la evaluación del desarrollo de la EP es la Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) (Fahn et al., 1987), la cual es más exhaustiva que la propuesta por Hoen & Yahr. La UPDRS es la medida de referencia para las agencias reguladoras norteamericanas y europeas, ya que se correlaciona adecuadamente con otros instrumentos, además de que es una herramienta que ayuda a dar un seguimiento a la EP, ya que se realiza en estado ON y OFF. Consta de 42 ítems con los que se obtiene una medida general correspondiendo al estado motor, cognitivo, y actividad de la vida diaria. En total la escala tiene 199 puntos. Un puntaje mayor representa una discapacidad significativa, mientras que puntajes bajos indican que no existe una discapacidad significativa. La UPDRS tiene cuatro secciones que se describen a continuación:

- **Sección I. Comportamiento y humor:** Se evalúa en una escala del 1 al 4 el rendimiento intelectual, el orden del pensamiento, depresión y motivación/iniciativa.
- **Sección II. Actividades de la vida diaria:** Se evalúan en una escala del 1 al 4 aspectos como el discurso, salivación, deglución, escritura, manejo de utensilios, capacidad para vestirse, higiene, movimientos como girar en la cama y ajustar sábanas, caídas, congelamiento al caminar, marcha, temblor, complicaciones sensoriales.
- **Sección III. Examinación motora:** Se evalúan en una escala del 1 al 4 aspectos como discurso, expresión facial, temblor en reposo, temblor en manos ante alguna acción o en reposo, rigidez, movimientos de manos, movimientos alternados de manos, agilidad en piernas, capacidad para levantarse de una silla, postura, marcha, estabilidad postural, bradicinesia.
- **Sección IV. Complicaciones de la terapia:** Se evalúan en una escala del 1 al 4 aspectos como discinesias (duración, dolor, presencia de discinesias en la mañana), fluctuaciones clínicas (periodos off predecibles, no predecibles) y otras complicaciones (sueño, ortostásis).

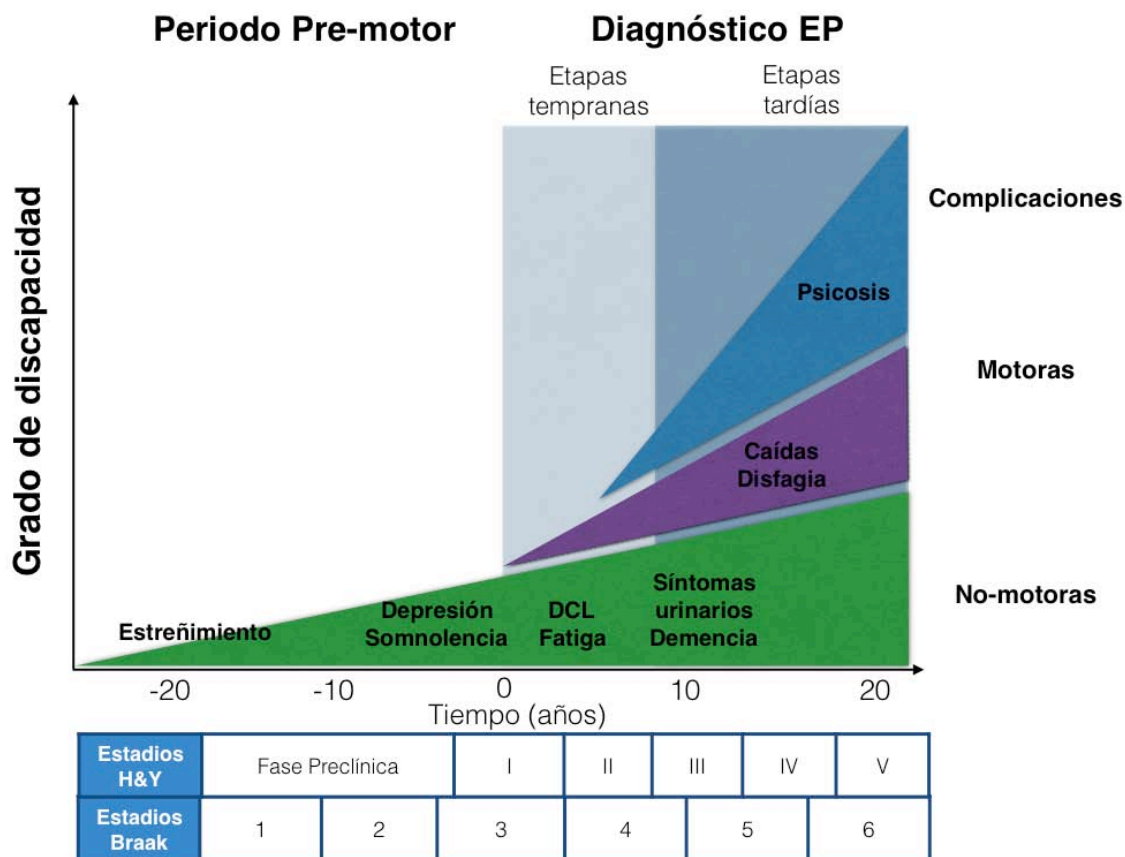


Figura 12. Evolución de la EP y principales complicaciones. En la parte inferior se pueden observar las diferentes etapas (H&Y y Braak). Tomado y adaptado de Kalia & Lang (2015).

Aunque en la EP se reconoce como una enfermedad de predominio motor, la evolución se ve acompañada de síntomas no motores, que se ha descrito que impactan en la calidad de vida del paciente (Barone et al., 2009), por lo que en el siguiente apartado se hace una breve revisión de los síntomas no motores.

TRASTORNOS NO MOTORES EN LA EP:

La EP se caracteriza por síntomas motores, sin embargo se ha reportado la existencia de sintomatología no motora entre las que se incluyen alteraciones en el sueño, disfunción gastrointestinal y fatiga. Síntomas como anormalidades sensoriales, cambios de humor, disfunción erectil, problemas urinarios, entre otros, tienden a correlacionarse con las fluctuaciones motoras y se presentan durante los periodos “off” (Pfeiffer, 2015). En la mayoría de los casos los pacientes tienen dificultades para reportar estas alteraciones debido a que no las asocian con la EP. Los síntomas no motores se pueden clasificar en:

- Psiquiátricos:
 - o Ansiedad: El rol de la ansiedad tiene un rol funcional que facilita el procesamiento sensorial y promueve la rápida activación de mecanismos de defensa (Robinson et al., 2012). La prevalencia de la ansiedad dentro de la EP en estudios como el de Kulisevsky et al. (2008) ha sido del 69%. Se ha reportado una asociación entre la disminución de transportadores dopaminérgicos en el estriado ventral izquierdo y síntomas de ansiedad y depresión (Remy et al., 2005).
 - o Depresión: La depresión es constituida por un conjunto de síntomas, entre las cuales predominan las de tipo afectivo como la tristeza, apatía, desesperanza, irritabilidad, entre otros. En la EP, la depresión incluye síntomas como la pérdida de interés por las relaciones sociales, familiares e interpersonales. En un estudio con 40 pacientes con EP, Cummings et al. (1998) encontraron que el 90% de los pacientes tenían síntomas depresivos, además de ansiedad y apatía. Los síntomas depresivos en la EP son diferentes a los que típicamente se experimentan, debido a que los pacientes con EP tienen menos culpa y auto reproche, pero más irritabilidad y tristeza (Burn, 2002). Dentro del cuadro depresivo y de aplanamiento

afectivo se encuentra la apatía, definida como una falta de motivación, en la cual hay un decremento en factores conductuales, cognitivos y emocionales dirigidos hacia una meta (Isella et al., 2002) con una prevalencia del 16.5% al 42% en EP (Aarsland et al., 1999) y puede ser coexistente con la depresión (Antonelli & Strafella, 2014). Investigaciones como la de Isella et al., (2002) sugieren que la causa de la apatía y la depresión en la EP se debe a las alteraciones en los circuitos frontosubcorticales límbicos, involucrando la corteza prefrontal, el giro cingulado anterior y ganglios basales.

- Autonómicos:

La disfunción autonómica es común en la EP y puede ocurrir en cualquiera de los estadios. La disfunción gastrointestinal se puede reflejar en disfagia, gastroparesis, entre otros, lo cual puede verse reflejado en la saciedad, apetito reducido y náuseas que los pacientes reportan (Pfeiffer, 2015). Entre el 25 y 50% de pacientes presenta síntomas urinarios (Winge, 2015), aunque existe una inconsistencia en la literatura acerca del porcentaje.

La disfunción sexual es común tanto en hombres como mujeres con EP, afectando su satisfacción sexual, poco deseo sexual. En hombres se tienen problemas de disfunción erectil y eyaculación precoz, entre otros (Bronner et al., 2014).

Las anormalidades en el olfato (hiposmia) es quizá la alteración en la sensación más reconocida, ya que ocurre en hasta el 90% de pacientes con EP, sin embargo, para el 70% pasa desapercibida (Doty et al., 1998). Otras alteraciones sensitivas son problemas en la visión, incluyendo sensibilidad reducida al contraste, alteraciones en la discriminación de los colores, síndrome de ojos secos, entre otros, además de patrones de dolor y parestesia (sensación de hormigueo), los cuales han sido reportados en hasta 75 de 100 pacientes en un estudio de Valkovic et al. (2015).

- Sueño:

Los problemas de sueño se reportan en la EP en hasta el 90% de los casos (Kurtis et al., 2013), siendo el insomnio (fragmentación del sueño) el más común, causado por la rigidez, bradicinesia y efectos del medicamento (Pfeiffer, 2015). Existen también desordenes en el sueño REM (Movimiento Ocular Rápido por sus siglas en inglés) en entre el 25 y 50% de los casos con EP (Pfeiffer, 2015).

- Cognitivos:

Dentro de las alteraciones cognitivas, los déficits neuropsicológicos son comunes en la EP, yendo desde disfunción ejecutiva leve en las etapas tempranas hasta deterioro cognitivo leve en etapas tardías, reportado en entre el 18% y 36%, al igual que las demencias (11-40%) (Folgie et al., 2004). Las funciones ejecutivas (FE) se definen como una serie de capacidades que permiten controlar, regular y planear la conducta y procesos cognitivos (Lezak, 1995), además del establecimiento de metas, inicio de operaciones mentales, autorregulación, selección precisa de comportamientos y la flexibilidad mental (Pineda et al., 1998).

Las principales características o alteraciones neuropsicológicas en la EP son:

- Habilidades visoespaciales: Se presenta dificultad en apreciar la posición relativa de los objetos en el espacio e integrarlos coherentemente. Este déficit se debe a la disminución en la capacidad de manejar la información no verbal, debido a la disfunción del circuito estriado-tálamo-cortical (Noé-Sebastian et al., 1999). Estudios como el de Chiara et al. (2013) y Locascio et al. (2003) han demostrado que en la EP, los hombres tienen un mejor desempeño en tareas visoespaciales, mientras que las mujeres son mejores en tareas visoespaciales.
- Velocidad de procesamiento de la información: Se presenta enlentecimiento en tiempo de reacción, el cual es variable dependiendo de la complejidad de la tarea, observándose más lentitud en tareas de tipo ejecutivo (Berry et al., 1999).

- Lenguaje: Involucra básicamente el componente motor del lenguaje en sus aspectos articulatorios (velocidad, prosodia y volumen). El habla se caracteriza por disartria hipocinética (voz débil, ronca, pérdida progresiva el volúmen), además de disprodia (monotonía de tono e intencidad con reducción de la acentuación y del énfasis) (Ostrosky-Solís, 2000).
- FE: Incluso en etapas tempranas de la EP se puede observar deficiencias en habilidades para formar conceptos y perseveraciones (Daum et al., 1995). La mayoría de los problemas se ven en tareas que dependen de planeación en un contexto específico (deficiencia en “flexibilidad mental”) (Bowen, 1976). La atención sostenida y también se ven afectados en la EP (Pagonabarraga & Kulisevsky, 2012). La memoria se ve afectada, en especial la memoria de trabajo, ya que hay un enlentecimiento en la manipulación de la información, y la declarativa, relacionado con la disminución de dopamina en el circuito fronto-basal y ganglios basales (Skell et al., 2001; Stebbins et al., 1999).
 - El síndrome disejecutivo, que incluye a las alteraciones en las funciones ejecutivas, se debe a una reducida estimulación dopaminérgica en el estriado, que impide un funcionamiento normal de los circuitos frontoestriatal (Poletti et al., 2011). Los estudios anatómicos y neuropatológicos sugieren que el patrón de las alteraciones ejecutivas en la EP puede ser explicado basándose en la progresión espacio temporal de la reducción dopaminérgica en el estriado, en relación con la distribución terminal de sus aferencias corticales (Owen, 2004).
 - Impulsividad: Se ha asociado con la EP, en específico con la terapia dopaminérgica (Pramipexola y Ropinirole), ocurriendo en el 13.6% de los pacientes (Weintraub et al., 2010). Las principales conductas que se describen son hipersexualidad, al igual que comportamientos compulsivos hacia las compras y comida, además de cleptomanía, entre otras (Bonfanti & Gatto, 2010).

- Apatía: Estudios sugieren que la presencia apatía (falta de emoción, motivación o entusiasmo) en la EP llega al 40% de pacientes en la EP (Den Brock et al., 2015).
- Demencia: Hasta el 80% de los pacientes con una evolución de la EP de 20 años desarrollan demencia (Hely et al., 2008), lo cual hace que la demencia sea la complicación más temida por los pacientes y familiares de éstos. En etapas tempranas de la EP, el 25% de pacientes presenta deterioro cognitivo leve, y las dificultades cognitivas progresan conforme la EP avanza (Stefanova et al., 2015).

Los pacientes con EP sin diagnóstico de demencia pueden manifestar alteraciones cognitivas de tipo desejecutivo con posibles alteraciones secundarias en el procesamiento mnemónico y visoespacial (Zgaljardic et al., 2003). Existen dificultades en llevar a cabo tareas simultáneas, planear y organizar actividades de la vida diaria, que pueden ser percibidos en etapas iniciales, y han sido asociadas con la disfunción ejecutiva (McKinlay et al., 2010).

- Procesamiento emocional:

Se ha reportado que cerca del 50% de los pacientes con EP tienen alteraciones en el procesamiento emocional en componentes como experiencia emocional y activación fisiológica incluso en etapas tempranas (Park & Stacy, 2009; Peron et al., 2012). Ya que es de interés de este trabajo el estudio del procesamiento emocional en pacientes con EP en el siguiente capítulo se hace una revisión de dichos hallazgos.

CAPÍTULO II. PROCESAMIENTO EMOCIONAL

El procesamiento emocional se refiere a la activación de estructuras cortico-subcorticales ante la presentación de emociones en diferentes modalidades sensoriales, separando el sistema motivacional de aproximación (asociado con emociones agradables o positivas), del sistema motivacional de evitación/aversivo (asociado con emociones desagradables o negativas).

Para estudiar el procesamiento emocional, es necesario primero definir qué son las emociones, consideradas como un fenómeno complejo que consisten en diversos componentes (cognitivo, fisiológico, motor/expresivo) y se sincronizan para producir una respuesta ante una situación o un estímulo que ha sido evaluada como relevante para el organismo, produciendo aproximación o evitación (Sander et al., 2005; Sherer, 2004). Se consideran emociones básicas la felicidad, el miedo, el enojo, la tristeza, el asco y la sorpresa.

Para el estudio del procesamiento emocional se pueden utilizar diferentes técnicas (ver tabla 4), fisiológicas o conductuales, las cuales tienen ventajas (p.e: buena resolución temporal y/o espacial) y desventajas (p.e: invasivas, mucho tiempo de aplicación, costosas):

| | Ventaja | Desventaja | Hallazgos |
|--------------|--|--|---|
| RMf | Buena visualización de estructuras específicas | Invasiva | Activación relativamente simétrica tanto para estímulos negativos como positivos. |
| EEG | Buena resolución temporal | Invasiva | Activación de áreas de la corteza temporal inferior durante procesamiento emocional de caras. |
| Conductuales | Fácil aplicación | Factores externos pueden influir en mediciones | Diferencia en las dimensiones de activación y valencia en diferentes enfermedades, incluyendo la EP |

Tabla 4. Técnicas para el estudio del procesamiento emocional, con sus principales ventajas, desventajas y hallazgos.

Mediante las técnicas RMf, el meta-análisis realizado por Phan et al. (2002) reportó que la corteza prefrontal medial (CPFM) fue activada en más del 50% de estudios, no siendo específica a la emoción o método de presentación de los estímulos, además de una activación relativamente simétrica tanto para estímulos positivos y negativos. Gracias a estudios de RMf se han podido conocer las estructuras que se activan para cada emoción (fig. 14).

- Miedo: Amígdala y ganglios basales (Vuilleumier et al., 2001).
- Tristeza: Amígdala derecha, giro temporal derecho, giro temporal medio, corteza cingulada anterior y polo temporal derecho (Blair et al., 1999).
- Enojo: Corteza cingulada anterior, polo temporal derecho, regiones orbitofrontales derechas (Baggio et al., 2012).

- Asco: Putamen derecho, corteza insular derecha, ganglios basales (Sprengelmeyer et al., 1998).
- Felicidad: Surco cingulado (Kesler-West et al., 2001; Giussani et al., 2010).

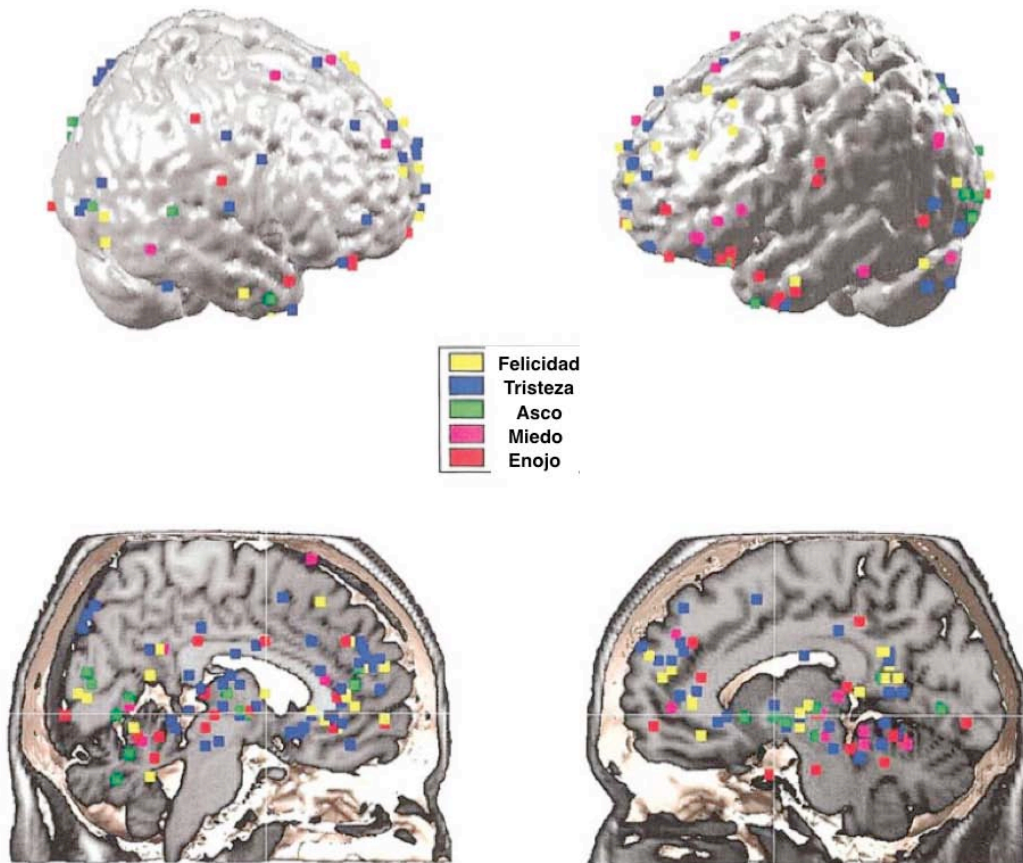


Figura 14. Esquema cerebral representando la activación cerebral específica para las emociones. Tomado y adaptado de Ventura et al. (2012).

