



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE PSICOLOGÍA

**Efectos del tratamiento con levodopa sobre
el funcionamiento cognitivo en pacientes
con Enfermedad de Parkinson**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
LICENCIADA EN PSICOLOGÍA**

**P R E S E N T A:
MARÍA NATIVIDAD ESQUIVEL ESPINOZA**

DIRECTORA:

MTRA. MARÍA GUADALUPE GONZÁLEZ OSORNIO

REVISORA: DRA. FEGGY OSTROSKY SHEJET

SINODALES:

DRA. MAURA JAZMÍN RAMÍREZ FLORES

DR. FELIPE CRUZ PÉREZ

MTRO. DAVID TREJO MARTÍNEZ





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.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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..... 6

Introducción..... 7

CAPÍTULO I: Enfermedad de Parkinson

1.1 Enfermedad de Parkinson 8

1.2 Epidemiología 8

1.3 Clasificación de síndromes parkinsonianos 9

1.4 Etiología 11

1.5 Fisiopatología 12

1.6 Síntomas motores..... 20

1.7 Diagnóstico 22

1.8 Tratamiento 25

1.8.1 Tratamiento sintomático 26

1.8.2 Tratamiento neuroprotector 34

1.8.3 Tratamiento restaurador 34

1.9 Evolución 35

1.10 Síntomas no motores..... 42

CAPÍTULO II: Características neuropsicológicas

2.1 Neuropsicología	46
2.2. Evaluación Neuropsicológica vs Psicometría	47
2.2 Evaluación de lápiz y papel	48
2.3 Antecedentes de Evaluación Neuropsicológica Computarizada	49
2.4 Factores que influyen en el desempeño cognitivo	53
2.5 Evaluación Neuropsicológica en la EP	57
2.6 Fases del deterioro cognitivo	65

CAPÍTULO III: Funcionamiento cognitivo en EP

3.1 Efectos del tratamiento con precursores dopaminérgicos en el desempeño cognitivo en pacientes con EP	78
---	----

CAPÍTULO IV: Método

4.1 Justificación del estudio	88
4.2 Preguntas de investigación	89
4.3 Objetivos.....	89
4.4 Hipótesis	89
4.5 Definición de variables	91
4.6 Diseño y tipo de estudio	92
4.7 Muestra.....	92

4.8 Consideraciones éticas.....	93
4.9 Instrumentos.....	93
4.10 Procedimiento.....	104
4.11 Análisis de datos.....	106
CAPÍTULO V: Resultados	107
CAPÍTULO VI: Discusión	134
6.1 Conclusiones	142
6.2 Limitaciones.....	143
6.3 Implicaciones futuras	144
Referencias	145

Agradecimientos

A mi familia por su apoyo incondicional a pesar de las adversidades, gracias por formar parte de mis logros, porque sin todo el esfuerzo que han hecho por apoyarme no hubiera sido posible todo esto.

A mis amigas y amigos que han formado parte de mi vida, que me han acompañado en los buenos y malos momentos, por brindarme la oportunidad de compartir momentos inolvidables.

A mi psicóloga, por acompañarme en mi proceso terapéutico, gracias por permitirme lograr un mayor autoconocimiento de mi persona.

A mi profesora de danza árabe, compañeras y amigas por todas sus enseñanzas y de quienes he disfrutado hermosas experiencias realizando lo que nos apasiona.

A la Dra. Feggy Ostroky por permitirme colaborar en su laboratorio, por todo su apoyo y enseñanzas del área de la Neuropsicología.

A la Mtra. Guadalupe González por ser mi directora de tesis, una profesora a quien admiro profesionalmente, gracias por brindarme su apoyo, motivación paciencia y retroalimentación con nuevos conocimientos y experiencias.

A la Dra. Maura Jazmín Ramírez, al Dr. Felipe Cruz y al Mtro. David Trejo por ser mis sinodales y brindarme su apoyo durante el proceso de titulación con sus sugerencias, tiempo y confianza.

A mis compañeros del laboratorio, a quienes me brindaron y compartieron de sus conocimientos.

Resumen

La enfermedad de Parkinson (EP) se ha convertido en la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente, caracterizada principalmente por síntomas motores como bradicinesia, temblor, rigidez e inestabilidad postural. El tratamiento más utilizado para el control de los síntomas motores es la levodopa, sin embargo durante el progreso de la EP y su uso crónico manifiestan efectos adversos como: fluctuaciones durante el periodo "on" y "off" principalmente en los síntomas motores como discinesias y se ha descrito que puede perjudicar el funcionamiento cognitivo.