Autores como Tsuchiya et al. (2007) han reportado que el reconocimiento de emociones utilizando EEG y un mecanismo de asociación llega a porcentajes de 80%, sin embargo debido a su alto costo y poca resolución temporal, actualmente se han utilizado técnicas como las conductuales

Las técnicas conductuales se refieren a la expresión de las emociones mediante instrumentos que midan las respuestas dimensiones continuas como valencia, que se refiere a la evaluación de la cualidad positiva-negativa, la activación, que se

refiere a la evaluación de la intensidad emocional de un estímulo (fig. 15), y el reconocimiento, que se refiere a la correcta identificación de una emoción a partir de un estímulo, utilizando programas computarizados o mediante técnicas de lápiz papel.

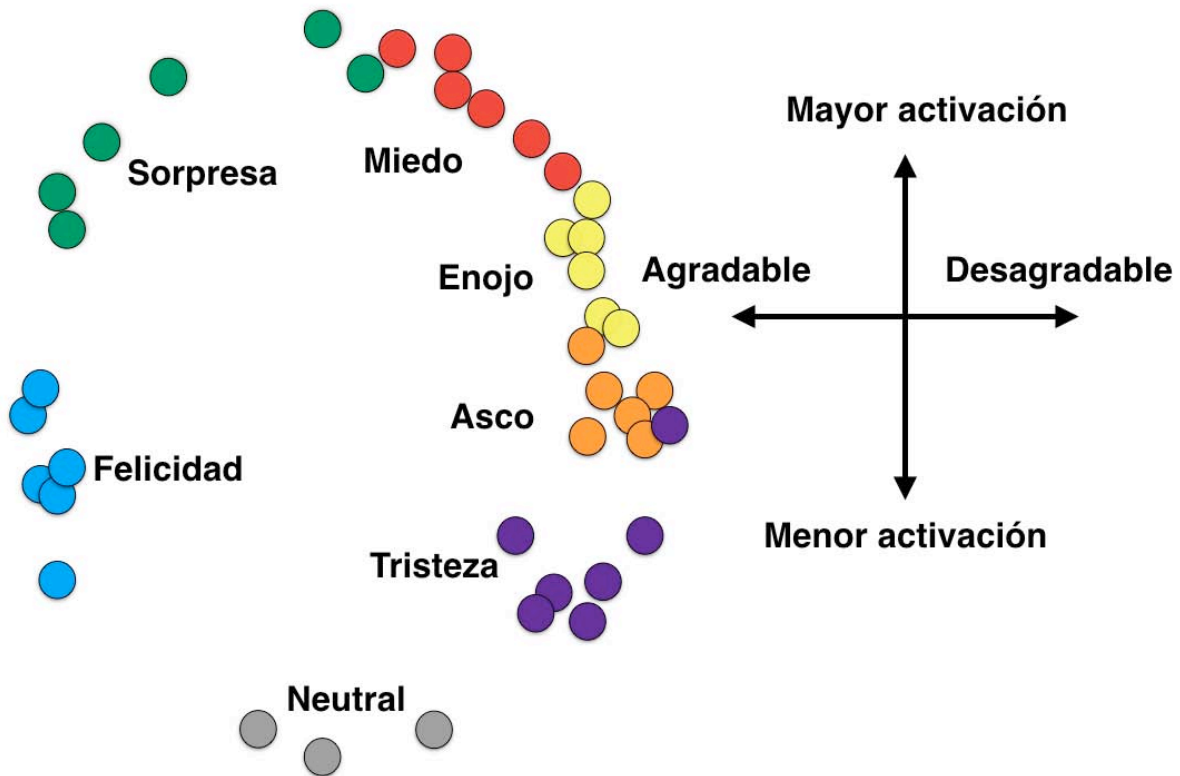


Figura 15. Representación de las principales emociones en las dimensiones de activación y valencia. Tomada y adaptada de Bruck et al. (2011).

Dentro los estímulos visuales, los más utilizados son el International Affective Picture System (IAPS) (Lang et al., 1999), el cual consiste en 702 estímulos emocionales para investigaciones experimentales de emoción y atención, utilizando fotografías a color estandarizadas, emocionalmente evocativas, e internacionalmente accesibles en un amplio rango de categorías semánticas (fig. 16). Este instrumento provee un acercamiento a la experiencia afectiva y el procesamiento emocional que generalmente son medidas en las dimensiones de activación y valencia.

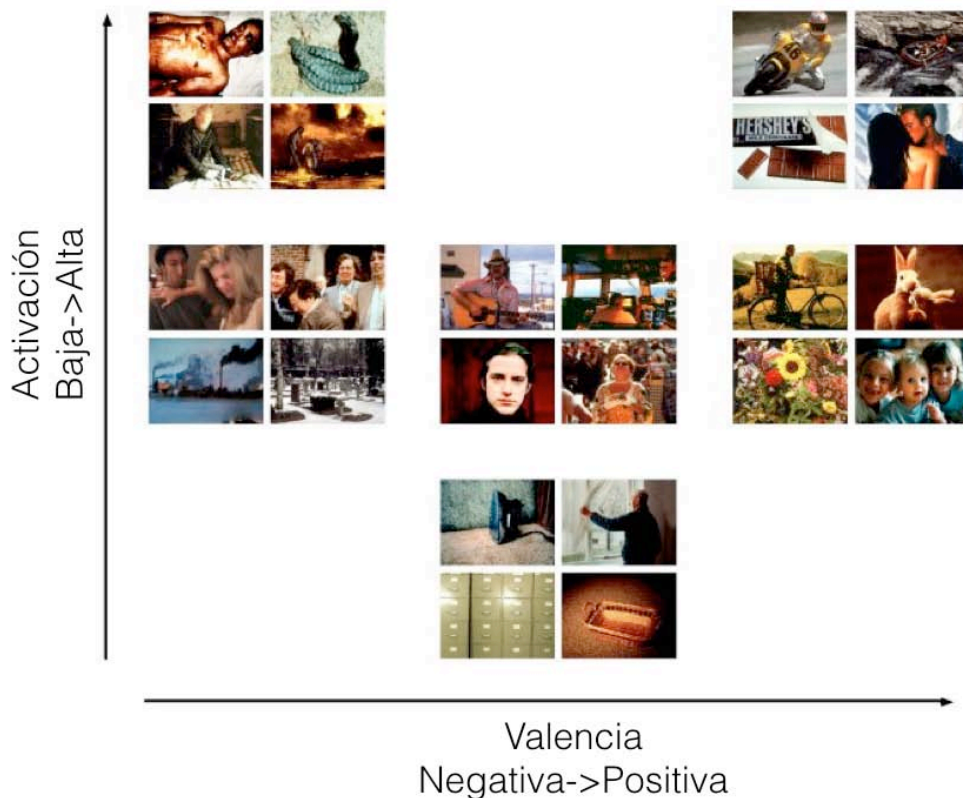


Figura 16. Ejemplo de imágenes utilizadas en el IAPS. En la parte superior izquierda se encuentran imágenes que tienen una valencia negativa y alta activación (p.e: mutilaciones), mientras que del lado superior derecho se encuentran imágenes positivas con alta activación (p.e: comida, escenas con contenido afectivo de amor). Tomado y adaptado de <http://mlmsoftwareindia.us/international-affective-picture-system-iaps-download.html>.

Otro instrumento utilizado comunmente para el estudio del procesamiento emocional visual es el Pictures of Facial Affect (POFA) (Ekman, 1993), el cual consiste en 110 fotografías de expresiones faciales (fig. 17) que han sido utilizados en estudios transculturales, y más recientemente en investigación neuropsicológica. Todas las imágenes son en blanco y negro, y reflejan diferentes intensidades y configuración facial. Para poder reconocer expresiones faciales es necesario un correcto análisis de las pistas faciales que caracterizan diferentes emociones. Por ejemplo, emociones como enojo, miedo y tristeza se identifican en la sección superior de la cara, mientras que la felicidad y el miedo se identifican en

la sección inferior, sugiriendo que el reconocimiento emocional facial depende de partes específicas de la cara (Calvo & Nummenmaa, 2011).



Figura 17. Ejemplo de imágenes presentadas en la prueba POFA (Ekman, 1993).

Para el estudio del procesamiento emocional auditivo se han utilizado diferentes estímulos que van desde extractos musicales (Baumgartner et al., 2006), vocalizaciones emocionales no lingüísticas, como la risa y gritos, forman parte de comportamientos innatos que sirven para comunicar estados emocionales (Barr et al., 2000) y pueden ser consideradas como el equivalente a expresiones faciales (Belin et al., 2004), y utilizando prosodia, que se refiere a los componentes melódicos y rítmicos del discurso que el escucha usa para entender la disposición emocional del hablante (Pell, 2006).

La prosodia se refiere a los componentes melódicos y rítmicos del discurso que el escucha usa para entender la disposición emocional del hablante (Pell, 2006). Se puede medir tanto la activación y valencia, así como el reconocimiento emocional prosódico, que se refiere a la habilidad para reconocer el contenido emocional a partir del tono de voz (Ventura et al., 2012). En el procesamiento de la prosodia emocional, el modelo de procesamiento emocional prosódico propuesto por Wildgruber et al. (2006, 2009) sugiere diferentes etapas: La primera es la extracción de la información acústica, asociada con la activación de las regiones auditivas primarias y secundarias principalmente. La segunda se refiere a la representación de las secuencias acústicas significativas, asociada a las porciones posteriores del surco temporal superior derecho. La tercera etapa es el juicio emocional, vinculado con la corteza inferior frontal bilateral (IFC). En esta red se deben añadir estructuras límbicas como la amígdala, tálamo, para que el procesamiento emocional sea exitoso. Dentro de esta red (fig. 18), las proyecciones de la región auditiva primaria (A1) la secundaria dentro de la región media de la corteza temporal superior (mid-STC) parece ser conducido por el

estímulo predominantemente (efecto bottom-up), mientras las proyecciones hacia la región posterior de la corteza temporal superior (STC) y a la IFC dependen de la atención hacia la evaluación emocional explícita (efecto top-down).

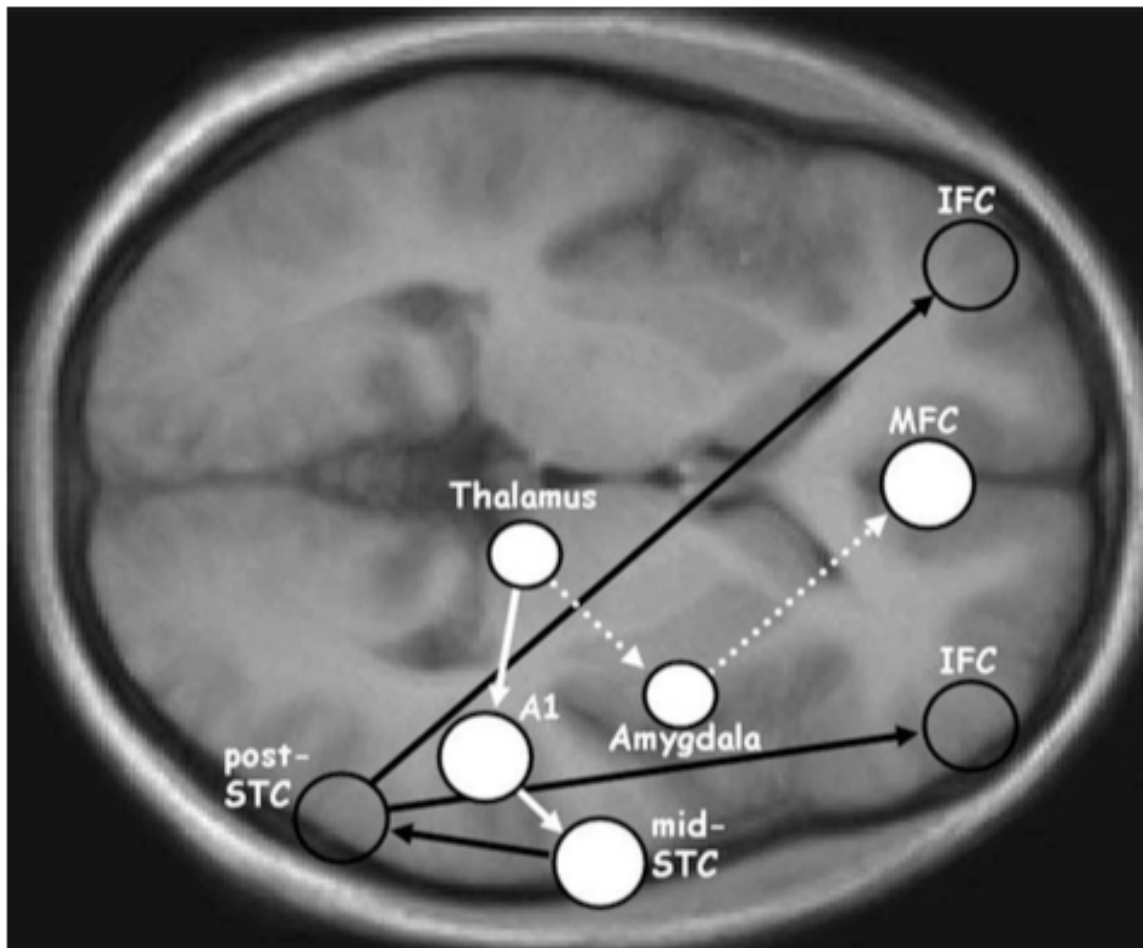


Figura 18. Modelo del procesamiento emocional prosódico. Los pasos durante la evaluación explícita: Modulación bottom-up (indicada por las flechas blancas). Modulación top-down (indicada por las flechas negras). El flujo de la información durante el procesamiento está indicado por líneas punteadas. A1= Corteza auditiva primaria, mid-STC= Sección media de la corteza temporal superior. Post-STC= Sección posterior de la STC, IFC= Corteza inferior frontal, MFC= Corteza frontal medial. Tomado y recuperado de Wildgruber et al. (2006).

El procesamiento emocional implica diferentes fases (fig. 19): La primera se refiere a la activación (100-200 ms), relacionada con la activación de regiones temporales como la amígdala, corteza visual o auditiva (dependiendo del estímulo), amígdala, el giro fusiforme y sus conexiones hacia la corteza prefrontal orbital. La siguiente fase es la de reconocimiento (100 ms), que involucra al colículo superior, además

de la amígdala y corteza prefrontal orbital, seguida de la fase de expresión, que involucra la activación de la ínsula, núcleo amígdala, corteza temporal superior, corteza prefrontal orbital, y giro fusiforme (Benke et al., 1998; Pell, 2006).

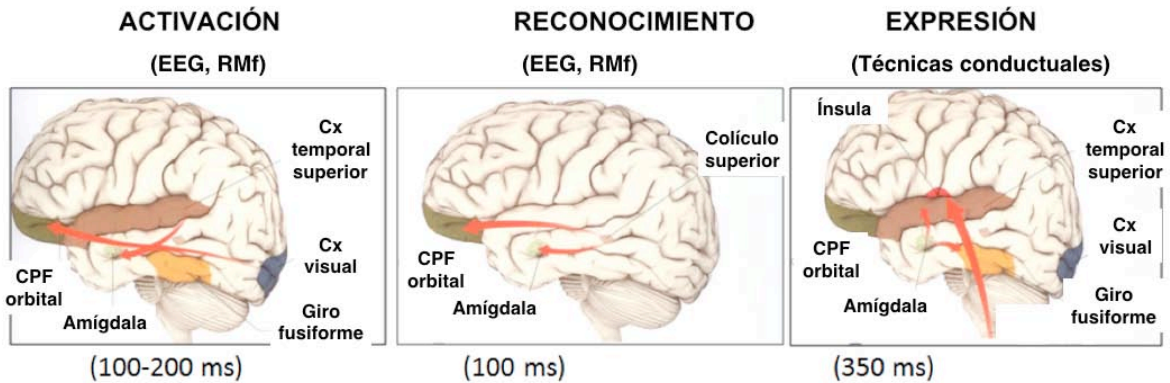


Figura 19. Fases del procesamiento emocional con las principales técnicas para su medición (EEG, RMf y técnicas conductuales), estructuras activadas y temporalidad tras la presentación de un estímulo. Tomado y adaptado de Tsuchiya & Adolphs (2007).

La EP constituye un modelo útil para examinar los sustratos neuronales de las distintas fases del procesamiento emocional, ya que los circuitos implicados en el procesamiento emocional coinciden con los circuitos afectados en la EP, por lo que en el siguiente capítulo se describen los hallazgos del procesamiento emocional en la EP.

III. PROCESAMIENTO EMOCIONAL EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

En la EP, estudios como el de Janvin et al. (2003) han encontrado que más del 50% de los pacientes recientemente diagnosticados tienen alteraciones en el procesamiento de la información emocional y puede aparecer en cualquier etapa de la enfermedad (Park & Stacy, 2009). Una de las principales alteraciones en la expresión de las emociones en la EP es la hipomimia, que se refiere a la reducción de la expresión facial, además de otras como la hipofonía (disminución del volumen de la voz) y la disprodia (disminución en la entonación), las cuales afectan la comunicación de los pacientes con EP de manera significativa.

| Autor | Muestra | Estímulo | Variable dependiente | Resultados |
|------------------------|-----------------------|--|----------------------|---|
| Ariatti et al. (2008) | EP: 27 Control: 68 | Imágenes faciales (felicidad, enojo, neutrales, miedo, asco, sorpresa) | Reconocimiento | EP<Control en emociones negativas (miedo) |
| Clark et al. (2008) | EP: 20 Control: 23 | Imágenes faciales (felicidad, sorpresa, enojo, neutrales, tristeza) | Reconocimiento | Reconocimiento: EP<Control. |
| Dujardin et al. (2004) | EP: 18 Control: 18 | Imágenes faciales | Reconocimiento | Reconocimiento: EP<Control |

| | | | | |
|----------------------------|-----------------------|--|------------------------|---|
| Wieser et al. (2006) | EP: 14 Control: 14 | Imágenes afectivas (positivas, negativas, neutrales) | Activación fisiológica | Activación en imágenes negativas: EP<Control |
| Gray & Tickle-Degen (2010) | Meta-análisis | Imágenes afectivas y estímulos prosódicos | Reconocimiento | Reconocimiento facial y prosódico: EP<Control |
| Miller et al., (2009) | EP: 24 Control: 24 | Imágenes afectivas (positivas, negativas, neutrales) | Activación | Activación en imágenes negativas: EP<Control |

Tabla 5. Principales investigaciones en el procesamiento emocional utilizando estímulos visuales.

En la investigación conducida por Ariatti et al. (2008) utilizaron como estímulos imágenes faciales de felicidad, enojo, neutrales, miedo, asco y sorpresa, utilizando la “Facial Emotion Recognition Battery” (tomadas de Ekman, 1993). Al comparar un grupo de 27 pacientes con EP con 68 controles encontraron que el grupo de EP fue menos eficaz en el reconocimiento de emociones, en especial en las negativas (tristeza y miedo) (ver figura 20).