Sin embargo no hay datos consistentes sobre si el estado cognitivo de los pacientes sufre fluctuaciones asociadas al uso de levodopa. Ya que se ha reportado que el efecto de la levodopa en el funcionamiento cognitivo además puede verse influido por efectos como: síntomas de depresión, ansiedad, edad, escolaridad, progresión de la enfermedad y la lateralidad de inicio de los síntomas motores de la EP. El objetivo de este estudio fue evaluar los efectos de los periodos "on" y "off" de la medicación con levodopa en pacientes con EP para determinar si existen diferencias en el rendimiento cognitivo de la Bateria Neuropsicológica Computarizada (BNC) comparados con un grupo control, con la finalidad de aportar mayor evidencia a la literatura acerca de los efectos asociados a la levodopa en el funcionamiento cognitivo. Los hallazgos obtenidos en este estudio nos mostraron que existen diferencias entre el grupo CS, EP *on* y EP *off* en el rendimiento cognitivo de las subpruebas de la BNC y se relacionan con variables como: edad, escolaridad, depresión y severidad de la EP.

Introducción

En el capítulo I se hace una breve revisión respecto a la epidemiología, etiología, fisiopatología y criterios diagnósticos de la EP, también se describen los distintos tipos de tratamiento con mayor énfasis en la medicación con levodopa ya que es objeto de estudio de esta tesis.

En el capítulo II se aborda el estudio acerca de las características neuropsicológicas en pacientes con EP, las diferencias entre la evaluación neuropsicológica y la psicometría, los antecedentes de la evaluación neuropsicológica computarizada, así como los factores que influyen en el rendimiento cognitivo.

En el capítulo III se muestran los hallazgos reportados en la literatura que han presentado controversia acerca estudios realizados sobre el efecto del tratamiento con precursores dopaminérgicos en el desempeño cognitivo en pacientes con EP.

En el capítulo IV que es el método se describe la justificación de la realización de esta tesis, objetivos, preguntas de investigación, hipótesis, definición de las variables, diseño y tipo de estudio, características de la muestra, contexto donde se llevó a cabo el estudio, los instrumentos utilizados; abordando principalmente la descripción de la batería neuropsicológica computarizada, el procedimiento y el análisis estadístico.

En el capítulo V se muestran los resultados obtenidos a partir del análisis estadístico. Y por último en el capítulo VI se presenta la discusión, conclusiones, limitaciones del estudio y las implicaciones futuras.

CAPÍTULO I: Enfermedad de Parkinson

Enfermedad de Parkinson

La EP es una enfermedad neurodegenerativa caracterizada por síntomas como: temblor, rigidez, bradicinesia e inestabilidad postural (Yarnall et al., 2012; Micheli, et al., 2012). En 1817 James Parkinson describió por primera vez esta enfermedad en su obra titulada —“**Un ensayo sobre la parálisis agitante**”, donde se describió con precisión los síntomas motores y los síntomas no motores de la EP (Micheli, et al., 2012).

Epidemiología

La EP es la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente después de la enfermedad de Alzheimer (OMS, 2006; Secretaria de Salud, 2010; Lau & Breteler, 2006). Las estimaciones de la prevalencia e incidencia de la EP pueden variar de acuerdo a la metodología aplicada, lo que complica la comparación entre los estudios, se estima que a nivel internacional la EP afecta actualmente 4.1 y 4.6 millones de personas mayores de 50 años (OMS, 2006). Esta enfermedad es progresiva con una edad media de inicio de 55 años, y se ha calculado una duración media de la enfermedad de 10 a 13 años (Secretaria de Salud, 2010). En México se ha estimado una prevalencia entre 40 a 50 casos por cada 100,000 habitantes en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, siendo el cuarto motivo de consulta (Secretaria de Salud, 2010).

Algunos estudios informan mayor prevalencia en hombres que en mujeres, posiblemente generado por efectos neuroprotectores de los estrógenos (Saunders-Pullman, 2003) aunque otros estudios no han encontrado diferencias significativas entre ambos por lo que el efecto del sexo en la EP aún es un tema con inconsistencia en los hallazgos reportados (Lau & Breteler, 2006).