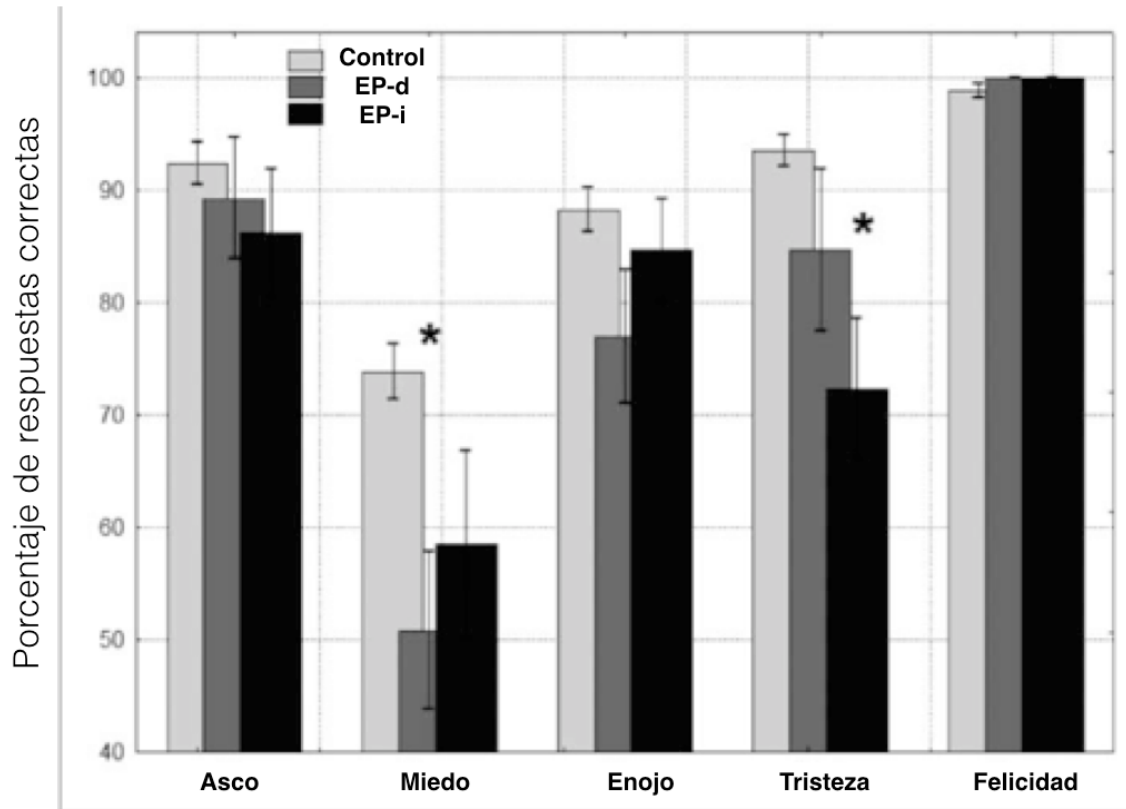


Figura 20. Puntuaciones para el reconocimiento de las emociones (eje y) de asco, enojo, miedo, tristeza y felicidad (eje x) tomado y adaptado de Ariatti et al. (2008). EP-d= EP con mayor afectación del lado derecho, EP-i= EP con mayor afectación del lado izquierdo).

Por su parte, Clark et al. (2008), utilizando una muestra de 20 pacientes con EP y 23 sujetos control, encontraron que existen alteraciones en el reconocimiento facial de emociones como enojo y sorpresa, siendo los hombres con EP el grupo con menos respuestas correctas, comparados con las mujeres del grupo control y con EP (ver figura 21).

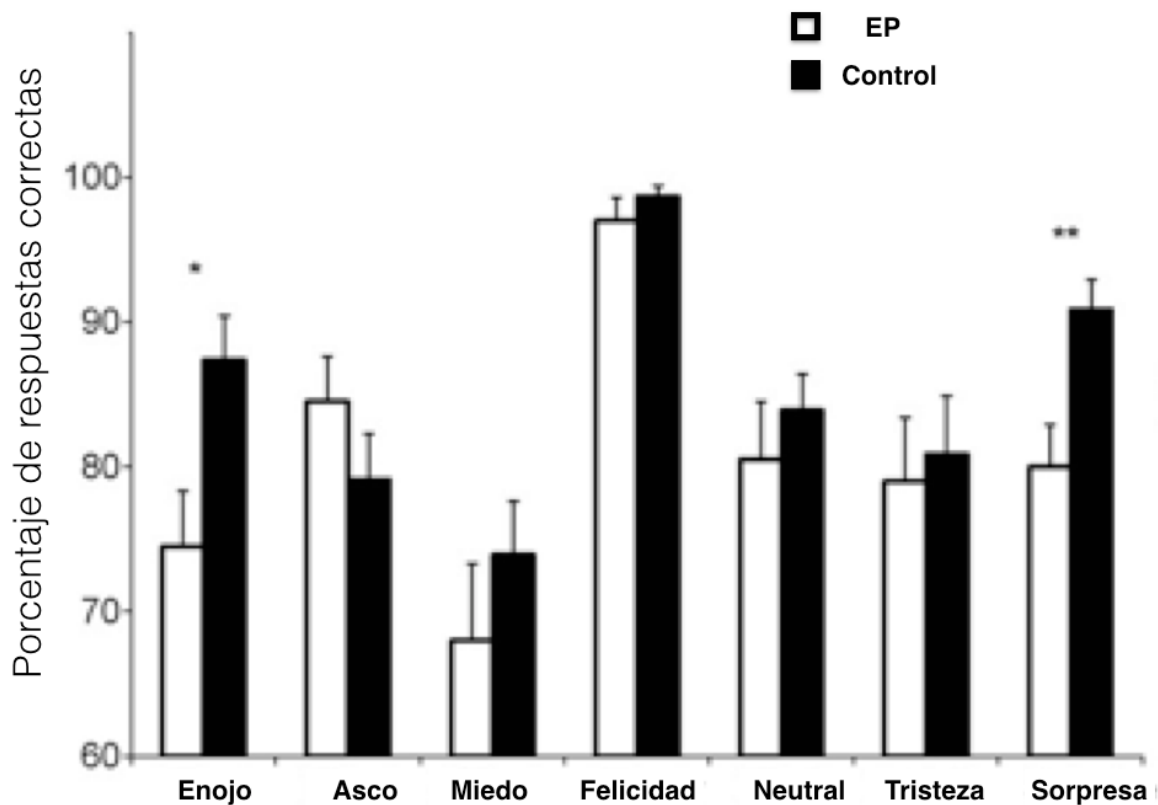


Figura 21. Porcentaje de respuestas correctas para ambos grupos. Tomado y adaptado de Clark et al. (2008).

Dujardin y colaboradores en 2004 utilizando una muestra de 18 pacientes con EP y 18 controles, evaluaron reconocimiento emocional utilizando expresiones faciales desarrolladas por Hess & Blairy (1995) encontrando que el reconocimiento está alterado en la EP, siendo este grupo menos eficaz para reconocer emociones comparado con el grupo control.

| Respuestas correctas | EP | Control |
|-----------------------------|-----------|----------------|
| Puntaje global | 24 (3) | 48 (2) |
| Asco (30) | 0 | 14 (5) |
| Asco (70) | 47 (10) | 75 (10) |
| Tristeza (30) | 22 (15) | 50 (12) |
| Tristeza (70) | 39 (13) | 56 (17) |
| Enojo (30) | 0 | 25 (13) |
| Enojo (70) | 36 (17) | 67 (18) |

Figura 22. Tabla de puntaje (aciertos) con media y D.E. para cada emoción en las 2 intensidades medidas. Tomado y adaptado de Dujardin et al. (2004).

Wieser y colaboradores en 2006 encontraron que los pacientes con EP (n=14) tienen una activación fisiológica menor a la de sujetos controles (n=14), al presentar imágenes con carga emocional (IAPS), divididas en rangos de intensidad (mucho y poca) medida en un paradigma de presentación visual serial rápida (1 imagen cada 333 ms) utilizando EEG (potenciales relacionados a un evento).

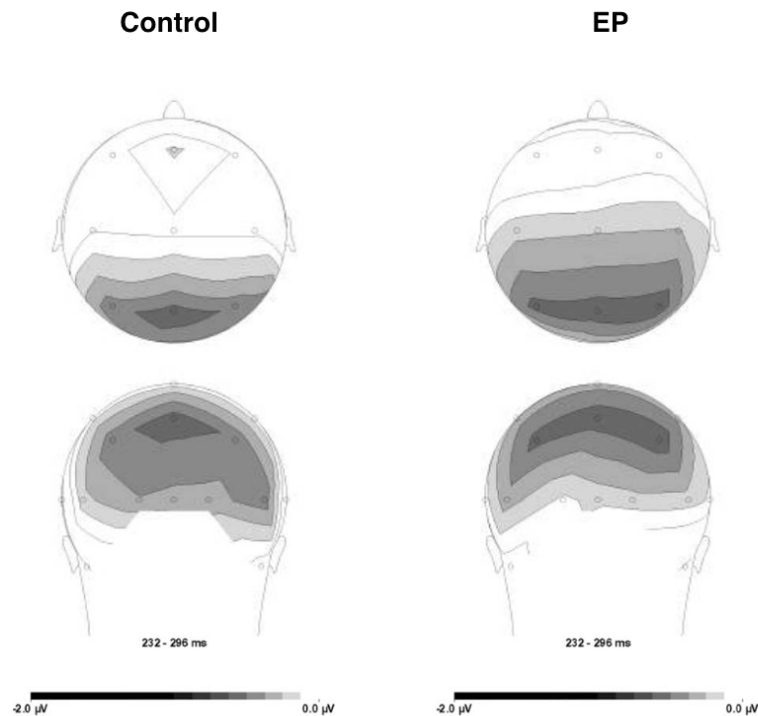


Figura 23. Mapas diferenciales (mayor y menor activación) para el periodo tardío de los potenciales relacionados a un evento (232-296 ms) para ambos grupos. Modelo ilustrado de la parte superior y trasera de la cabeza. Se aprecia negatividad bilateral parietal-occipital para imágenes con mayor activación, a comparación con las de menor activación en ambos grupos. Tomado y adaptado de Wieser et al. (2006).

Gray & Tickle-Degen en su meta-análisis del 2010 demostraron que existe una correlación entre la EP y alteraciones en el reconocimiento emocional facial y prosódico, confirmando lo que la literatura existente ha encontrado, lo cual indica que el déficit en el reconocimiento emocional se puede apreciar en diferentes modalidades sensoriales. Sin embargo, en esa misma investigación se encontró que el déficit en reconocimiento emocional facial es mayor que el prosódico. Al tomar en cuenta el estado de medicación, utilizando variables conductuales y excluyendo las fisiológicas como la Resonancia Magnética Funcional (RMf), no encontraron diferencias en el tamaño del efecto entre las condiciones de ON y OFF. Sin embargo, se ha observado gracias a estudios de RMf que hay una reducción en la activación de la amígdala en pacientes en estado hipodopaminérgico comparado con un grupo control (Tessitore et al., 2002).

Por último, Miller et al. (2009), comparando la activación fisiológica (número de parpadeos) de 24 pacientes con EP con un grupo control (n=24), utilizando imágenes afectivas (miedo, asco, felicidad, y neutrales) reportaron que existe una reactividad reducida en el grupo de EP para los estímulos negativos, ya que estímulos mostrando mutilaciones no producían la activación esperada.

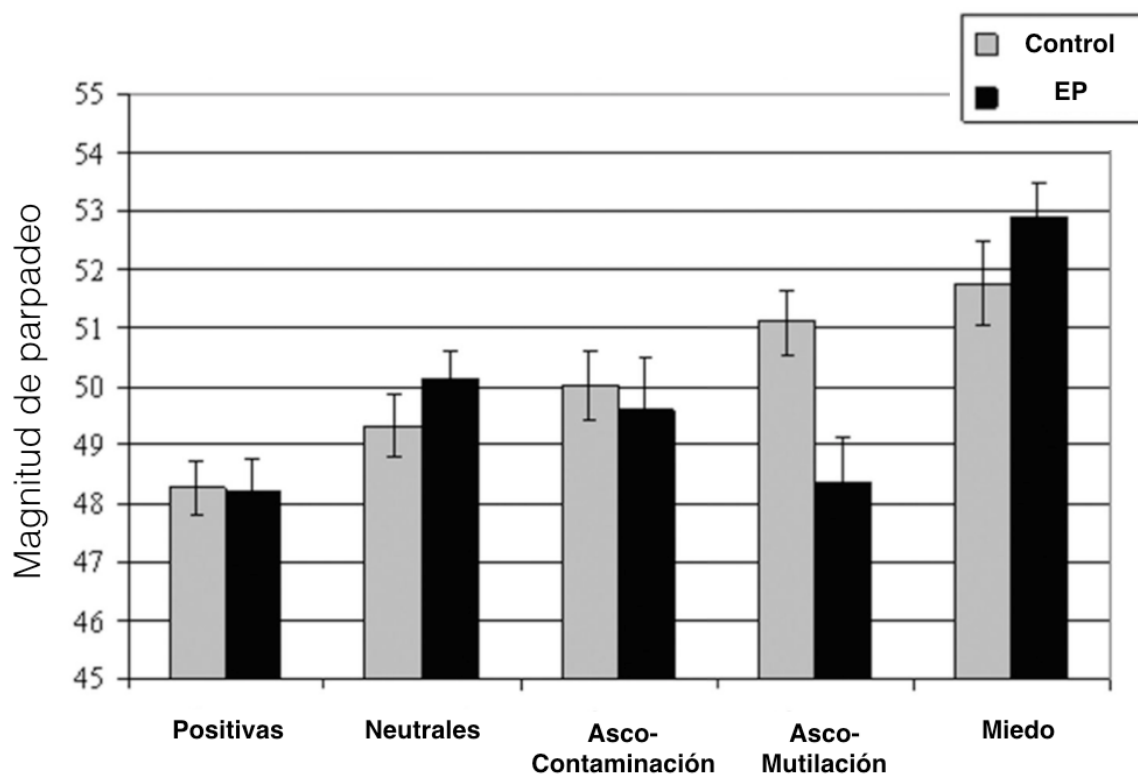


Figura 24. Magnitud de parpadeo para las emociones y combinaciones para los grupos de EP y control. Tomado y adaptado de Miller et al. (2009).

En general, en los estudios revisados se han encontrado resultados similares utilizando como estímulos imágenes faciales e imágenes con contenido afectivo, tomando como medidas el reconocimiento y activación principalmente. Sin embargo, en estudios que utilizan estímulos auditivos (ver tabla 6) para la evaluación del procesamiento emocional, existe menos consistencia en los resultados comparado con los resultados para imágenes faciales y con contenido afectivo. Esto puede deberse a la diferencia entre los estímulos, ya que se han utilizado entonaciones vocales, frases u oraciones y extractos de música, entre otros. Otra posible explicación para estos hallazgos es que, al considerarse más

difícil inferir emociones a partir de la prosodia que con estímulos faciales, las pruebas utilizadas para el reconocimiento prosódico pueden mostrar una varianza más significativa para detectar diferencias grupales.

Vocalizaciones emocionales no lingüísticas, como la risa y gritos, son parte de comportamientos innatos que sirven para comunicar estados emocionales (Barr et al., 2000) y pueden ser consideradas como el equivalente a expresiones faciales (Belin et al., 2004). En la EP, diversos estudios han encontrado que los pacientes tienen una alteración en el reconocimiento del significado emocional a partir de pistas prosódicas (Pell & Leonard, 2003; Schroder et al., 2006), especialmente emociones de disgusto.

En cuanto a las vocalizaciones de emociones de miedo y enojo, se ha encontrado que el daño bilateral de la amígdala está asociado a las alteraciones en el reconocimiento (Scott et al., 1997), aunque estudios como el de Anderson y Phelps (1998) no reportaron déficits. Investigaciones como la de Paulman et al., (2008) han encontrado que pacientes con lesiones en los ganglios basales de predominio en el lado izquierdo tienen alteraciones en el procesamiento prosódico de emociones de miedo y asco, sugiriendo el papel de la dopamina en el reconocimiento de emociones negativas. Sin embargo, existe evidencia que señala las alteraciones del reconocimiento prosódico tanto positivo como negativo (Schroder et al., 2010).

| Autor | Muestra | Estadio H&Y | Estímulo | Variable dependiente | Resultados |
|---------------------------|---|------------------------|---------------------------------------|--|---|
| Ventura et al (2012) | EP: 24 Control: 12 | II-IV | CATS-A | Reconocimiento facial prosódico, reconocimiento emocional facial | EP Izq < EP Der en reconocimiento emocional prosódico |
| Van Tricht et al. (2010) | EP: 20 Control: 20 | I-IV | 32 extractos musicales instrumentales | Reconocimiento emocional | EP < Control reconocimiento estímulos negativos |
| Péron et al (2015) | EP: 21 EP ESub: 21 21 Control | II-IV | Entonaciones emocionales | Activación y valencia prosodia | ESub > EP, Control: activación (tristeza y miedo) |
| Dara et al. (2008) | EP: 17 Control: 17 | | Pseudo oraciones | Reconocimiento, activación, valencia | Valencia: EP < Control (enojo, asco y miedo). |
| Hillier et al. (2007) | EP: 8 Control 15 | | 164 palabras | Activación y valencia | Activación y valencia: EP = Control |
| Vélez-Feijo et al. (2006) | EP: 35 Control: 65 | | Oraciones semánticas neutrales | Reconocimiento | Reconocimiento: EP > Control (enojo) EP < Control (felicidad, tristeza, neutral) |

Tabla 6. Investigaciones de procesamiento emocional utilizando estímulos auditivos. ESub: Grupo con EP sometidos a estimulación subltalámica; EP izq: Grupo con EP de predominio en el lado izquierdo; EP der: Grupo con EP de predominio en el lado derecho.

Estudios como el de Ventura et al. (2011) investigaron el papel de la lateralización en la EP para evaluar el reconocimiento prosódico y facial utilizando el Comprehensive Affect Testing System (CATS), que es un instrumento validado que examina el procesamiento emocional. Utilizaron 24 pacientes con EP que en ese momento estaban medicados, pareados con 12 sujetos control. Los pacientes con EP se dividieron en 2 grupos, dependiendo del lado del inicio de síntomas (n=12 para ambos grupos). En este estudio se encontró que el reconocimiento facial estaba conservado para ambos grupos con EP (ver figura 25), sin embargo, los pacientes afectados del lado izquierdo tenían alteraciones específicas en el reconocimiento prosódico, especialmente para la tristeza, sugiriendo que los efectos hemisféricos en el reconocimiento emocional pueden contribuir a las alteraciones en la comunicación emocional en pacientes con EP.

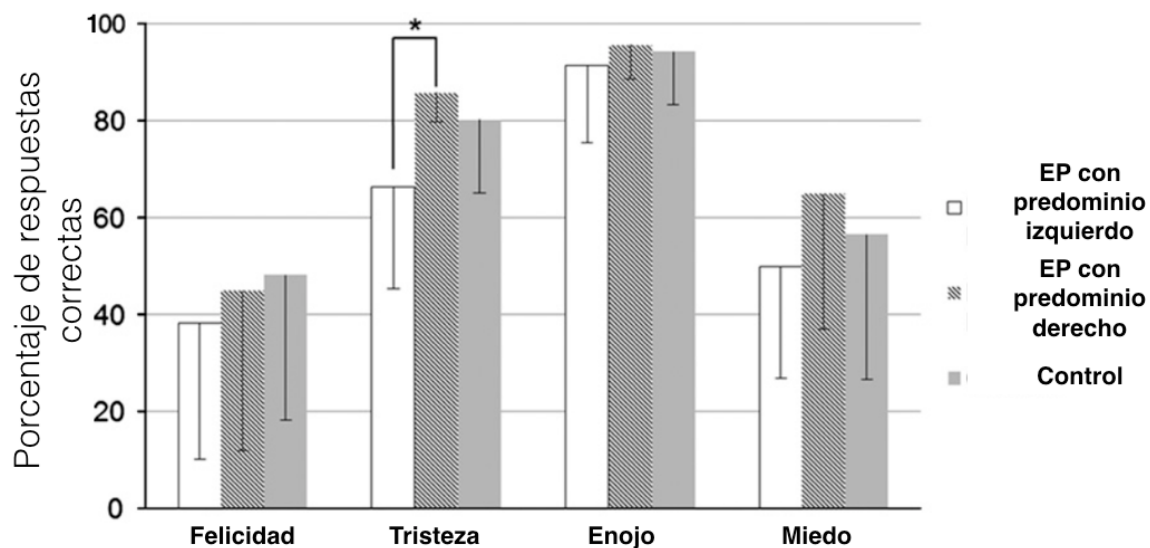


Figura 25. Porcentaje de respuestas correctas para los grupos control, afectados del lado izquierdo, y afectados del lado derecho. Tomado y adaptado de Ventura et al. (2011).

Otras investigaciones como el de Van Tricht et al. (2010) han investigado el procesamiento emocional en pacientes con EP (n=20) comparado con un grupo control (n=20) utilizando extractos musicales, ya que tienen el potencial de evocar emociones. A ambos grupos se les pidió que reconocieran 32 extractos musicales

que reflejaban felicidad, tristeza, miedo o enojo, encontrando alteraciones en el reconocimiento de emociones de miedo y enojo, lo cual comprueba que en la EP existe una reducción en la habilidad para entender el significado de estímulos emocionales en diferentes modalidades (ver figura 26).

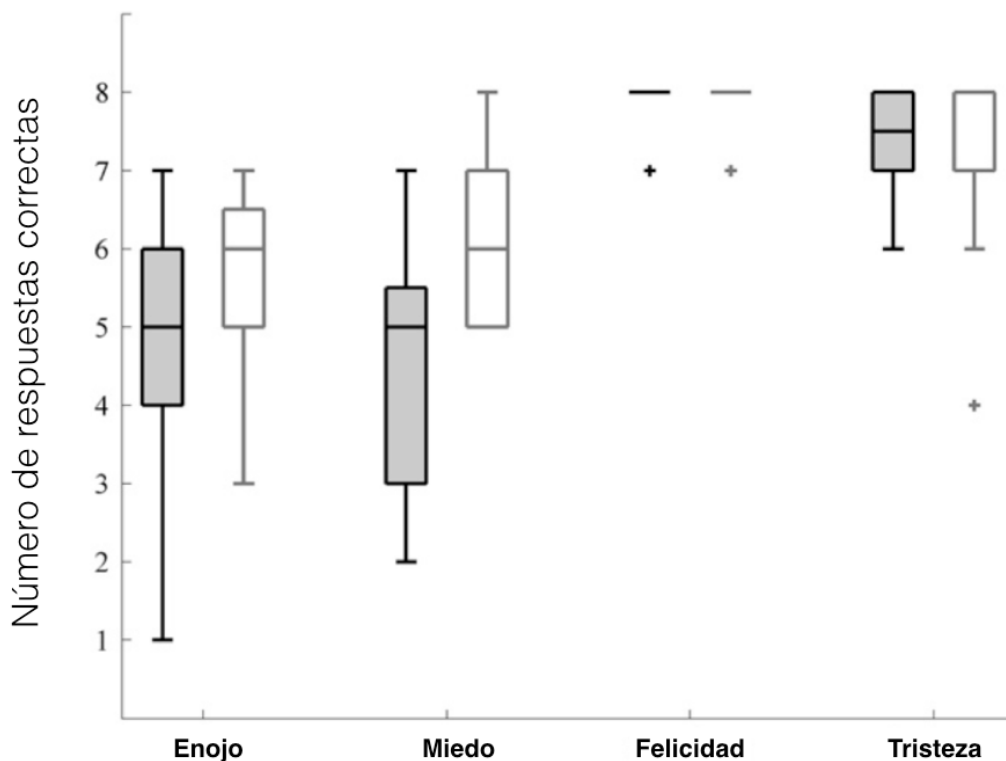


Figura 26. Número de respuestas correctas para las emociones de enojo, miedo, felicidad y tristeza. Las cajas grises representan el grupo de EP, mientras que las cajas blancas representan al grupo control. Tomado y adaptado de Van Tricht et al. (2010).

Peron et al. (2010) compararon un grupo de 21 pacientes con EP, con un grupo sometido a estimulación subtalámica (n=21) y un grupo control (n=21) utilizando entonaciones emocionales sin semántica (pseudo oraciones) de la base creada por Banse & Scherer (1996) para las categorías de enojo, miedo, felicidad, tristeza y neutral. Para este estudio se midió el reconocimiento, activación y valencia de la prosodia (pseudo oraciones). Los resultados (fig. 27) mostraron que existe una diferencia entre el grupo sometido a estimulación subtalámica, comparado con los

otros dos, ya que muestran una activación mayor para las emociones de tristeza y miedo.

| | Pre-op. (n = 21) | | Post-op. (n = 21) | | Control (n=21) | |
|------------------|------------------|-------|-------------------|-------|----------------|-------|
| | Media | D.E. | Media | D.E. | Media | D.E. |
| Enojo | 69.05 | 12.25 | 70.63 | 14.82 | 76.59 | 12.25 |
| Miedo | 49.21 | 28.00 | 53.57 | 11.95 | 56.35 | 19.17 |
| Felicidad | 45.24 | 16.99 | 42.06 | 17.77 | 48.41 | 13.85 |
| Neutral | 63.09 | 15.93 | 60.32 | 25.13 | 60.71 | 17.71 |
| Tristeza | 43.65 | 16.65 | 52.78 | 20.80 | 52.78 | 15.44 |
| Total | 54.05* | 7.63 | 55.87 | 9.70 | 58.97 | 8.99 |

Figura 27. Porcentaje de respuestas correctas para el reconocimiento para el grupo pre-operatorio (EP), post-operatorio (EP con estimulación subtalámica) y Control. Tomado y adaptado de Peron et al. (2010).

En la investigación realizada por Dara et al. (2008), cuyo objetivo era especificar el perfil de comunicación en adultos con EP (n=17) comparado con un grupo control (n=17) y examinar el papel de los ganglios basales en el procesamiento emocional, se utilizaron pruebas de categorización emocional, además de la calificación de las dimensiones de activación y valencia, encontrando que en adultos con EP el componente de valencia en emociones específicas como el enojo, asco, y miedo, presenta una menor sensibilidad que el grupo control (fig. 28).

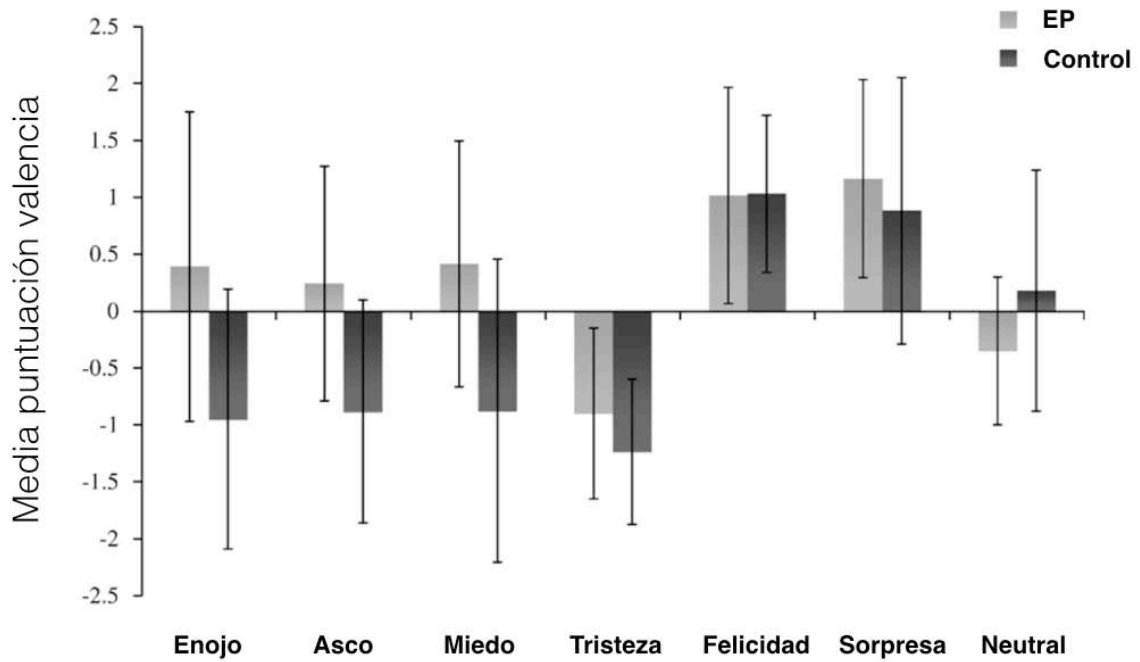


Figura 28. Medias de ambos grupos para la dimensión de valencia en una escala de muy positiva (+3) hasta muy negativa (-3). Tomado y adaptado de Dara et al. (2008).

Sin embargo, estudios como el de Hillier et al. (2007) no han encontrado diferencias en el procesamiento emocional utilizando una escala Likert del 1-9 para las dimensiones de activación y valencia, entre pacientes con EP y un grupo control.

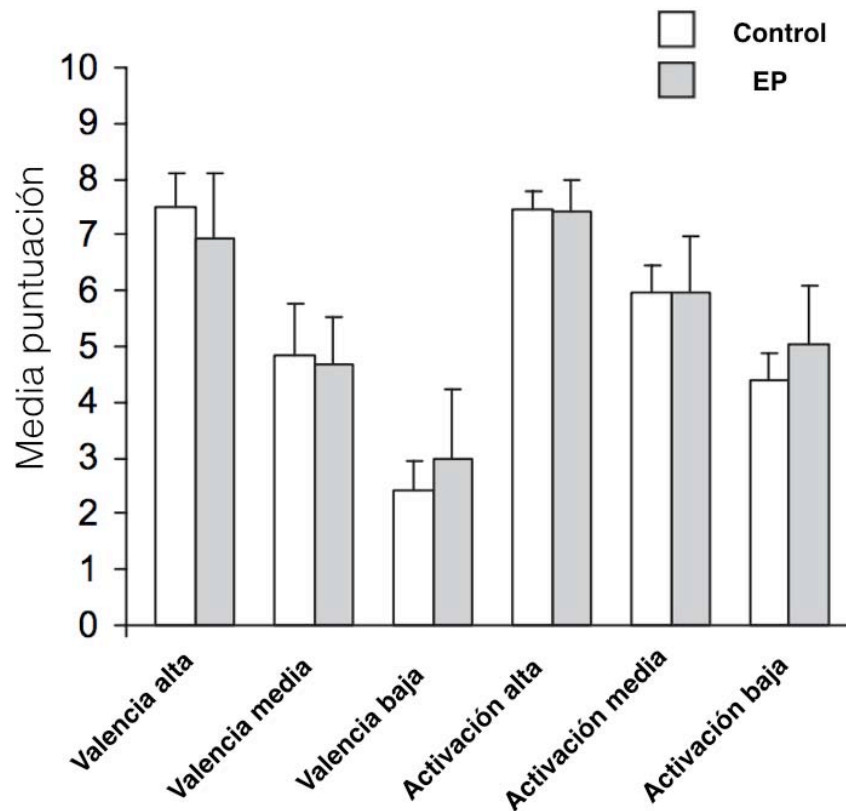


Figura 29. Medias para las dimensiones de activación y valencia utilizando estímulos de diferente intensidad. Tomado y adaptado de Hillier et al. (2007).

Vélez-Feijo et al. (2008) (fig. 30) compararon a 35 pacientes con EP y 65 sujetos normales en el reconocimiento prosódico utilizando oraciones semánticamente neutras (p.e: “la mesa está hecha de madera”) en cuatro entonaciones: enojo, tristeza, felicidad y neutral. Los resultados fueron un menor reconocimiento el grupo con EP en las emociones de tristeza, felicidad y neutral, sin embargo el grupo control tuvo un menor reconocimiento para la emoción de enojo.

| Tipo de emoción | EP (n = 35) | Control (n = 65) | Valor p |
|------------------------|------------------------|-----------------------------|----------------|
| Enojo | 21 (60%) | 21 (32%) | 0.011 |
| Tristeza | 19 (54%) | 46 (71%) | 0.125 |
| Felicidad | 23 (17%) | 30 (46%) | 0.030 |
| Neutral | 26 (74%) | 45 (69%) | 0.650 |

Figura 30. Porcentaje de respuestas correctas para ambos grupos, para las cuatro emociones presentadas. Tomado y adaptado de Vélez-Feijo et al. (2008).

Gracias a los estudios mencionados, en los que se señalan las modificaciones en los componentes de “sentimiento subjetivo” y la “activación fisiológica” en la EP, algunos autores han propuesto que los pacientes presentan alexitimia (Costa et al., 2007), la cual se define como la incapacidad para poder identificar y describir los sentimientos propios, así como distinguir entre los sentimientos y las sensaciones corporales de la activación emocional (Taylor et al., 1991).

Algunos autores, dada la complejidad del procesamiento emocional prosódico, han sugerido que el hemisferio derecho está especializado en el procesamiento de emociones negativas mientras que el hemisferio izquierdo para las emociones positivas (Adolphs et al., 2001), sin embargo, son pocos los estudios que toman en cuenta la diferencia hemisférica en el reconocimiento emocional prosódico en EP.

JUSTIFICACIÓN

Dentro de las investigaciones se ha reportado que un porcentaje de hasta el 50% de los pacientes con EP presentan alteraciones en el procesamiento de la información emocional (Park & Stacy, 2009). Sin embargo los resultados son inconsistentes, dependiendo de la modalidad de los estímulos (visuales, auditivos, entre otros), y parece haber más consistencia en estímulos visuales utilizando caras e imágenes afectivas que al utilizar estímulos auditivos. Para el procesamiento emocional auditivo existen diferencias en los estímulos utilizados, debido a que comúnmente se estudia la prosodia, la cual está limitada por fronteras culturales y de idiomas. Diversas investigaciones han encontrado déficits en pacientes con EP para decodificar la prosodia (Ariatti et al., 2008), sin embargo, los resultados en diferentes no han sido consistentes, por lo cual no ha sido posible poder diferenciar las alteraciones que se dan en la EP y cómo se da el procesamiento de estímulos simples (p.e: vocalizaciones) o complejos (p.e: prosodia/música).

El objetivo del presente estudio fue comparar el procesamiento emocional en un grupo con EP y un grupo control, utilizando estímulos auditivos que se podrían considerar como “primitivos”, ya que no recurren a la prosodia para su análisis. Al utilizar el MAV, que consiste en expresiones/ráfagas vocales emocionales no verbales, se puede estudiar si los déficits reportados en la literatura se dan en estímulos que no se consideran complejos, y que se pueden utilizar a través de las culturas, no limitándose a una edad y/o escolaridad para su uso.

CAPÍTULO IV. MÉTODO

PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN:

¿Existen diferencias en la activación y valencia ante estímulos auditivos entre pacientes con EP (H&Y: I-IV) y el grupo control?

¿Existen diferencias en el reconocimiento ante estímulos auditivos entre pacientes con EP y el grupo control?

VARIABLES O DIMENSIONES:

Variables dependientes:

Procesamiento emocional ante estímulos auditivos (activación y valencia, reconocimiento).

Variables independientes:

Presencia/ausencia de EP.

OBJETIVO GENERAL:

Evaluar el procesamiento emocional mediante la vía auditiva en pacientes con EP, utilizando vocalizaciones no verbales con contenido emocional, y compararlo con un grupo control.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Identificar las diferencias entre ambos grupos en el procesamiento emocional mediante la vía auditiva.
- Identificar cuáles emociones se ven más afectadas en la EP dentro de las dimensiones de activación, valencia y reconocimiento utilizando estímulos auditivos.
- Examinar los factores que podrían tener un efecto para el procesamiento emocional auditivo entre ambos grupos, como lo son edad, escolaridad,

estadio H&Y, UPDRS, dosis L-Dopa diaria, puntajes de ansiedad y depresión.

DISEÑO:

Descriptivo. Comparativo.

Dos grupos independientes de sujetos (doce pacientes con EP y 12 sujetos control)

MUESTRA:

Dos grupos independientes de sujetos:

El primero constituido por doce pacientes con EP que fueron reclutados directamente por un mecanismo de captación de voluntarios para participar como grupo control en la investigación de un hospital del sur de la Ciudad de México. Al momento de la evaluación, no presentaban alteraciones psiquiátricas, neurológicas agregadas, haber sido sometido a cirugía, alteraciones visuales y/o auditivas no corregidas (un paciente de este grupo tenía un dispositivo para corregir su alteración auditiva).

Para el segundo grupo, constituido por doce sujetos control, se utilizó un muestreo no probabilístico. Este grupo no presentaba alteraciones neuropsicológicas, traumatismos craneoencefálicos, accidentes cerebrovasculares, enfermedades neurológicas y/o psiquiátricas, o alteraciones visuales y/o auditivas no corregidas.

El protocolo de investigación fue sometido al comité de ética del Hospital. Los dos grupos de sujetos firmaron una carta de consentimiento informado, en la cual se detallaba en qué consistía su participación así como su permanencia voluntaria durante el estudio.

CONTEXTO Y ESCENARIOS:

Los escenarios en los que se llevó a cabo el estudio fueron:

- Hospital en el sur de la Ciudad de México: Las pruebas se realizaron en un consultorio con ventilación, iluminación, y condiciones térmicas adecuadas, además de aislamiento de distractores externos
- Facultad de Psicología de la Universidad Nacional Autónoma de México: Las pruebas se realizaron en el Laboratorio de Psicofisiología y Neuropsicología de la Facultad, el cual posee ventilación, iluminación y condiciones térmicas adecuadas, además de aislamiento de distractores externos.

ESTRATEGIA O PROCEDIMIENTOS:

El estudio se llevó a cabo en diferentes sesiones, a continuación se detalla cada una:

- Primera sesión: Se invitó a los sujetos a que participen en el estudio de manera voluntaria. Si aceptaban, se firmaba la carta de consentimiento informado. Posteriormente se daba comienzo a las diferentes pruebas. En esta sesión se realizó la Historia Clínica y Neuropsi Breve. Los Inventarios de Ansiedad y Depresión fueron contestados individualmente por el paciente en casa y fueron entregados para la siguiente sesión. Esta sesión tuvo una duración aproximada de 1 hora.
- Segunda sesión: Se realizó la Bateria Neuropsicológica NEUROPSI Breve (Ostrosky, Ardila, Roselli. 1999), las pruebas computarizadas para medir el procesamiento emocional por medio de la vía auditiva (reconocimiento, activación y valencia). Para la evaluación del procesamiento emocional se utilizó una computadora laptop DELL INSPIRON y audífonos para las tareas auditivas. Esta sesión tuvo una duración aproximada de 1 a 1:30 hrs.

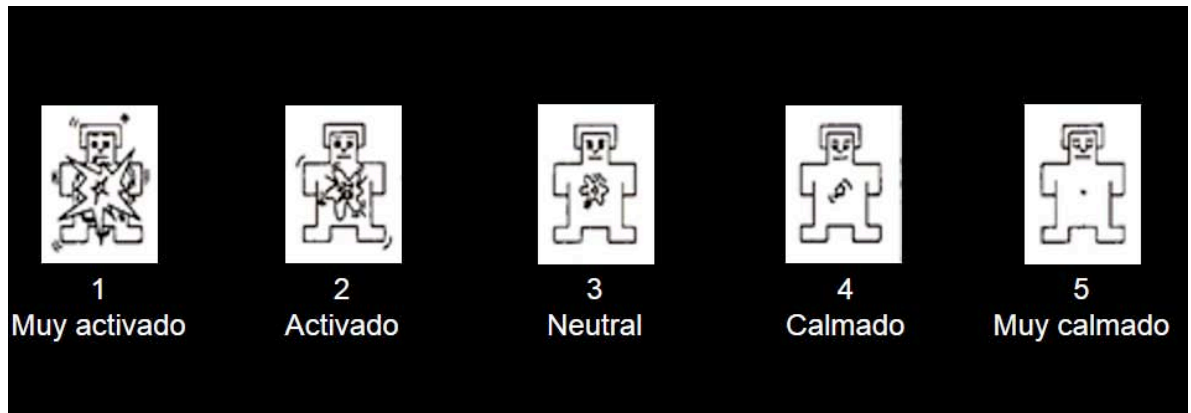


Figura 38. Ejemplo para la dimensión de activación. Se pedía a los participantes que escucharan los sonidos presentados y los clasificaran en una de las siguientes categorías utilizando los números en el teclado.