El estudio de la EP implica el conocimiento de los mecanismos cerebrales que se encuentran afectados, por lo que en las siguientes secciones se explicará acerca de la etiología y fisiopatología de la EP.

Clasificación de síndromes parkinsonianos

Existen diversos tipos de parkinsonismo, tales como son (Jiménez-Jiménez, 2015):

A) Parkinsonismos secundarios o sintomáticos:

- 1.- Inducido por fármacos
- 2.- Inducido por tóxicos

B) Parkinsonismo asociado a enfermedades neurodegenerativas:

1. Parálisis supranuclear progresiva (PSP)
2. Atrofia de múltiples sistemas (AMS)
3. Degeneración corticobasal gangliónica

El parkinsonismo secundario o sintomático, clasificado como *parkinsonismo* inducido por fármacos (PIF) se induce por el uso de fármacos como los neurolepticos antipsicóticos, antagonistas de calcio, antimiméticos, antidepresivos, antiepilépticos, agentes colinérgicos, ortopramidas y

benzamidas sustituidas, que bloquean a los receptores dopaminérgicos o depleccionan las terminales presinápticas (Jiménez-Jiménez, 2015).

Respecto al parkinsonismo inducido por tóxicos es ocasionado por la exposición a manganeso, monóxido de carbono, cianuro, disulfuro de carbono, solventes, metanol, pesticidas; MPTP (1-metil-4-fenil-1, 2, 3, 6-tetrahidropiridina) que genera daño a nivel postsináptico y presináptico en las vías dopaminérgicas (Jiménez-Jiménez, 2015).

Por otra parte en la clasificación de Parkinsonismo asociado a enfermedades neurodegenerativas, se encuentra la PSP, también conocida como *síndrome de Steele-Richardson-Olszewki*, la cual se refiere a un trastorno neurodegenerativo multisistémico que se caracteriza por oftalmoplejía supranuclear con parálisis de la mirada vertical, parkinsonismo rígido-acinético, intensa inestabilidad postural con caídas frecuentes en el primer año de evolución, parálisis pseudobulbar, falta de respuesta a la levodopa y síndrome del lóbulo frontal prominente (Jiménez-Jiménez, 2015).

Los estudios neuropatológicos han reportado la presencia de abundantes acúmulos neurofibrilares de proteína Tau en las estructuras subcorticales y el tronco encefálico (Hauw et al., 1994).

La AMS suele manifestarse en la quinta o sexta década de la vida, se caracteriza principalmente por disfunción autonómica, parkinsonismo, ataxia cerebelosa y piramidalismo. Clínicamente se pueden distinguir dos categorías

diagnosticadas: AMS-P (80% predominio parkinsonismo) y AMS-C (20% predominio cerebeloso) (Jiménez-Jiménez, 2015).

C) EP de tipo idiopático

La EP de tipo idiopático se refiere a una enfermedad neurodegenerativa caracterizada por síntomas motores como temblor en reposo, rigidez, bradicinesia e inestabilidad postural así como de la presencia de síntomas no motores.

Debido a que la EP idiopática es objeto de estudio de esta tesis, a continuación se hace una breve revisión acerca de su etiología y fisiopatología.

Etiología

Algunos autores han planteado que la etiología de la EP podría deberse a la susceptibilidad genética en combinación con factores ambientales, encontrando el envejecimiento y los antecedentes heredofamiliares de EP como los factores asociados con mayor riesgo de desarrollar EP (Savica et al, 2013).

Debido a que el componente genético se ha considerado como uno de los factores etiológicos de la EP se han realizado estudios de grandes familias con EP, encontrando principalmente una mutación del gen α -sinucleína en gemelos (De Silva et al, 2000). Por lo que la predisposición genética parece ser importante para la adquisición de la EP, mostrando mayor probabilidad de que esta enfermedad se desarrolle cuando los cambios genéticos se asocian con la exposición a tóxicos ambientales (Micheli et al., 2012).

Dado que la EP es más frecuente en los ancianos que en los jóvenes, la evaluación del papel del envejecimiento ha sido esencial y todavía es discutible si la edad por sí misma es un factor de riesgo para el desarrollo de la EP (Siderowf, 2001). Los signos de rigidez, lentitud, problemas posturales y de la marcha, aumentan claramente con la edad; sin embargo el temblor de reposo, permanece inalterado en las primeras décadas de la vida. De la misma manera, se producen diversos cambios neuroanatómicos principalmente en los ganglios basales. Los niveles de dopamina declinan con la edad; sin embargo, no ha sido confiable que la magnitud de estos cambios sea suficiente para inducir la EP (Levy, 2007; Nolden et al., 2014).