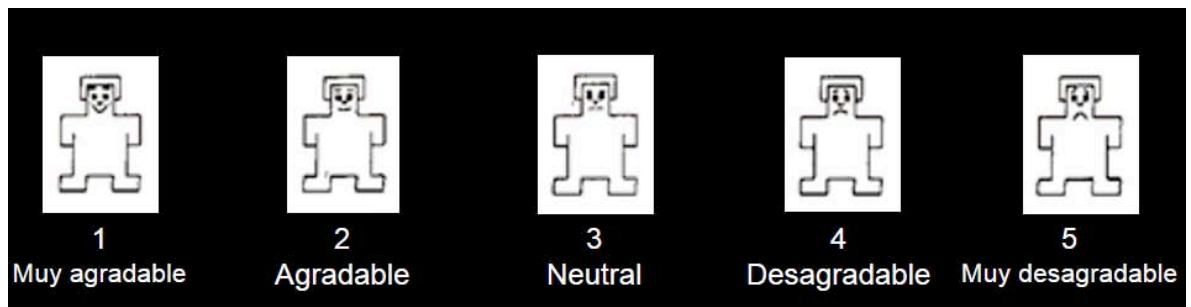


Figura 39. Ejemplo para la dimensión de valencia. Se pedía a los participantes que escucharan los sonidos presentados y los clasificaran en una de las siguientes categorías utilizando los números en el teclado.

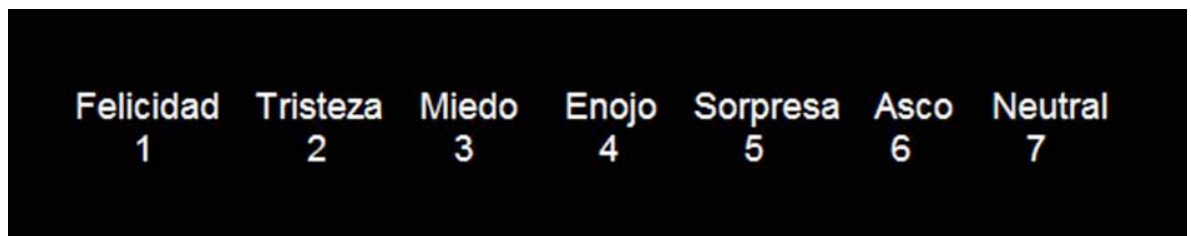


Fig 40. Ejemplo para la dimensión de reconocimiento. Se pedía a los participantes que escucharan los sonidos presentados y los clasificaran en una de las siguientes categorías utilizando los números en el teclado.

- Tercera sesión: Se realizó la Batería Neuropsicológica Computarizada (BNC). De ser necesario se agendaba una cuarta sesión, dependiendo del nivel de cansancio que el sujeto reportaba.

APARATOS E INSTRUMENTOS:

Evaluación Neuropsicológica

Inventario de Ansiedad (Beck, Steer, 2011):

BAI: Es una escala que mide de manera autoinformada el grado de ansiedad, diseñada para medir los síntomas de ansiedad, en especial los relativos a los trastornos de angustia o pánico y ansiedad generalizada.

Inventario de Depresión (Beck, Steer, 1996):

BDI: Es una escala que mide de manera autoinformada los síntomas depresivos, como la desesperanza e irritabilidad, culpa, además de síntomas físicos asociados con la depresión. Consta de 21 preguntas de opción múltiple y puede ser utilizado en personas a partir de los 13 años.

Batería Neuropsicológica NEUROPSI Breve (Ostrosky, Ardila, Roselli. 1999):

Es un instrumento breve, confiable y objetivo que permite evaluar el desempeño cognitivo en diferentes procesos como orientación, atención y memoria, lenguaje, lectura, escritura, cálculo, habilidades visoespaciales, y funciones ejecutivas. Cuenta con perfiles estandarizados que consideran diferentes rangos de edad y escolaridad. Evalúa personas desde 16 a 85 años, contiene 26 subpruebas de las cuales se obtiene un puntaje máximo total de 130. Su aplicación es individual y el tiempo de aplicación aproximado es de 25 a 30 minutos.

Batería Neuropsicológica de Funciones Ejecutivas y Lóbulos Frontales (BANFE)(Ostrosky, Flores-Lázaro, 2012):

La BANFE es un instrumento que agrupa diferentes pruebas neuropsicológicas y evalúa procesos cognitivos que dependen principalmente de la corteza prefrontal. Busca evaluar 15 procesos relacionados con funciones ejecutivas, y permite determinar las áreas dentro de las diversas regiones de la corteza prefrontal que se encuentran comprometidas por el daño o disfunción. Evalúa el desarrollo de las funciones ejecutivas en personas de habla hispana desde los 6 años hasta la edad

adulta. Su aplicación es individual y el tiempo de aplicación aproximado es de 50 minutos.

Batería Neuropsicológica Computarizada (BNC) (Ostrosky, Lozano, 2001):

La BNC es un instrumento que agrupa diferentes pruebas neuropsicológicas y evalúa procesos cognitivos. Los estímulos en la prueba han sido previamente validados y estandarizados en población hispanohablante. Consiste en 12 subpruebas que evalúan atención y concentración, atención sostenida, memoria visual verbal, memoria visual no verbal, memoria de trabajo, tiempos de reacción simples y complejos, inhibición de respuestas y velocidad visomotora. En cada una de las pruebas se obtiene el número de aciertos, errores, mejor tiempo y tiempo promedio de respuesta. Su aplicación es individual y su duración es de 35 minutos aproximadamente.

Evaluación del procesamiento emocional mediante vía auditiva:

Montreal Affective Voices (MAV) (Belin, Fillion-Bilodeau, Gosselin; 2008):

El MAV consiste en 70 expresiones vocales no verbales que corresponden a emociones de enojo, tristeza, asco, miedo, felicidad, sorpresa y neutros, grabados por 10 diferentes actores (5 hombres y 5 mujeres). La duración de cada vocalización tiene un rango de 385 hasta 2229 milisegundos. Las puntuaciones de valencia, activación, e intensidad para las diferentes emociones fueron recolectadas para cada vocalización de 30 participantes. El instrumento mide percepción de activación utilizando una escala Likert de 1 a 5 (desde “muy activado” a “muy calmado”) y valencia (desde “muy agradable” a “muy desagradable”), así como la percepción de intensidad de la emoción del sonido, lo cual permite la categorización de diferentes emociones como felicidad, tristeza, miedo, enojo, sorpresa, asco y neutral. Los estímulos del MAV se pueden usar para diferentes propósitos que van desde posibles afectaciones en el reconocimiento auditivo, usando escalas de medición similares a las utilizadas para la fase de validación del MAV, hasta experimentos de psicología cognitiva.

Durante el estudio se utilizarán los nombres de “activación y valencia sonidos” para referirse a la prueba en la que se mide la percepción de activación y de valencia, que consta de 60 reactivos de activación y 60 de valencia, presentados de forma aleatoria, elegidos por su alta tasa de efectividad en el reconocimiento en estudios previos, lo cual facilitó la evaluación para las otras dimensiones. Para la dimensión de reconocimiento, se presentaron las 70 vocalizaciones de forma aleatoria, 10 para cada emoción (felicidad, miedo, enojo, asco, tristeza, neutral y sorpresa).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Para el análisis de activación se tomaron en cuenta a los dos grupos: EP (n=12) y grupo control (n=12). Se dividieron los estímulos en tres dominios: Positivos, conformados por los 20 estímulos de felicidad; negativos, conformados por 5 estímulos de enojo, 5 de miedo, 5 de tristeza y 5 de asco; y neutros, conformados por los 20 estímulos neutrales. Para cada participante se sacó el promedio de su nivel de activación en cada dominio.

Se realizó un ANOVA mixto de medidas repetidas para comparar el nivel de activación en cada dominio entre los pacientes con EP y los controles. Tomando como variable intrasujetos los dominios negativo, neutral y positivo, y como variable entre sujetos la ausencia o presencia de EP.

Posteriormente se obtuvo el promedio del nivel de activación que producía cada emoción en cada participante. Se realizó una prueba no paramétrica (U de Mann-Whitney) para comparar el nivel de activación en cada emoción entre los pacientes con EP y los controles.

Asimismo, para el análisis de valencia se tomaron en cuenta a los dos grupos: EP (n=12) y grupo control (n=12). Los estímulos fueron divididos de la misma manera, tres dominios donde los positivos estaban conformados por 20 estímulos de felicidad; los negativos conformados por 5 estímulos de enojo, 5 de miedo, 5 de

tristeza y 5 de asco; y los neutros, conformados por 20 estímulos neutrales. Para cada participante se sacó el promedio de su nivel de valencia en cada dominio.

Se realizó un ANOVA mixto de medidas repetidas para comparar el nivel de valencia en cada dominio entre los pacientes con EP y los controles. Tomando como variable intrasujetos los dominios negativo, neutral y positivo, y como variable entre sujetos la ausencia o presencia de EP.

Finalmente se obtuvo el promedio del nivel de valencia que producía cada emoción en cada participante. Se realizó una prueba no paramétrica (U de Mann-Whitney) para comparar el nivel de valencia en cada emoción entre los pacientes con EP y del grupo control.

Para el reconocimiento emocional auditivo se calificó la efectividad de los participantes para reconocer las emociones por separado. Los participantes escucharon 70 vocalizaciones no verbales que correspondían a una emoción determinada (10 de felicidad, 10 neutrales, 10 de tristeza, 10 de enojo, 10 de miedo, 10 de asco y 10 de sorpresa). El criterio utilizado para determinar si los participantes reconocían adecuadamente la emoción, fue que tuvieran más de 7 aciertos de 10.

Para observar si hubo diferencias entre los grupos en el reconocimiento de las emociones se utilizó una Chi cuadrada con diseño 2 x 2 para cada emoción, utilizando una matriz como la siguiente:

| Grupo | Reconocimiento de la emoción "asco" | |
|---------|--|------------|
| | CORRECTA | INCORRECTA |
| EP | | |
| CONTROL | | |

Para los siguientes análisis sólo se tomaron en cuenta a los participantes con EP, debido a que las medidas de las variables que se pretendían correlacionar con el reconocimiento emocional sólo aplican en este grupo:

1. Estadio H & Y.
2. Puntuación de UPDRS con medicamento.
3. Puntuación de UPDRS sin medicamento.
4. Años de evolución de la enfermedad (EP).
5. Cantidad de L-dopa administrada en mg.
6. Puntaje escala BAI (aplica para los dos grupos).
7. Puntaje escala BDI (aplica para los dos grupos).

Se realizó una chi cuadrada por cada emoción para saber si existían diferencias en el reconocimiento de las emociones de acuerdo al estadio en el que se encontraban los pacientes, utilizando una matriz 2 x 4 como la siguiente:

| | Reconocimiento de la emoción "asco" | |
|-------------|-------------------------------------|------------|
| Estadio H&Y | CORRECTA | INCORRECTA |
| I | | |
| II | | |
| III | | |
| IV | | |

Para examinar si la puntuación de UPDRS con y sin medicamento, los años de evolución de la enfermedad, la cantidad de L-dopa administrada diariamente en mg., el puntaje en escala BAI y el puntaje en la escala BDI influían en el reconocimiento de las emociones se realizó un coeficiente de correlación de Pearson tomando como variables las medidas antes mencionadas y el número de aciertos en cada emoción.

CAPÍTULO V. RESULTADOS

Análisis descriptivo

Tabla 7. Estadísticos descriptivos

| | EP | | Control | | t |
|--------------------|-------|------|---------|------|-------------------------|
| | Media | DS | Media | DS | |
| Edad | 60.6 | 12.5 | 60.7 | 12.9 | -0.032 $\alpha=.937$ |
| Escolaridad | 15.1 | 1.9 | 14.6 | 2.5 | .240 $\alpha=.794$ |
| BAI | 20.3 | 13.7 | 4.8 | 3.8 | 3.37 $\alpha=.000$ |
| BDI | 12.9 | 10.4 | 6.1 | 5.6 | 1.99 $\alpha=.057$ |
| H&Y | 2.3 | 0.8 | N/A | N/A | |
| UPDRS ON | 15.4 | 11.5 | N/A | N/A | |
| UPDRS OFF | 32.4 | 13.2 | N/A | N/A | |

Tabla 7. Características demográficas de la muestra. BAI: Puntaje en escala de ansiedad; BDI: Puntaje en escala de depresión; H&Y: Etapa Hoehn & Yahr; UPDRS ON: Puntaje en la escala UPDRS con medicamento; UPDRS OFF: Puntaje en la escala UPDRS sin medicamento. DS: Desviación estándar. Se realizó una t de student con un $\alpha>.05$ para ver las diferencias entre ambos grupos para edad, escolaridad, puntaje BAI, puntaje BDI. Se asumen varianzas iguales para todas las variables.

Para el total de los participantes los estímulos pertenecientes al dominio negativo fueron evaluados como más desagradables que los positivos, los neutrales fueron evaluados con un puntaje intermedio tanto para activación como para valencia.

Los estímulos neutrales fueron puntuados como los que menor activación producía a todos los participantes, seguidos por los de dominio positivo; los negativos fueron percibidos como más activadores.

La emoción reconocida por todos los participantes fue la felicidad; los sonidos de tristeza y los neutrales tuvieron un alto nivel de reconocimiento, mientras que las emociones menos reconocidas fueron miedo y sorpresa.

Tabla 8. Estadísticos descriptivos para las tres dimensiones estudiadas

| Dominio | Emociones | Núm | Evaluación de Valencia (1 a 5) Media teórica=3 | | Evaluación de Activación (1 a 5) Media teórica=3 | | Reconocimiento de la emoción | |
|----------|-----------|-----|--|------|--|------|------------------------------|---------------------|
| | | | Media | DS | Media | DS | Emoción | % de reconocimiento |
| Negativa | Asco | 10 | | | | | Asco | 66.7 |
| | Miedo | 10 | 3.87 | 0.42 | 2.19 | 0.44 | Miedo | 8.3 |
| | Tristeza | 10 | | | | | Tristeza | 91.7 |
| Neutral | Enojo | 10 | | | | | Enojo | 45.8 |
| | Neutral | 10 | 3.16 | 0.45 | 3.07 | 0.67 | Neutral | 79.2 |
| Positiva | Felicidad | 10 | | | | | Felicidad | 100.0 |
| | Sorpresa | 10 | 2.12 | 0.45 | 2.81 | 0.95 | Sorpresa | 16.7 |

Tabla 8. Estadísticos descriptivos (medias) para los dominios de activación, valencia y reconocimiento (porcentaje respuestas correctas). DS: Desviación estándar.

Las medias para ambos grupos en la dimensión de activación fueron: Negativa: EP (2.30, D.E.=.47), Control (2.08, D.E.=.40); Neutra: EP (3.06, D.E.=.69), Control (3.08, D.E.=.69); Positiva: EP (2.86, D.E.=1.12) Control (2.77, D.E.=.80).

Tabla 9. Estadísticos descriptivos para los puntajes de activación

| | Parkinson | Media | Desviación estándar | N |
|---------------------|-----------|--------|---------------------|----|
| Activación negativa | EP | 2.3042 | .47695 | 12 |
| | CONTROL | 2.0833 | .40076 | 12 |
| | Total | 2.1938 | .44534 | 24 |
| Activación neutra | EP | 3.0667 | .69457 | 12 |
| | CONTROL | 3.0875 | .69319 | 12 |
| | Total | 3.0771 | .67871 | 24 |
| Activación positiva | EP | 2.8625 | 1.12959 | 12 |
| | CONTROL | 2.7708 | .80155 | 12 |
| | Total | 2.8167 | .95902 | 24 |

Tabla 9. Medias y desviación estándar para ambos grupos en la dimensión de activación.

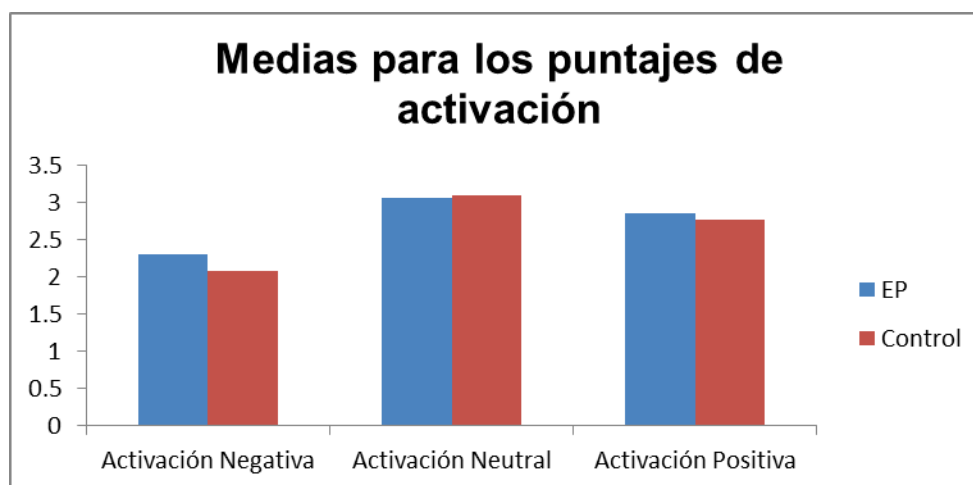


Figura 31. Medias para los puntajes de activación en ambos grupos.

Para el análisis de activación se encontró que los tres dominios eran diferentes entre sí, sin embargo, no se encontraron resultados significativos con un $\alpha=.05$ para el grado de activación entre el grupo con EP y el grupo control.

Tabla 10. Comparaciones por parejas

| (I) Dominio | (J) Dominio | Diferencia de medias (I-J) | Error estándar | Sig. ^b | 95% de intervalo de confianza para diferencia ^b | |
|-------------|-------------|----------------------------|----------------|-------------------|--|-----------------|
| | | | | | Límite inferior | Límite superior |
| Negativo | Neutral | -.883 [*] | .157 | .000 | -1.289 | -.477 |
| | Positivo | -.623 | .241 | .051 | -1.248 | .002 |
| Neutral | Negativo | .883 [*] | .157 | .000 | .477 | 1.289 |
| | Positivo | .260 | .241 | .873 | -.363 | .884 |
| Positivo | Negativo | .623 | .241 | .051 | -.002 | 1.248 |
| | Neutral | -.260 | .241 | .873 | -.884 | .363 |

Tabla 10. Comparaciones de los diferentes dominios (positivo, negativo, neutral) para la dimensión de activación utilizando Bonferroni para varias comparaciones.

Tabla 11. Comparaciones entre grupos

| Dominio | (I) Parkinson | (J) Parkinson | Diferencia de medias (I-J) | Error estándar | Sig. ^a | 95% de intervalo de confianza para diferencia ^a | |
|----------|---------------|---------------|----------------------------|----------------|-------------------|--|-----------------|
| | | | | | | Límite inferior | Límite superior |
| Negativo | EP | CONTROL | .221 | .180 | .232 | -.152 | .594 |
| | CONTROL | EP | -.221 | .180 | .232 | -.594 | .152 |
| Neutral | EP | CONTROL | -.021 | .283 | .942 | -.608 | .567 |
| | CONTROL | EP | .021 | .283 | .942 | -.567 | .608 |
| Positivo | EP | CONTROL | .092 | .400 | .821 | -.738 | .921 |
| | CONTROL | EP | -.092 | .400 | .821 | -.921 | .738 |

Tabla 11. Comparaciones entre grupos utilizando Bonferroni para varias comparaciones en la dimensión de activación para los dominios negativo, positivo, neutral. Sig: significancia.

Las medias para ambos grupos en la dimensión de valencia fueron (ver tabla 12):
 Negativa: EP (3.75, D.E.=.42), Control (4, D.E.=.40);
 Neutra: EP (3.06, D.E.=.47), Control (3.25, D.E.=.43);
 Positiva: EP (2.03, D.E.=.41) Control (2.22, D.E.=.49).

Tabla 12. Estadísticos descriptivos para los puntajes de valencia

| | Parkinson | Media | Desviación estándar | N |
|-------------------|-----------|--------|---------------------|----|
| Valencia negativa | EP | 3.7542 | .42451 | 12 |
| | CONTROL | 4.0000 | .40508 | 12 |
| | Total | 3.8771 | .42477 | 24 |
| Valencia neutra | EP | 3.0667 | .47974 | 12 |
| | CONTROL | 3.2583 | .43214 | 12 |
| | Total | 3.1625 | .45713 | 24 |
| Valencia positiva | EP | 2.0333 | .41524 | 12 |
| | CONTROL | 2.2208 | .49473 | 12 |
| | Total | 2.1271 | .45683 | 24 |

Tabla 12. Medias y DE para ambos grupos en la dimensión de valencia.

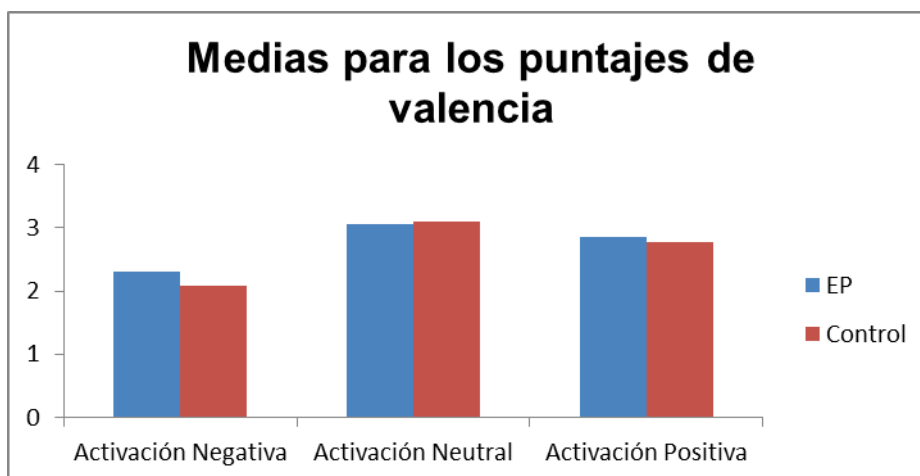


Figura 32. Medias para los puntajes de valencia para ambos grupos.

Para el análisis de valencia se encontró que los tres dominios eran diferentes entre sí, sin embargo, tampoco se encontraron resultados significativos con un $\alpha=.05$ para el grado de activación entre el grupo con EP y el grupo control.

Tabla 13. Comparaciones por parejas

| (I) Dominio | (J) Dominio | Diferencia de medias (I-J) | Error estándar | Sig. ^b | 95% de intervalo de confianza para diferencia ^b | |
|-------------|-------------|----------------------------|----------------|-------------------|--|-----------------|
| | | | | | Límite inferior | Límite superior |
| Negativo | Neutral | .715 [*] | .116 | .000 | .414 | 1.015 |
| | Positivo | 1.750 [*] | .157 | .000 | 1.343 | 2.157 |
| Neutral | Negativo | -.715 [*] | .116 | .000 | -1.015 | -.414 |
| | Positivo | 1.035 [*] | .105 | .000 | .763 | 1.308 |
| Positivo | Negativo | -1.750 [*] | .157 | .000 | -2.157 | -1.343 |
| | Neutral | -1.035 [*] | .105 | .000 | -1.308 | -.763 |

Tabla 13. Comparaciones entre grupos para la dimensión de valencia para los dominios negativo, positivo, neutral, utilizando Bonferroni para varias comparaciones.

Tabla 14. Comparaciones entre grupos

| Dominio | (I) Parkinson | (J) Parkinson | Diferencia de medias (I-J) | Error estándar | Sig. ^a | 95% de intervalo de confianza para diferencia ^a | |
|---------|---------------|---------------|----------------------------|----------------|-------------------|--|-----------------|
| | | | | | | Límite inferior | Límite superior |
| 1 | EP | CONTROL | -.246 | .169 | .161 | -.597 | .105 |
| | CONTROL | EP | .246 | .169 | .161 | -.105 | .597 |
| 2 | EP | CONTROL | -.192 | .186 | .315 | -.578 | .195 |
| | CONTROL | EP | .192 | .186 | .315 | -.195 | .578 |
| 3 | EP | CONTROL | -.188 | .186 | .326 | -.574 | .199 |
| | CONTROL | EP | .188 | .186 | .326 | -.199 | .574 |

Tabla 14. Comparaciones entre grupos para la dimensión de valencia para los dominios negativo, positivo, neutral, utilizando Bonferroni para varias comparaciones.

En el reconocimiento de emociones no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos con un $\alpha > .05$

Tabla 15. Resultados de chi cuadrada para cada emoción

| | EP | Control | Chi cuadrada |
|------------------|-------|---------|----------------------|
| Felicidad | 100% | 100% | - |
| Asco | 58.3% | 75% | .750 $\alpha = .33$ |
| Enojo | 41.7% | 50% | .168 $\alpha = .5$ |
| Miedo | 0% | 16.7% | 2.182 $\alpha = .23$ |
| Neutral | 66.7% | 91.7% | 2.274 $\alpha = .15$ |
| Sorpresa | 16.7% | 16.7% | - |
| Tristeza | 83.3% | 100% | 2.182 $\alpha = .23$ |

Tabla 15. Porcentaje de respuestas correctas y Chi cuadrada para cada emoción en el reconocimiento.

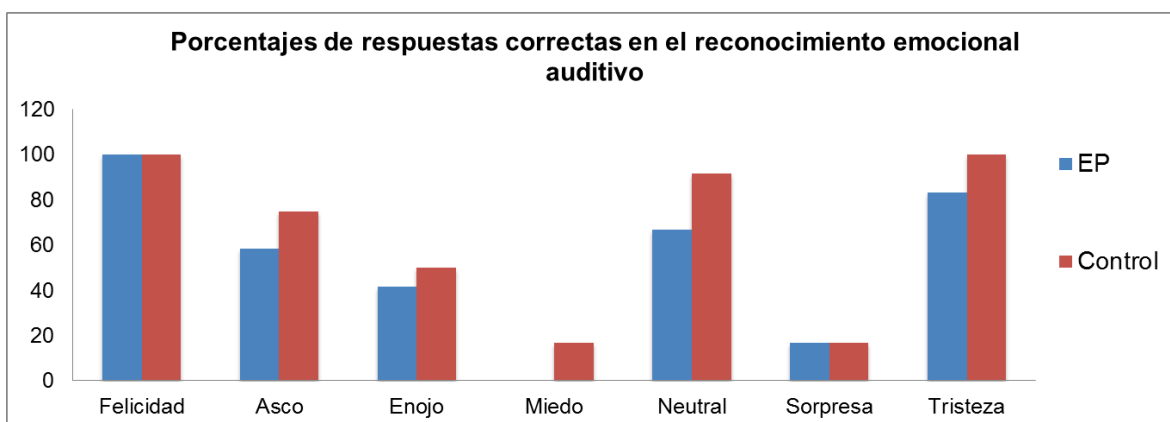


Figura 33. Medias para los puntajes de reconocimiento para ambos grupos.

Se encontraron diferencias significativas en la muestra para el reconocimiento del asco de acuerdo al estadio de EP en el que se encontraban los pacientes, $\chi^2 = 11.000$, $gl = 4$, $\alpha = .027$.

Tabla 16. Resultados de chi cuadrada para los estadios de Parkinson

| | Estadio I | Estadio II | Estadio III | Estadio IV | Chi cuadrada |
|-----------|-----------|------------|-------------|------------|--------------------|
| Felicidad | 2 | 3 | 5 | 1 | - |
| Asco | 2 | 3 | 0 | 1 | 11. $\alpha=.012$ |
| Enojo | 1 | 2 | 1 | 1 | 3.06 $\alpha=.381$ |
| Miedo | 0 | 0 | 0 | 0 | - |
| Neutral | 2 | 3 | 1 | 1 | 7.54 $\alpha=.056$ |
| Sorpresa | 0 | 0 | 2 | 0 | 2.93 $\alpha=.402$ |
| Tristeza | 2 | 3 | 3 | 1 | 2.93 $\alpha=.402$ |

Tabla 16. Resultados de chi cuadrada para los diferentes estadios Hoehn & Yahr de la EP.

La edad fue una variable que se correlacionó negativamente con el reconocimiento de todas las emociones, excepto felicidad y sorpresa, teniendo que dicha variable se correlaciona moderadamente con asco $r= -.635$ $p= .001$, enojo $r= -.644$ $p= .001$; y correlaciones débiles con miedo $r= -.471$ $p=.020$, neutral $r= -.415$ $p=.044$, así como con la tristeza $r= -.407$ $p= .049$.

Otra variable en la que se encontraron correlaciones negativas con el reconocimiento de las emociones fue el puntaje en UPDRS con y sin medicamento. Teniendo correlaciones moderadas para asco y UPDRS ON $r= -.667$ $p= .025$, y con UPDRS OFF $r= -.760$ $p= .007$; para neutral y UPDRS ON $r= -.758$ $p= .007$, y marginalmente con UPDRS OFF $r= -.571$ $p= .066$; para felicidad también se encontró una correlación marginal con UPDRS OFF $r= -.572$ $p= .066$.

Solamente una correlación débil se encontró con el puntaje en la escala de depresión (BDI) y el reconocimiento del asco $r= -.423$ $p= .039$.

Tabla 17. Correlaciones para reconocimiento

| | Edad | UPDRS ON | UPDRS OFF | Años Evolución | Dosis L-Dopa | Puntaje Natural BAI | Puntaje Natural BDI |
|----------------|---------|-------------|--------------|-------------------|-----------------|---------------------------|---------------------------|
| Felicidad. | -.189 | .011 | -.572 | .089 | -.487 | -.201 | -.152 |
| Reconocimiento | .377 | .974 | .066 | .782 | .108 | .346 | .478 |
| | 24 | 11 | 11 | 12 | 12 | 24 | 24 |
| Asco. | -.635** | -.667* | -.760** | -.255 | -.292 | -.322 | -.423* |
| Reconocimiento | .001 | .025 | .007 | .425 | .357 | .125 | .039 |
| | 24 | 11 | 11 | 12 | 12 | 24 | 24 |
| Enojo. | -.644** | -.446 | -.431 | -.170 | -.279 | .052 | -.143 |
| Reconocimiento | .001 | .169 | .185 | .598 | .380 | .811 | .504 |
| | 24 | 11 | 11 | 12 | 12 | 24 | 24 |
| Miedo. | -.471* | -.321 | -.461 | -.306 | -.181 | -.335 | -.394 |
| Reconocimiento | .020 | .335 | .154 | .333 | .574 | .109 | .057 |
| | 24 | 11 | 11 | 12 | 12 | 24 | 24 |
| Neutral. | -.415* | -.758** | -.571 | -.472 | -.287 | -.229 | -.271 |
| Reconocimiento | .044 | .007 | .066 | .122 | .366 | .282 | .200 |
| | 24 | 11 | 11 | 12 | 12 | 24 | 24 |
| Sorpresa. | -.291 | .170 | -.266 | .042 | .073 | -.105 | -.169 |
| Reconocimiento | .167 | .618 | .428 | .897 | .821 | .626 | .430 |
| | 24 | 11 | 11 | 12 | 12 | 24 | 24 |
| Tristeza. | -.407* | -.223 | -.486 | -.389 | -.496 | -.201 | -.155 |
| Reconocimiento | .049 | .510 | .129 | .211 | .101 | .347 | .470 |
| | 24 | 11 | 11 | 12 | 12 | 24 | 24 |

Tabla 17. Correlaciones para el reconocimiento con UPDRS ON, UPDRS OFF, años de evolución de la EP, dosis de L-dopa diaria, puntaje en escala de ansiedad (BAI) y depresión).

CAPÍTULO VI. DISCUSIÓN

La EP es un modelo útil para el estudio del procesamiento emocional debido a que se pueden examinar los sustratos neuronales del procesamiento emocional en cada una de las fases, los cuales coinciden con los afectados en la enfermedad. Sin embargo, para el estudio del procesamiento emocional existen inconsistencias en los resultados, según la modalidad de los estímulos utilizados (visuales, auditivos, etc.), siendo los auditivos los que presentan menor consistencia en los hallazgos, debido a limitaciones como la edad o las barreras culturales (en el estudio de la prosodia) (Belin et al. 2008).

El objetivo del presente estudio fue evaluar el procesamiento emocional en las dimensiones de activación, valencia y reconocimiento en pacientes con EP y un grupo control, utilizando la prueba MAV (Belin et al. 2008).

Ya que se encontraron diferencias en los síntomas de ansiedad y depresión, siendo mayores en los pacientes con EP que en el grupo control, se aplicaron como covariables para reconocer el efecto real de la EP, sin llegar a una correlación significativa para explicar las tendencias en las dimensiones estudiadas en los pacientes con EP. La ansiedad y depresión son síntomas no motores comunes en la EP (Kulisevsky et al., 2008), relacionados principalmente con la hipofunción de la vía mesolímbica, en estructuras como ganglios basales y sus conexiones hacia CPF (Isella et al., 2002).

Para el siguiente apartado se dividirán las emociones en diferentes dominios, para así analizar los resultados con mayor claridad.

Emociones Neutras

Para el procesamiento emocional de emociones neutras, se encontró que no existen diferencias significativas en ambos grupos ante las dimensiones de activación, lo cual indica que para esta dimensión los estímulos utilizados sirven como base para ambos grupos, acercándose al valor de 3 (media teórica) en la escala Likert utilizada. Para la valencia se observa una diferencia entre las medias

de ambos grupos, lo cual sugiere que los sujetos controles perciben los sonidos neutrales como más desagradables que los pacientes con EP, sin embargo, al no ser significativa la diferencia, no se puede concluir nada y más investigación es necesaria utilizando tanto estímulos que representen emociones positivas y negativas, como estímulos neutrales, que pocas veces son utilizados en estudios pero que pueden servir como base para poder definir en qué punto se dan las alteraciones reportadas en la EP (Dara et al. 2008). Para el reconocimiento hubo una diferencia del 25% entre ambos grupos (EP: 66.7%; Control: 91.7%) lo cual indica que incluso existen diferencias en los estímulos neutros, a diferencia de lo reportado por Vélez-Feijo et al. (2006) y Van Tricht et al. (2010), quienes únicamente encuentran diferencias en emociones negativas.

Al realizar las correlaciones de las dimensiones con los estímulos neutros, no fueron significativas para activación y valencia, sin embargo se encontró una correlación negativa moderada entre el reconocimiento y el asco en la escala UPDRS ON y OFF y para la edad, lo cual sugiere que a mayor edad y puntaje en la escala UPDRS ON y OFF, menor reconocimiento del asco.

Emociones Positivas

En el caso de los estímulos positivos (*felicidad y sorpresa*) se encontró que en las dimensiones de activación y valencia no hay diferencias significativas entre ambos grupos, lo cual coincide con la literatura (Hillier et al. 2007). Para el reconocimiento se observa que no existen diferencias significativas, ya que ambos grupos pudieron identificar las emociones positivas con una efectividad del 100%, lo cual coincide con estudios previos que indican que las alteraciones en el procesamiento emocional no afectan las emociones positivas (Van Tricht et al., 2010). Al realizar las correlaciones de activación, valencia y reconocimiento con los estímulos positivos, no se mostraron significativas, lo cual sugiere que estructuras como el surco cingulado no se ve afectado en la EP (Kesler-West et al., 2001; Giussani et al., 2010).

Emociones Negativas

Por último, para los estímulos negativos (*tristeza, miedo, asco enojo*) no se encontraron diferencias significativas para las dimensiones de activación y valencia, lo cual coincide con estudios como el de Hillier et al. (2007), sin embargo se observaron tendencias en las que el grupo con EP evalúa a los estímulos negativos como “menos activadores” y “menos desagradables” que el grupo control, al igual que en estudios como el de Pell & Leonard (2003) y Dara et al. (2008). Para el reconocimiento se observa desigualdad en los porcentajes de respuestas correctas en ambos grupos, para el asco (EP=58.3%, Control=75%), el enojo (EP=41.7%, Control=50%), miedo (EP=0%, Control=16.7%), y tristeza (EP=83.3%, Control=100%), sin ser una diferencia significativa, pero que coincide con estudios previos que reportan una disminución en la capacidad de discriminar emociones negativas (Van Tricht et al., 2010; Vélez-Feijo, 2006), siendo las estructuras que pertenecen al circuito mesolímbico y su hipofuncionamiento las que subyacen esta alteración (Isella et al., 2002)

Al realizar las correlaciones de las dimensiones con los estímulos negativos, no se mostraron significativas para activación y valencia, sin embargo se encontró una correlación negativa moderada entre el reconocimiento para la escala UPDRS ON y OFF en las emociones de asco, al igual que para la edad y el reconocimiento del asco, enojo, miedo y tristeza, por lo cual se sugiere que las vías y estructuras relacionadas con la categorización de emociones negativas se degenera con el paso de los años, además de las alteraciones propias de la EP, afectan directamente al funcionamiento del procesamiento cerebral, por lo cual la edad es un factor que influye directamente al reconocimiento para ambos grupos, siendo el grupo con EP el más afectado, lo cual sugiere que a mayor evolución de la enfermedad, se da un aplanamiento emocional en los pacientes que les impide el reconocimiento de emociones, especialmente negativas, lo cual coincide con investigaciones como la de Vélez-Feijo (2006).

En general, los resultados obtenidos en esta investigación pueden deberse a diversos factores, por ejemplo, que estructuras como los ganglios basales,

encargados de la decodificación eficiente de la información a partir del discurso, no tienen un papel principal en las dimensiones de activación y valencia ante ráfagas emocionales como las del MAV. Otra posible explicación es que ya que pruebas como el MAV no requieren de un procesamiento tan complejo como el que se necesita para dar significado a extractos musicales, solamente se pudieron reconocer tendencias, por lo que se puede observar que incluso con estímulos “primitivos”/simples se pueden discriminar las diferentes alteraciones que se presentan en la EP.

Debido a la diferencia entre las etapas H&Y para el grupo con EP, se sugiere aumentar la muestra para que se puedan visualizar las alteraciones en el procesamiento emocional en cada estadio, ya que parece que en etapas tempranas no se pueden distinguir, pero a medida que avanza la enfermedad aparecen tendencias en valencia y reconocimiento ante estímulos negativos, hasta llegar al aplanamiento emocional en etapas tardías.

CONCLUSIÓN

Debido al contraste en los resultados obtenidos en esta investigación comparados con investigaciones previas que reportan deficiencias en el reconocimiento emocional en la EP, se sugiere que aunque el reconocimiento y la experiencia subjetiva emocional (activación y valencia) depende en parte de redes cerebrales en común, existe una interdependencia que puede constituir diferentes componentes de la emoción, siendo la experiencia emocional un conjunto de procesos con diferentes componentes especializados. Los resultados de la presente investigación mostraron diferencias, en especial para la dimensión de valencia en estímulos, demostrando que en la EP existen tendencias al aplanamiento emocional.

Los resultados pueden ser interpretados como que no solo la producción y reconocimiento de prosodia emocional está afectada en la EP (Benke et al. 1998), sino también se pueden observar alteraciones en dimensiones como activación y valencia utilizando estímulos menos complejos que la prosodia, lo cual nos permite identificar los cambios que existen en la EP, utilizando diferentes estímulos. Al enfocarse en los aspectos fisiológicos que podrían explicar los resultados, para las dimensiones de activación y valencia se puede sugerir que existe una alteración no significativa en estructuras como la amígdala, involucrada en el procesamiento tanto visual como auditivo, en especial en vocalizaciones y estímulos negativos (Fectaeau et al. 2007). Al ser las emociones clasificadas como “negativas” (enojo, miedo, asco, tristeza) , además de la amígdala, se sugiere que existen afectaciones en ganglios basales, encargados del procesamiento de la percepción asco (Sprengelmeyer et al. 1996), y posiblemente en el lóbulo frontal ventromedial, involucrado en el procesamiento no verbal de vocalizaciones emocionales de tristeza (Scott et al. 2010).