Fisiopatología de la EP

Aunque aún se desconoce la etiología de la EP, se ha descrito que su manifestación está asociada a la muerte de neuronas dopaminérgicas, en la parte compacta de la sustancia *nigra* (Clarke, 2004), con aparición de inclusiones intracelulares conocida como *cuerpos de Lewy* en núcleos del tronco del encéfalo, tales como los núcleos catecolaminérgicos, núcleo basal de Meynert (colinérgicos) núcleo pedúnculo pontino y ausencia de proteína tau (Obeso, 2000). Además se han postulado otros factores implicados tales como: la disfunción mitocondrial, el estrés oxidativo, la inflamación, la alteración en señales de apoptosis, defectos del sistema ubiquitina-proteosoma encargado de la degradación de proteínas (Yang y cols., 2009).

Aunque dichos factores se asocian a la manifestación de EP, aún en la actualidad, la EP se considera un prototipo de enfermedad causada por alteración funcional de los ganglios basales (Bartels & Leenders. 2009).

Los ganglios basales son un conjunto de núcleos grises que se encuentran en la región ventral del diencefalo, alrededor del tálamo e hipotálamo.

Los ganglios basales se pueden dividir neuroanatómicamente en núcleos de entrada, núcleos de relevo y núcleos de salida. Los núcleos de entrada son el estriado (conformado por el núcleo caudado y putamen) y el núcleo accumbens; los núcleos de relevo incluyen al núcleo subtalámico (NST), globo pálido externo (GPe), Sustancia *nigra pars compacta* (SNc) y el área ventral tegmental (AVT); mientras que los núcleos de salida son el globo pálido interno (GPi) y la sustancia *nigra pars reticulada* (SNr) (Kandel, Schwartz, Jessell, 2013). Su función se centra en la regulación motora y postural que son importantes para el mantenimiento del equilibrio así como también se ha asociado con la organización, secuenciación e integración de la información sensoriomotora (Kandel, Schwartz, Jessell, 2013).

El cuerpo estriado es la principal estructura de los ganglios basales y su emisión de impulsos se efectúa a través de dos vías: la vía directa y la vía indirecta (Obseso et al., 200) dichos circuitos de cada vía se encuentran descritos a continuación:

-Vía directa: Esta vía comienza como una proyección excitadora glutamatérgica desde la corteza cerebral hasta el estriado. Posteriormente las neuronas del núcleo estriado producen un efecto inhibitorio sobre neuronas del GPi y SNr,

proyectando hacia el NST, por lo que se reduce el efecto inhibitorio de estos núcleos sobre el tálamo, permitiendo que sean activados el tálamo y la corteza cerebral. Es decir, la activación de esta vía, desinhibe el tálamo, aumentando la actividad tálamo-cortical y facilitando el movimiento. Las neuronas en esta vía tienen receptores D1 y coexpresan péptidos como sustancia P y dinorfina. (Haines, 2002).

-Vía indirecta: Las neuronas de esta vía contienen receptores dopaminérgicos D2 y el péptido encefalina. Esta vía conecta el putamen, con proyecciones hacia GPe y el NST a través de eferencias gabaérgicas, posteriormente el NST se proyecta al GPi y la SNr. Lo cual conduce, por lo tanto, a la inhibición del GPe, desinhibición del NST y a la excitación de los núcleos de salida (GPi y la SNr). Es decir, el efecto de la vía indirecta es inhibir la actividad del tálamo y de la corteza cerebral, inhibiendo el movimiento (Albin y cols., 2006).

Dicho modelo propone que la dopamina lleva a cabo un doble efecto sobre las neuronas estriatales: por un lado como excitador de los receptores D1 en la vía directa y por otro lado como inhibidor de los receptores D2 en la vía indirecta (Obeso, 2000) (Figura 1).

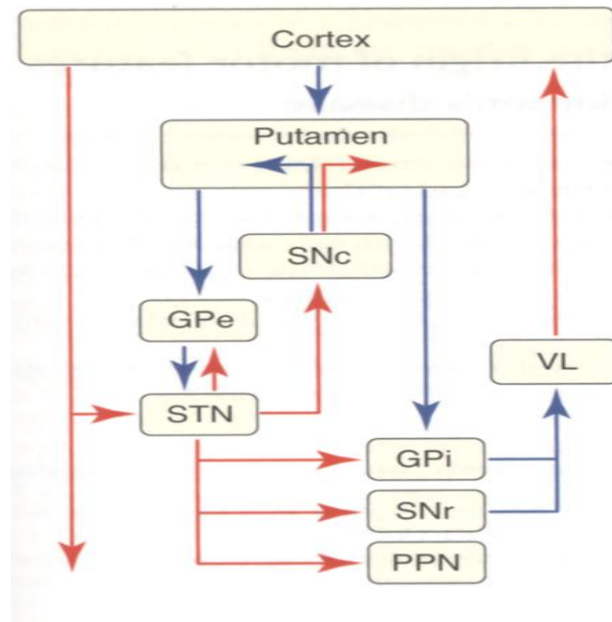


Figura 1.- Fisiopatología de los ganglios basales en pacientes en condición normal.

La imagen representa el circuito de la vía directa y la vía indirecta de los ganglios basales en condición normal. Las flechas azules indican proyecciones inhibitorias y las flechas rojas representan proyecciones excitatorias.

La vía directa se encuentra representada por las proyecciones de la *sustancia nigra compacta* (SNc) al estriado el cual se comunica de manera directa con el globo pálido interno (GPi).

La vía indirecta se encuentra representada por proyecciones de la sustancia nigra reticulada (SNr), de manera indirecta con el globo pálido externo (GPe) y el núcleo subtalámico (STN) (Retomada y editada de Obeso et al., 2000).

Comprendidos los circuitos normales de los ganglios basales, se puede proceder a entender las alteraciones motoras presentes en la EP, producto de la pérdida de sustancia nigra en su parte compacta, alterando principalmente la vía directa, esta alteración se produce fundamentalmente por la pérdida del efecto que la dopamina ejerce sobre los receptores D1 y D2 que lleva a una menor activación de la vía directa y una menor inhibición de la indirecta. El resultado de este

desajuste, es la hiperactividad subtalámica y del complejo Gpi/SNr que lleva a una inhibición tálamo-cortical que causa la lentitud en los movimientos (Figura 2) (Obeso et al., 2000).

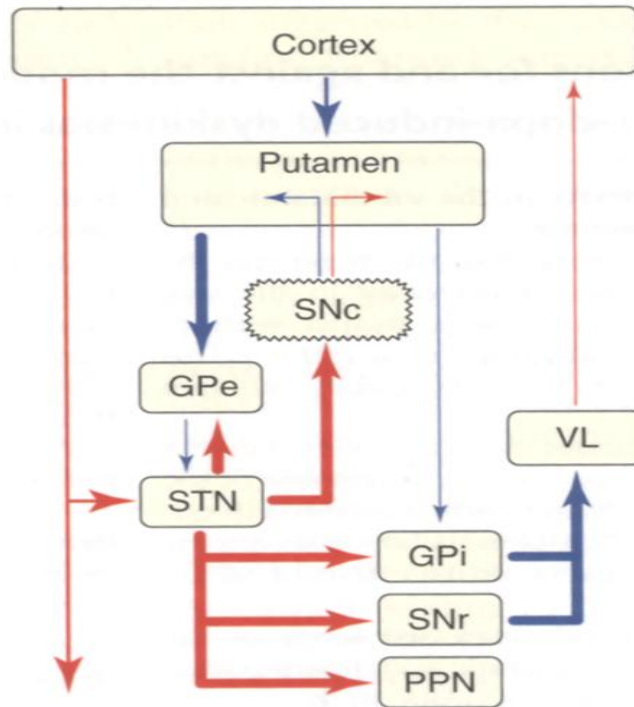


Figura 2.- Fisiopatología de los ganglios basales en pacientes con EP.

La imagen representa el circuito de la vía directa y la vía indirecta de los ganglios basales en pacientes con EP. Las flechas azules indican proyecciones inhibitorias y las flechas rojas representan proyecciones excitatorias.

Se representa el resultado de la hiperactividad subtalámica y del complejo Gpi/SNr que lleva a una inhibición tálamo-cortical que causa la lentitud en los movimientos.

(Retomada y editada de Obeso et al., 2000).

Por otra parte, en el cerebro encontramos tres vías o circuitos implicados en las conexiones de los ganglios basales con las áreas corticales que inervan de dopamina a diferentes estructuras cerebrales (ver figura 3)

- 1) Vía Nigroestriatal: mantiene proyecciones de la sustancia nigra al núcleo caudado y putamen, relacionado con el control del movimiento.