Además de las estructuras ya mencionadas, es importante recordar las principales vías afectadas en la EP y que están involucradas en el procesamiento emocional como el circuito estriado-tálamo-cortical al igual que la vía dopaminérgica mesolímbica pueden ofrecer una explicación a los resultados obtenidos, debido a

que tiene dicha vía tiene efecto sobre la funcionalidad de la vía que une los ganglios basales a la corteza orbitofrontal (Cummings, 1993). Debido a que no se encontraron diferencias en ninguna de las dimensiones, se pueden hipotetizar diferentes razones como que es más difícil inferir emociones a partir de la audición que a partir de rostros, debido a que hay factores que afectan la exactitud para reconocer voces (55-65% en voces estandarizadas, 75% en rostros) como la diferencia en producir patrones vocales estables, a diferencia de los estímulos visuales de rostros, en los que la configuración muscular básica ayuda a la identificación (Scherer, 2003), y es por eso que existe una varianza más notoria en estudios que utilizan estímulos auditivos en comparación con los que utilizan rostros o imágenes.

LIMITACIONES E IMPLICACIONES FUTURAS

En lo referente a la activación, se sugiere la utilización de una medición fisiológica para investigaciones futuras. Esto debido a que investigaciones como la de Wieser et al. (2009) demostró que pacientes con EP tienen una activación fisiológica menor a sujetos controles, utilizando imágenes con carga emocional como estímulos, por lo cual se podría estudiar si dicha activación también se puede observar ante estímulos auditivos.

Una sugerencia para investigaciones futuras es incrementar la muestra de ambos grupos, para poder obtener una muestra significativa de pacientes contemplando factores como UPDRS, H&Y, dosis L-Dopa, entre otros, y así poder dilucidar cuál de los factores ejerce un mayor efecto en el procesamiento emocional. Otra propuesta es evaluar a los pacientes con EP, en estado ON y OFF, ya que se ha visto que la L-Dopa altera funciones como la sincronización motora repetitivo (Jones et al. 2008) y puede estar afectando el desempeño de los pacientes durante las pruebas.

Al ser la EP caracterizada por alteraciones no solo motoras, sino cognitivas y emocionales, para poder estudiar el papel de circuitos dopaminérgicos en el

procesamiento emocional se sugiere que los pacientes sean pareados por variables cognitivas y sociodemográficas, las cuales se excluyeron en este estudio pero que podrían servir para la obtención de resultados más exactos y poder ver la relevancia de dichos factores en el procesamiento emocional. Gracias a estudios como el de Gray & Tickle-Degnen (2010) se puede observar que existen moderadores potenciales como las habilidades visoespaciales y de funciones ejecutivas que podrían explicar la incongruencia existente en estudios previos en EP, por lo que se sugiere que los sujetos con EP tengan un sujeto control pareado por estos moderadores. Algunos autores también señalan la relación entre el reconocimiento prosódico y la memoria de trabajo (Péron et al. 2012), sugiriendo que ésta tiene un efecto en los déficits en el reconocimiento prosódico emocional por lo que es necesaria investigación en este tema, para poder confirmar o rechazar esta hipótesis y para poder analizar si estos déficits se dan también ante estímulos como vocalizaciones no verbales con contenido emocional, además de poder entender las alteraciones en emociones negativas en la interacción de los pacientes, que llevan al aplanamiento emocional conforme avanza la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA:

- Antonelli, F., Strafella, A. (2014). Behavioral disorders in Parkinson's disease: The role of dopamine. *Parkinsonism and Related Disorders*; 20S1: S10-S12.
- Ardila, A., Ostrosky, F (2012). Guía para el Diagnóstico Neuropsicológico. Disponible en http://www.ineuro.cucba.udg.mx/libros/bv_guia_para_el_diagnostico_neuropsicologico.pdf
- Aarsland, K., Bonnick, J., Larsen, O., Tysnes, G. (2009). Cognitive impairment in incident, untreated Parkinson's disease: the Norwegian Parkwest study. *Neurology*; 72: 1121-1126.
- Aarsland, D., Zaccai, J., Brayne, C. (2005). A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's Disease. *Movement Disorders*; 20: 1255-1263.
- Aarsland, D., Larsen, J., Lim, N., Januin, C., Karlsen, K., Tandberg, E., Cummings, J. (1999). Range of neuropsychiatric disorders in patients with Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*; 67: 492-496.
- Adolphs, R., Schul, R., Tranel, D. (1998). Intact recognition of facial emotion in Parkinson's Disease. *Neuropsychology*; 12: 253-258.
- Adolphs, R., Jansari, A., Tranel, D. (2001). Hemispheric perception of emotional valence from facial expressions. *Neuropsychology*; 15: 516-524.
- Afifi, A., Bergman, R. (2001). *Neuroanatomía Funcional*. México. McGraw-Hill Interamericana.
- Alexander, G., Crutcher, M., DeLong, M. (1990). Basal ganglia-thalamocortical circuits: Parallel substrates for motor, oculomotor, "prefrontal" and "limbic" functions. *Program Brain Research*; 85: 119-146.
- Ariatti, A., Benuzzi, F., Nichelli, P. (2008). Recognition of emotions from visual and prosodic cues in Parkinson's Disease. *Neurological Science*; 29: 219-227.
- Baggio, H., Segura, B., Ibarretxe-Bilbao, I., Valldeoriola, I., Martí, J., Compta, Y., Tolosa, E., Junque, C. (2012). Structural correlates of facial emotion

- recognition deficits in Parkinson's disease patients. *Neuropsychologia*; 50: 2121-2128.
- Barone, P., Antonini, A., Colosimo, C. (2009). The PRIAMO study: a multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in PD. *Mov. Disord*; 24: 1641-1649.
 - Barr, R., Hopkins, B., Greene, J. (2000). *Crying as a sign, a symptom, and a signal*. Cambridge University Press. New York.
 - Bartels, A., Leenders, K. (2009). Parkinson's Disease: The syndrome, the pathogenesis and pathophysiology. *Cortex*; 45: 915-921.
 - Baumann, C. (2012). Epidemiology, diagnosis and differential diagnosis in Parkinson's disease tremor. *Parkinsonism Relat Disord*; 18 (1): 590-592.
 - Baumgartner, T., Esslen, M., Jancke, L. (2006). From emotion perception to emotion experience; Emotions evoked by pictures and classical music. *International Journal of Psychophysiology*; 60: 34-43.
 - Bayulkem, K., Lopez, G., (2010). Nonmotor fluctuations in Parkinson's disease: clinical spectrum and classification. *Journal Neurological Science*; 289 (1-2): 89-92.
 - Belin, P., Fillion-Bilodeau, S., Gosselin, F. (2008). The Montreal Affective Voices: A validated set of nonverbal affect bursts for research on auditory affective processing. *Behavior Research Methods*; 40 (2): 531-539.
 - Belin, P., Fectaeau, S., Bedard, C. (2004). Thinking the voice: neural correlates of voice perception. *Trends in Cognitive Science*; 8: 129-135.
 - Benamer, H., Patterson, J., Grosset, D., Booj, J., De Bruin, K., van Royen, E. (2000). Accurate differentiation of parkinsonism and essential tremor using visual assessment of FP-CIT SPECT imaging. *Mov Disord*; 15: 503-510.
 - Benke, T., Bosch, S., Andree, B. (1998) A study of emotional processing in Parkinson's Disease. *Brain and Cognition*; 38: 36-52.
 - Berg, E; Björnram, C., Hartelius, L., Laakso, K., & Johnels, B. (2003). High-level language difficulties in Parkinson's disease. *Clinical Linguistics and Phonetics*; 17: 63-80.

- Berry, E., Nicolson, R., Foster, J., Behrmann, M., Sagar, H. (1999). Slowing reaction time in Parkinson's disease: The involvement of the frontal lobes. *Neuropsychologia*; 37: 787-795.
- Bhidayasiri, R., Tarsy, D. (2012). *Movement disorders: A video atlas*. Clinical Neurology. Springer.
- Blair, R., Morris, J., Frith, C., Perrett, D., Dolan, R. (1999). Dissociable neural responses to facial expressions of sadness and anger. *Brain*. Oxford University Press.
- Blonder, L., Gur, R., & Gur, R. (1989). The effects of right and left hemiparkinsonism on prosody. *Brain and Language*; 36: 193-207.
- Bloem, B., Van-Vugt, J., Beckley, D. (2001). Postural instability and falls in Parkinson's disease. *Advances in Neurology*; 87: 209-23.
- Bonfanti, A., Gatto, E. (2010). Kleptomania. An unusual impulsive control disorder in Parkinson's Disease. *Park Relat Disord*; 16 (5): 358-359.
- Bonnet, A., Jutras, M., Czernecki, V., Corvol, J., Vidailhet, M. (2012). Nonmotor symptoms in Parkinson's disease in 2012: relevant clinical aspects. *Parkinson's Disease*; 198-316.
- Bowen, F. (1976). Behavioral alteration in patients with basal ganglia lesions. *Research Publications Association for Research in Nervous and Mental Disease*; 55: 169-180.
- Braak, H., Del Tredici, K., Rub, V., de Vos, R., Steur, E., Braak, E. (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's Disease. *Neurobiol Aging*; 24: 197-211.
- Breitenstein, L., Daum, I., Ackermann, H. (1998). Emotional processing following cortical and subcortical brain damage: Contribution of the fronto-striatal circuitry. *Behavioural Neurology*; 11: 29-42.
- Breitenstein, L., Van Lancker, D., Daum, I., Waters, C. (2001). Impaired perception of vocal emotions in Parkinson's disease: influence of speech time processing and executive functioning. *Brain and Cognition*; 45: 277-314.
- Bronner, G., Cohen, O., Yahalom, G., Kozlova, E., Orlev, Y., Molshatzki, N. (2014). Correlates of quality of sexual life in male and female patients with

- Parkinson's Disease and their partners. *Parkinsonism Related Disorders*; 20: 1085-1088.8
- Brooks, D., Pavese, N. (2011). Imaging biomarkers in Parkinson's Disease. *Progress in Neurobiology*; 95: 614-628.
 - Brown, R., Marsden, C. (1990). Cognitive function in Parkinson's disease: From description to theory. *Trends in Neurosciences*; 13: 21-29.
 - Bruck, A., Aalto, S., Nurmi, E., Bergman, J., Rinne, J. (2005). Cortical 6-(18F) fluoro-L-Dopa uptake and frontal cognitive functions in early Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging*; 26: 891-898.
 - Bruck, C., Wildgruber, D., Kreifelts, B., Kruger, R., Wachter, T. (2011). Effects of subthalamic nucleus stimulation on emotional prosody comprehension in Parkinson's disease. *Plos One*; 6 (4): 140-152.
 - Burn, D. (2002). Beyond the iron mask: Towards better recognition and treatment of depression associated with Parkinson's Disease. *Mov Disorders*; 17 (3). 445-454.
 - Cabello, C., Thune, J., Pakkenberg, H., Pakkenberg, B. (2002). Ageing of substantia nigra in humans: cell loss may compensate by hypertrophy. *Neuropathology and Applied Neurobiology*; 28: 283-291.
 - Calvo, M., Nummenmaa, L. (2011). Time course of discrimination between emotional facial expressions: The role of visual saliency. *Vision Research Journal*; 51(15): 1751-1759.
 - Carbon, M., Ma, Y., Barnes, A., Dhawan, V., Chaly, T., Ghilardi, M., Eidelberg, D. (2004). Caudate nucleus: influence of dopaminergic input on sequence learning and brain activation in parkinsonism. *Neuroimage*; 21: 1497-1507.
 - Carlsson, A. (1993). Thirty years of dopamine research. *Adv Neurol*; 60: 1-10.
 - Chaudhuri, K., Yates, L., Martinez-Martin, P. (2005). The Non-motor Symptom complex of Parkinson's disease: A comprehensive assessment is essential. *Current Neurology and Neuroscience Reports*; 5 (4): 275-283.
 - Chiara, P., Zangaglia, R., Sinforiani, E., Minafra, B., Bertaia, I., Pacchetti, C. (2013). Cognitive function in Parkinson's disease: The influence of gender. *Basal Ganglia*; 3: 131-135.

- Chu, Q., Andersen, A., Zhang, Z., Ovadia, A., Cass, W., Gash, D., Avison, M. (2002). Functional MRI of basal ganglia responsiveness to levodopa in parkinsonian rhesus monkeys. *Experimental Neurology*; 158: 63-75.
- Clark, U., Nearing, S., Cronin-Golomb, A. (2008). Specific impairments in the recognition of emotional facial expressions in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*; 46: 2300-2309.
- Colosimo, C., Albanese, A., Hughes, A., De Bruin, V., Lees, J. (1995). Some specific clinical features differentiate multiple system atrophy (striatonigral variety) from Parkinson disease. *Archives in Neurology*; 52: 294-8.
- Costa, A., Peppe, A., Carlesimo, G., Salamone, G., Caltagirone, C. (2007). Neuropsychological correlates of alexithymia in Parkinson's Disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*; 13: 980-992.
- Cooper, I. (1960). Neurosurgical relief of intention tremor due to cerebellar disease and multiple sclerosis. *Arch Phys Med*; 41: 1-4.
- Cummings, J. (1998). Depression in Parkinson's Disease: A review. *Ann J Psychiatry*; 149: 443-454.
- Czernecki, V., Pillon, B., Houeto, J., Pochon, J., Levy, R., Dubois, B. (2002). Motivation, reward, and Parkinson's Disease: Influence of dopatherapy. *Neuropsychologia*; 40: 2257-2267.
- Dara, C., Monetta, L., Pell, M. (2008). Vocal emotion processing in Parkinson's disease: Reduced sensitivity to negative emotions. *Brain Research*; 1188: 100-111.
- Daum, I., Shugens, M., Spieker, S., Poser, U., Shonle, P., Birbaumer, N. (1995). Memory and skill acquisition in Parkinson's disease and frontal lobe dysfunction. *Cortex*; 31: 413-432.
- Den Brock, M., van Dalen, J., van Gool, W., van Charante, E., de Bie, R., Richard, E. (2015). Apathy in Parkinson's Disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov. Disord*; 30: 759-769.
- Dorsey, E., Constantinescu, R., Thompson, J., Biglan, K., Holloway, R., Kieburtz, R., Marshall, F., Ravina, B., Schifittu, G., Siderowf, A., Tanner, C.

- (2007). Projected number of people with Parkinson's Disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology*; 68 (5): 384-386.
- Doty, R., Deems, D., Stellar, S. (1998). Olfactory dysfunction in parkinsonism; a general deficit unrelated to neurologic signs, disease stage, or disease duration. *Neurology*; 38: 1237-1244.
 - Doty, R. (2012). Olfactory dysfunction in Parkinson's disease. *Nat Rev Neurol*. Doi:10.1038/nrneurol.2012.80.
 - Dujardin, K., Blairy, S., Defebvre, L. (2004). Deficits in decoding emotional facial expressions in Parkinson's Disease. *Neuropsychologia*; 42: 239-250.
 - Ekman, P., Friesen, W. (1971). Constants across cultures in the face and emotion. *J. Pers. Soc. Psychol*; 17: 124-129.
 - Ekman, P., Friesen, W., Hager, J. (2002). *The facial coding system*. London. UK.
 - Ethofer, T., Kreifelts, B., Wiethoff, S., Wolf, J., Grodd, W., Vuilleumier, P., Wildgruber, D. (2009). Differential influences of emotion, task, and novelty on brain regions underlying the processing of speech melody. *Journal of Cognitive Neurosciences*; 21: 1255-1268.
 - Fabbrini, G., Brotchie, J., Grandas, F., Nomoto, M., Goets, C. (2007). Levodopa-induced dyskinesias. *Mov. Disord*; 22(10): 1379-1389.
 - Fahn, S., Elton, R. (1987). Unified Parkinson's Disease Rating Scale. Recent development in Parkinson's disease. 2: 53-164.
 - Foltnie, T., Brayne, C., Robbins, T., Barker, R. (2004). The cognitive ability of an incident cohort of Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*; 75: 539-544.
 - Francois, C., Savy, C., Jan, C., Tande, D., Hirsch, E., Yelnik, J. (2000). Dopaminergic innervation of the subthalamic nucleus in the normal state, in the MPTP treated monkeys, and in Parkinson's disease patients. *Journal of Comparative Neurology*; 425: 121-129.
 - Golan, D., Tashjian, A., Armstrong, E. (2001). *Principles of Pharmacology: The Pathophysiologic Basis of Drug Therapy*. 4rd ed. Williams and Wilkins. Philadelphia.

- Gorelick, P., Ross, E. (1987). The aprosodias: Further functional anatomical evidence for the organization of affective language in the right hemisphere. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*; 50: 553-560.
- Gotham, A., Brown, R., Marsden, C. (1988). Frontal cognitive function in patients with Parkinson's disease on and off L-Dopa. *Brain*; 94: 299-321.
- Gray, H., Tickle-Degnen, L. (2010). A meta-analysis of performance on emotion recognition tasks in Parkinson's Disease. *Neuropsychology*; 24: 176-191.
- Guehl, D., Burbaud, P., Lorenzi, C., Ramos, C., Bioluac, B., Semal, C., Demany, L. (2008). Auditory temporal processing in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*; 46: 2326-2335.
- Guissani, C., Pirillo, D., Roux, F. (2010). Mirror of the soul: A cortical stimulation study on recognition of facial emotions. *Journ Neurosurg*; 112 (3): 520-527.
- Hely, M., Morris, J., Reid, W., Trafficante, R. (2005). Sydney multicenter study of Parkinson's disease: non L-Dopa responsive problems dominate at 15 years. *Movement Disorders*; 20: 190-199.
- Hely, M., Reid, W., Adena, M., Halliday, G., Morris, J. (2008). The Sidney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Movement Disorders*; 23: 837-844.
- Hernando-Requejo, V., Pastor, J., Pena, E., Carrasco-Moro, R., Pedrosa-Sanchez, M., Pulido-Rivas, P. & Sola, R. (2008). Unilateral subthalamic stimulation in the treatment of advanced Parkinson's disease. *Revista de Neurología*; 46: 18-23.
- Hilker, R., Thomas, A., Klein, J., Weisenbach, S., Kalbe, E., Burghaus, L., Jacobs, A., Herholz, K., Heiss, W. (2005). Dementia in Parkinson's disease: functional imaging of cholinergic and dopaminergic pathways. *Neurology*; 65: 1716-1722.
- Hillier, A., Beversdorf, D., Raymer, A., Williamson, D., Heilman, K. (2007). Abnormal sensitivity word ratings in Parkinson's Disease. *Neurocase*; 13 (2): 81-85.
- Hoehn, M., Yahr, M. (1967). Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*; 17: 427-442.

- Holloway, R., Shoulson, I., Fahn, S. (2004). Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson's disease: A four-year randomised controlled trial. *Archives of Neurology*; 61: 1044-1053.
- Hornykiewicz, O. (2006). The discovery of dopamine deficiency in the parkinsonian brain. *Journal Neural Transm Suppl*; 70: 9-15.
- Hughes, A., Daniel, S., Lees, A. (1993). The clinical features of Parkinson's disease in 100 histologically proven cases. *Advances in Neurology*; 60: 595-599.
- Isella, V., Melzi, P., Grimaldi, M., Piolti, R., Ferrarese, C., Frattola, L., Appollonio, I., Iurlaro, S. (2002). Clinical Neuropsychological and Morphometric Correlates of apathy in Parkinson's Disease. *Movement Disorders*; 17(2): 366-371.
- Ito, K., Nagano-Saito, A., Kato, T., Arahata, Y., Nakamura, A., Kawasumi, Y., Hatano, K., Abe, Y., Yamada, T., Kachi, T., Brooks, D. (2002). Striatal and extrastriatal dysfunction in Parkinson's disease with dementia: a 6-(18F) fluoro-L-Dopa PET study. *Brain*; 125: 1358-1365.
- Jacobs, D., Shuren, J., Bowers, D., Heilman, K. (1995). Emotional facial imagery perception, and expression in Parkinson's Disease. *Neurology*; 45: 1696-1702.
- Janvin, C., Aarsland, D., Larsen, J. (2003). Neuropsychological profile of patients with Parkinson's disease without dementia. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*; 15: 126-131.
- Javoy-Agid, F., Agid, Y. (1980). Is the mesocortical dopaminergic system involved in Parkinson disease? *Neurology*; 30: 1326-1330.
- Javoy-Agid, F., Ruberg, M., Taquet, H., Boboboza, B., Agid, Y. (1984). Biochemical neuropathology of Parkinson's disease. *Advances in Neurology*; 40: 189-197.
- Jankovic, J. (2008). Parkinson's disease: Clinical features and diagnosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*; 79: 368-376.
- Jellinger, K. (2001). The pathology of Parkinson's disease. *Advances in Neurology*; 86: 55-72.