- 2) Vía Mesocortical: con proyecciones a corteza prefrontal, involucrada en planificación, memoria de trabajo y resolución de problemas.
- 3) Vía Mesolímbica: proyecta axones al sistema límbico, como el núcleo accumbens: amígdala e hipocampo, relacionados con reforzadores y emociones.

Estas 3 vías se ven afectadas en la EP, provocando los síntomas motores y los no motores presentes en esta enfermedad (Figura 3) (Obeso et al., 2014).

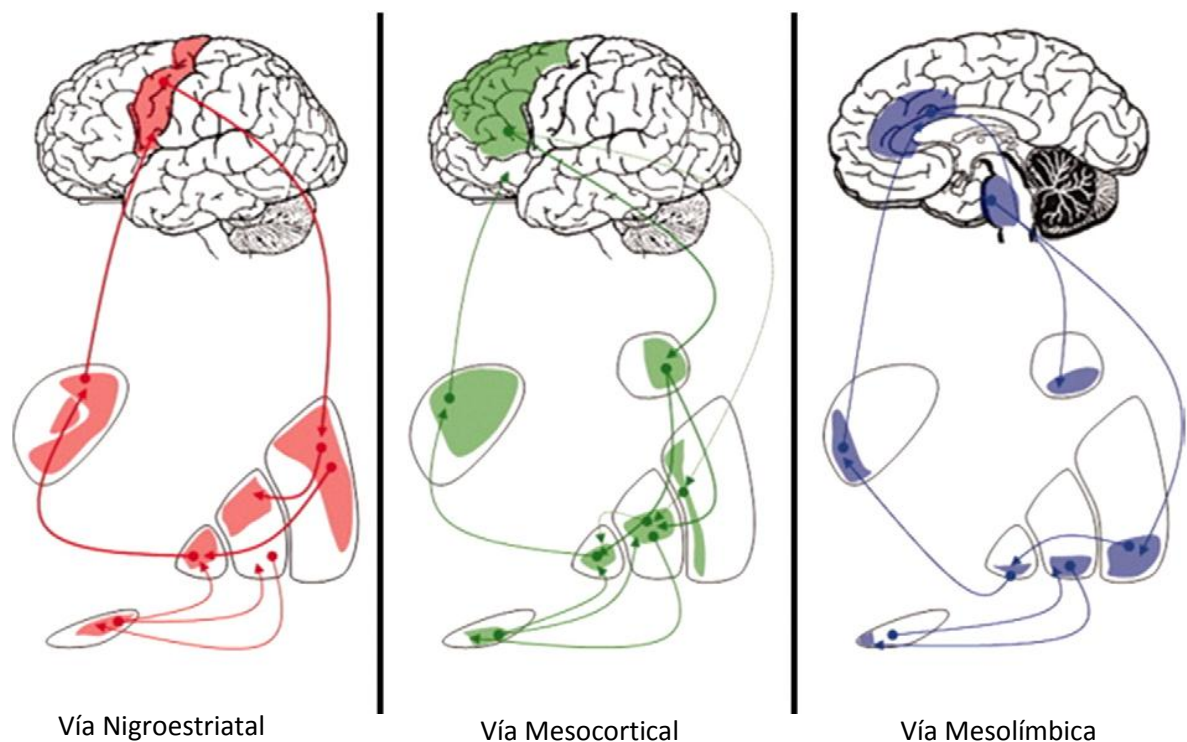
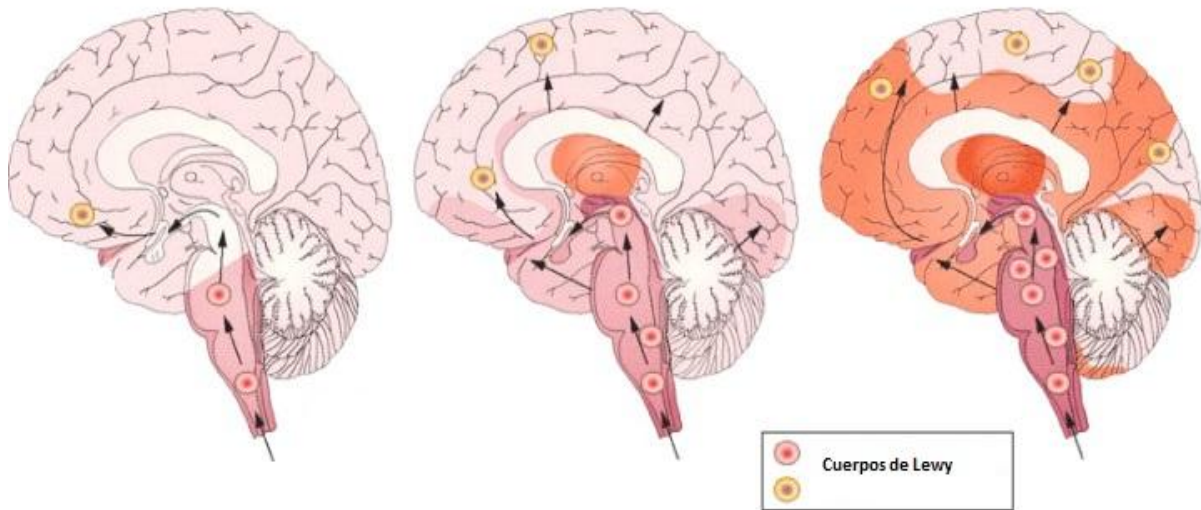