- Jokinen, P., Bruck, A., Aalto, S., Forsback, S., Parkkola, R., Rinne, J. (2009). Impaired cognitive performance in Parkinson's disease is related to caudate dopaminergic hypofunction and hippocampal atrophy. *Parkinsonism Related Disorders*; 15: 88-93.
- Kalaitzakis, M., Gentleman, S., Pearce, R. (2013). Disturbed sleeping in Parkinson's Disease: Anatomical and pathological correlates. *Neuropathology and applied Neurobiology*; 39: 644-653.
- Kalia, L., Lang, A. (2015). Parkinson's Disease Seminar. *Movement Disorders. The Lancet*: 1-17.
- Kan, Y., Mimura, M., Kamilima, K., Kawamura, M. (2002). Recognition of emotion from moving facial and prosodic stimuli in depressed patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 75: 1667-1671.
- Kandel, E., Schwartz, J., Jessel, T. (2001). *Principles of neural science*. New York. Elsevier.
- Kawamura, M; Koyama, S. (2007). Social cognitive impairment in Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, August 2007 (4): 254-255.
- Kesler, M., Andersen, A., Smith, C., Avison, M., Davis, C., Kryscio, R., Blonder, L. (2001). Neural substrates of facial emotion processing using fMRI. *Cognitive Brain Research*; 11 (2): 213-226.
- Keus, S., Bloem, B., Hendriks, E., Bredero-Cohen, A., Munneke, M. (2007). Evidence-based analysis of physical therapy in Parkinson's disease with recommendations for practice and research. *Movement Disorders*; 22 (4): 451-460.
- Kulisevsky, J., Pagonabarraga, J., Pascual-Sedano, B., Gironelli, A., García-Sánchez, C., Martínez-Corral, M. (2008). Motor changes during sertraline treatment in depressed patients with Parkinson's disease. *European Journal of Neurology*; 15: 953-959.
- Kurtic, A., Pranjić, N. (2011). Facial expression recognition accuracy of valence emotion among high and low indicated PTSD. *Primenjena Psihologija*: 5-18.
- Kurtis, M., Rodriguez-Blazquez, C., Martinez-Martin, P. (2013). Relationship between sleep disorders and other non-motor symptoms in Parkinson's

- Disease. *Parkinsonism Related Disorders*; 19: 1152-1155.
- Lang, P. (1977). Imaginary in therapy: An information processing analysis of fear. *Behavior Disorders*; 8: 862-886.
 - Lang, P., Bradley, M., Cuthbert, B. (1999). *International affective picture system (IAPS): Technical manual and affective ratings*. Gainesville. University of Florida. Center for Research in Psychophysiology.
 - Lewy, F., Lewandowski, M. (1912). *Handbuch der Neurologie*. Band III: 920-933.
 - Lezak, L. (1995). *Neuropsychological Evaluation*. New York: Oxford University Press.
 - Litvan, I., Aarsland, C., Adler, J., Goldman, J., Kulisevsky, B. (2011). MDS Task Force on mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Critical review of PD-MCI. *Movement Disorders*; 26: 1814-1824.
 - Locascio, J., Corkin, S., Growdon, J. (2003). Relation between clinical characteristics of Parkinson's disease and cognitive decline. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*; 25: 94-109.
 - Lozza, C., Baron, J., Eidelberg, D., Mantis, M., Carbon, M., Marie, R. (2004). Executive processes in Parkinson's disease: FDG-PET and network analysis. *Human Brain Mapping*; 22: 236-245.
 - Martin, W., Loewenson, R., Resch, J., Baker, A. (1973) Parkinson's disease: clinical analysis of 100 patients. *Neurology*. 23: 783-790.
 - McAuley, J. (2003). The physiological basis of clinical deficits in Parkinson's disease. *Progress in neurobiology*; 69: 27-48.
 - McKinlay, A., Grace, R., Dalrymple-Alford, J., Roger, D. (2010). Characteristics of executive function impairment in Parkinson's disease patients without dementia. *Journal of the International Neuropsychology Society*; 16: 268-277.
 - Miller, K., Okun, M., Marsiske, M., Fennel, E., Bowers, D. (2009). Startle reflex hyporeactivity in Parkinson's Disease: An emotion-specific or arousal-modulated deficit? *Neuropsychologia*; 47: 1917-1927.

- Mitchell, R., Boucas, S. (2009). Decoding emotional prosody in Parkinson's disease and its potential neuropsychological basis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*; 31 (5): 553-564.
- Monetta, L., Pell, M. (2007). Effects of verbal working memory deficits on metaphor comprehension in patients with Parkinson's disease. *Brain and Language*; 101: 80-89.
- Morris, J., Scott, S., Dolan, R. (1999). Saying it with feeling: Neural responses to emotional vocalizations. *Neuropsychologia*; 37: 1155-1163.
- Noé-Sebastian, E., Martínez-Vila, E., Luquin-Piudo, M. (1999). La vision parkinsoniana de la figura compleja de Rey-Osterrieth. *Revista de Neurología*; 28 (4):434-435.
- Nutt, J., Wooten, F. (2005). Diagnosis and initial management of Parkinson's disease. *The New England Journal of Medicine*; 353: 1021-1027.
- O'Brien, J., Colloby, S., Fenwick, J., Williams, E., Firbank, M., Burn, D., Aarsland, D., McKeith, I. (2004). Dopamine transporter loss visualized with FP-CIT SPECT in the differential diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Archives in Neurology*; 61: 919-925.
- Ostrosky-Solís, F. (2000). Características neuropsicológicas de la enfermedad de Parkinson. *Revista de Neurología*; 30: 788-796.
- Owen, A. (2004). Cognitive deficits in Parkinson's disease: the role of frontostriatal circuitry. *Neuroscientist*;10 (6):525-537.
- Pagonabarraga, J., Kulisevsky, J. (2012). Cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease. *Neurobiology of disease*; 46: 590-596.
- Park, A., Stacy, M. (2009). Non-motor symptoms in Parkinson's Disease. *Journal of Neurology*; 256 (3): 293-298.
- Parkinson J. (1817). *An Essay on the Shaking Palsy*. Londres: Sherwood.
- Paulman, S., Pell, M., Kotz, S. (2008). Funcional contributions of the basal ganglia to emotional prosody: Evidence from ERPs. *Brain Research*; 1217: 171-178.

- Pell, M., Leonard, L. (2003). Processing emotional tone from speech in Parkinson's disease: A role for the basal ganglia. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience*; 3 (4): 275-288.
- Pell, M., Leonard, L. (2005). Facial expression decoding in early Parkinson's Disease. *Brain Research/ Cognitive Brain Research*; 23: 327-340.
- Pell, M. (2006). Cerebral mechanisms for understanding emotional prosody in speech. *Brain and Language*; 96: 221-234.
- Peron, J., Dondaine, T., Le Jeune, F., Grandjean, D., Verin, M. (2012). Emotional processing in Parkinson's Disease: A systematic review. *Movement Disorders*; 27 (2): 186-199.
- Pfeiffer, R. (2015). Non-motor symptoms in Parkinson's Disease. *Parkinsonism and Related Disorders*; <http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.09.004>.
- Phan, K., Wager, T., Taylor, S., Liberzon, I. (2002). Functional Neuroanatomy of emotion. A meta-analysis of emotion activation studies in PET and fMRI. *Neuroimage*; 16: 331-348.
- Pinera, D., Sánchez, J. (1998). Un instrument para la evaluación cuantitativa de los síntomas de la Enfermedad de Parkinson idiopática definida. *Rev Neurol*; 27: 932-939.
- Poletti, M., De Rosa, A., Bonuccelli, U. (2012). Affective symptoms and cognitive functions in Parkinson's disease. *Journal of Neurological Sciences*; 317: 97-102.
- Rachman, S. (1980). Emotional processing. *Behavior Research and Therapy*; 18: 51-60.
- Raiput, A., Rozdilsky, B., Ang, L. (1990). Levodopa efficacy and pathological basis of Parkinson syndrome. *Clinical Neuropharmacology* ;13: 553-558
- Rascol, O., Brooks, D., Korczyn, A., De Deyn, P., Clarke, C., Lang, A. (2000). A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropirinole or levodopa. *The New England Journal of Medicine*; 342: 1484-1491.

- Remy, P., Doder, M., Lees, A., Turjanski, N., Brooks, D. (2005). Depression in Parkinson's disease: Loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. *Brain*; 128: 1314-1322.
- Robinson, O., Charney, D., Overstreet, C., Vytal, K., Grillon, C. (2012). The adaptive threat bias in anxiety: Amygdala-dorsomedial prefrontal cortex coupling and aversive amplification. *Neuroimage*; 60: 523-529.
- Samii, A., Nutt, J., Ransom, B. (2004). Parkinson's Disease. *Lancet*; 363: 1783-1793.
- Sander, D., Grandjean, D., Pourtois, G., Schwartz, S., Seghier, M., Scherer, K., Vuilleumier, P. (2005). Emotion and attention interactions in social cognition: Brain regions involved in processing anger prosody. *Neuroimage*; 28: 848-858.
- Sawamoto, N., Piccini, P., Hotton, G., Pavese, N., Thielemans, K., Brooks, D. (2008). Cognitive deficits and striato-frontal dopamine release in Parkinson's disease. *Brain*; 131: 1294-1302.
- Scherer, K. (2009). *Feeling integrate the central representation of appraisal-driven response organization in emotion*. New York: Oxford University Press: 136-157.
- Scott, S., Young, A., Carder, A., Mellowell, D., Aggleton, J., Johnson, M. (1997). Impaired auditory recognition of fear and anger following bilateral amygdala lesions. *Nature*; 385: 254-257.
- Schröder, C., Möbes, J., Schütze, M., Szymanowski, F., Nager, W., Bangert, M. (2006). Perception of emotional speech in Parkinson's Disease. *Movement Disorders*; 21: 1774-1778.
- Schröder, C., Nikolova, Z., Dengler, R. (2010). Changes in emotional prosody in Parkinson's disease. *Journal of Neurological Sciences*; 289: 32-35.
- Secretaría de Salud (2006). Programa Específico de Enfermedad de Parkinson. Recuperado el 26 de marzo 2015 de www.salud.gob.mx
- Selby, G. (1984). The Graeme Robertson memorial lecture. 1983: The long-term prognosis of Parkinson's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*; 20: 1-25.

- Skell, R., Crosson, B., Nadeau, S., Algina, J., Bauer, R., Fennell, E. (2001). Basal ganglia dysfunction, working memory and sentence comprehension in patients with Parkinson's disease. *Neuropsychologia*; 39: 962-971.
- Sprengelmeyer, R., Rausch, M., Eysel, V., Przuntek, H. (1998). Neural structures associated with recognition of facial expressions of basic emotions. *The Royal Society*; 25: 1471-1495.
- Stahl, S. (2008). *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications*. 3rd ed. Cambridge University Press.
- Stebbins, G., Gabrielli, D., Masciari, F., Monti, L., Goetz, C. (1999). Delayed recognition memory in Parkinson's disease: A role for working memory. *Neuropsychologia*; 37: 503-510.
- Stefanova, E., Zlropadja, L., Stojkovic, T., Stankovic, I., Tomic, A. (2015). Mild cognitive impairment in early Parkinson's Disease using the movement disorder society task force criteria: cross-sectional study in Hoehn & Yahr stage 1. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord*; 40:199-209.
- Stoessl, A. (2012). Neuroimaging in Parkinson's Disease: From pathology to diagnosis. *Parkinsonism and Related Disorders*; 18S1: 55-59.
- Stuss, D., Levine, B. (2002). Adult clinical neuropsychology: Lessons from studies of the frontal lobes. *Annu Rev Psychol*; 53: 401-433.
- Taylor, G., Bagby, R., Parker, J. (1991). The alexithymia construct. A potential paradigm for psychosomatic medicine. *Psychosomatics*; 32: 153-164.
- Temlett, J., Thompson, P. (2006). Reasons for admission to hospital for Parkinson's disease. *Internal Medicine Journal*; 36(8): 524-526.
- Tessitore, A., Hariri, A., Fera, F. (2002). Dopamine modulates the response of the human amygdala: A study in Parkinson's Disease. *Journal of Neuroscience*; 22: 9099-9103.
- Thobois, S., Guillouet, S., Brousselle, E. (2001). Contributions of PET and SPECT to the understanding of the pathophysiology of Parkinson's Disease. *Neurophysiol Clin*; 31: 321-340.
- Tsuchiya, N., Adolphs, R. (2007). Emotion and consciousness. *Trends in Cognitive Sciences*; 11: 158-167.

- Vaillancourt, D., Slifkin, A., Newell, K. (2006). Regularity of force tremor in the influence of rTMS over the left dorsolateral prefrontal cortex on Stroop task performance. *Exp Brain Res*; 169: 279-282.
- Valkovic, P., Minar, M., Sngliarova, H., Harsany, J., Hanakova, M., Martinkova, S. (2015). Pain in Parkinson's disease: a cross sectional study of its prevalence, types and relationship to depression and quality of life. *Plos One*; 10:10136541.
- Van Tricht, M., Smeding, H., Speelman, J., Schmand, B. (2010). Impaired emotion recognition in music in Parkinson's disease. *Brain and Cognition*; 74: 58-65.
- Vélez-Feijo, A., Rieder, C., Chaues, M. (2008). Did depressive symptoms affect recognition of emotional prosody in Parkinson's Disease? *Neuropsychiatr Dis Treat*; 4: 669-674.
- Ventura, M., Baynes, K., Sigvardt, K., Unruh, A., Acklin, S., Kirsch, H., Disbrow, E. (2012). Hemispheric asymmetries and prosodic emotion recognition deficits in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*; 50: 1936-1945.
- Vuilleumier, D., Armony, J., Driver, J., Dolan, R. (2001). Effects of attention and emotion on face processing in the human brain: An event-related fMRI study. *Neuron*; 30: 829-841.
- Ward, C., Gibb, W. (1990). Research diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Advances in Neurology*; 53: 245-249.
- Weingarten, C., Sundman, M., Hickey, P., Chen, N. (2015). Neuroimaging of Parkinson's Disease. *Expanding views*; 59: 16-52.
- Weintraub, D., Koester, J., Potenza, M., Siderowf, A., Stacy, M., Voon, V., Whetteckey, J., Wunderlich, G., Lang, A. (2010). Impulse control disorders in Parkinson's Disease: A cross-sectional study of 3090 patients. *Arch Neurol*; 67 (5): 589-595.
- Wieser, M., Muhlberger, A., Alpers, G., Macht, M., Ellgring, H., Pauli, P. (2006). Emotion processing in Parkinson's Disease: Dissociation between early neuronal processing and explicit ratings. *Clinical Neurophysiology*; 117: 94-102.

- Wildgruber, D., Ethofer, T., Kreifelts, B., Grandjean, D. (2006). Cerebral processing of linguistic and emotional prosody: A network model based on fMRI studies. *Prog. Brain Res*; 156: 249-268.
- Wildgruber, D., Ethofer, T., Grandjean, D., Kreifelts, B. (2009). A cerebral network model of speech prosody comprehension. *International Journal of Speech-Language Pathology*; 11(4): 277-281.
- Winge, K. (2015). Lower urinary tract dysfunction in patients with parkinsonism and other neurodegenerative disorders. *Handb. Clin. Neurol*; 130: 335-356.
- Wirdefeldt, K., Adami, H., Cole, P., Trichopoulos, D., Mandel, J. (2011). Epidemiology and etiology of Parkinson's Disease: A review of the evidence. *Eur Journ Epidemiol*; 18: S1-S8.
- Yarnall, A., Archibald, N., Bum, D. (2012). Parkinson's Disease Medicine. *Movement Disorders*; 40: 529-535.
- Yip, J., Lee, T., Ho, S., Tsang, K., Li, L. (2003). Emotion recognition in patients with idiopathic Parkinson's Disease. *Mov Disord*; 18: 1115-1122.
- Zgaljardic, D., Borod, J., Foldi, N., Mattis, P. (2003). A review of the cognitive and behavioral sequelae of Parkinson's Disease: Relationship to frontostriatal circuitry. *Cognitive and Behavioral Neurology*; 111: 1287-1301.

Figuras:

- Figura 1: Recuperado de <http://toparaeladultomayor.blogspot.mx/2012/11/sindrome-de-parkinson.html> el 4 de enero de 2016.
- Figura 2: Recuperado de Parkinson's disease: Diagnosis (Brooks, 2012) el 4 de enero de 2016.
- Figura 3: Recuperado de Contributions of PET and SPECT to the understanding of the pathophysiology of Parkinson's disease (Thobois et al., 2001) el 4 de enero de 2016.
- Figura 4: Recuperado de Parkinson's disease (Yarnall et al., 2012) el 4 de

- enero de 2016.
- Figura 5: Recuperado de <http://www.ictusyalzheimer.com/parkinson-y-parkinsonismos/que-es-la-enfermedad-de-parkinson/> el 4 de enero de 2016.
 - Figura 6: Recuperado de <http://consorciodeneuropsicologia.org/11-de-abril-dia-mundial-de-la-enfermedad-de-parkinson/> el 4 de enero de 2016.
 - Figura 7: Recuperado y adaptado de <http://scr.zacks.com/News/Press-Releases/Press-Release-Details/2015/AMBS-A-Deep-Look-At-Amarantus-Phase-2b-Eltoprazine-For-Parkinsons-Dyskinesia/default.aspx> el 4 de enero de 2016.
 - Figura 8: Recuperado de Parkinson's disease (Yarnall et al., 2012) el 4 de enero de 2016.
 - Figura 9: Recuperado de http://www.nature.com/nrneuro/journal/v8/n6/fig_tab/nrneuro.2012.80_F1.html el 4 de enero de 2016.
 - Figura 10: Recuperado y adaptado de Parkinson's disease Seminar (Kalia & Lang, 2015) el 4 de enero de 2016.
 - Figura 11: Recuperado y adaptado de Recognizing Emotion From Facial Expressions: Psychological and Neurological Mechanisms (Adolphs, 2002) el 4 de enero de 2016.
 - Figura 12: Recuperado de <http://mlmsoftwarezindia.us/international-affective-picture-system-iaps-download.html> el 4 de enero de 2016.
 - Figura 13: Recuperado de <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download;jsessionid=1BFB16D759FCF1407A4D9206213448A2?doi=10.1.1.44.395&rep=rep1&type=pdf> el 4 de enero de 2016.
 - Figura 14: Recuperado de Emotional voices in context. A neurobiological model of multimodal affective information processing (Bruck et al., 2011) el 4 de enero de 2016.
 - Figura 15: Recuperado de Emotional voices in context A neurobiological model of multimodal affective information processing (Bruck et al., 2011) el 4 de enero de 2016.

- Figura 16: Recuperado de Vocal emotion processing in Parkinson's disease: Reduced sensitivity to negative emotions (Dara et al., 2008) el 4 de enero de 2016.
- Figura 17: Recuperado de Hemispheric asymmetries and prosodic emotion recognition deficits in Parkinson's disease (Ventura et al., 2012) el 4 de enero de 2016.