Figura 3.- Vías implicadas en las conexiones de los ganglios basales con las áreas corticales.

1.- El esquema en rojo representa la vía nigroestriatal: proyecciones de la sustancia nigra al núcleo caudado y putamen. 2.- El esquema en verde representa la vía mesocortical: proyecciones a la corteza prefrontal. 3.- El esquema en azul representa la vía mesolímbica: proyecciones al sistema límbico; como el núcleo accumbens, amígdala e hipocampo. (Retomada y editada de Obeso et al., 2014).

Sin embargo, no solo el desequilibrio de las vías directa e indirecta del modelo de los ganglios basales se encuentra afectada en los pacientes con EP. Patológicamente, la EP se ha caracterizado por la presencia de cuerpos de Lewy, que son el resultado de la agregación de α -sinucleína, la cual conlleva a la pérdida selectiva de neuronas dopaminérgicas de la sustancia *nigra pars compacta* (Olanow et al., 2004). Recientemente Braak et al (2003) ha planteado que la enfermedad por agregación de α -sinucleína en la EP comienza en la médula oblongada, alcanzando la *sustancia nigra* en el mesencéfalo después de afectar de manera extensa el tallo cerebral, por lo cual ha definido 6 estadios basados en hallazgos neuropatológicos. A continuación se describen dichos estadios y su relación con el progreso de la EP (Figura 4) (Braak et al., 2003).



Progresión de la EP	Estadio I	Estadio II	Estadio III	Estadio IV	Estadio V	Estadio VI
Estructuras afectadas	Núcleo dorsal motor X par. Bulbo olfatorio. Zona reticular intermedia.	Núcleos dorsales del rafe. Núcleo reticular giganteocelular. Locus coeruleus.	Sustancia negra. Núcleo magnoceleular. Amígdala. Corteza entorrinal.	Región mesocortical. Estríado ventral.	Región prefrontal. Corteza sensorial de asociación.	Regiones sensoriales primarias.

Figura 4.- Fases en la evolución de la patología relacionada con la EP.

La imagen representa los seis estadios propuestos por Braak y cols de acuerdo con las fases de progreso de la EP y su representación de afectación anatómica. El estadio I y II representan la fase presintomática mientras que las fases III-IV representan la fase sintomática (Retomada y editada de Braak et al., 2003).

Síntomas motores

La EP se caracteriza por los siguientes síntomas motores que se describirán a continuación (Nolden, Tartavouille & Porche, 2014):

- Temblor en reposo
- Rigidez
- Akinesia o Bradicinesia
- Inestabilidad Postural

El temblor de reposo de la EP suele iniciar de forma asimétrica con una propagación eventual hacia el lado contralateral en las extremidades superiores, reposo con una frecuencia de 4 a 6 ciclos/segundo y aunque es el síntoma más visible no es el más discapacitante (Secretaría de Salud, 2010). Se presenta en un segmento corporal que está relajado o no está activado voluntariamente, resulta de la contracción alternante de los músculos antagonistas y tiende a desaparecer cuando se realiza un movimiento, o con el uso de la extremidad. Por ejemplo, el movimiento de las manos se describe como un movimiento de pronación-supinación, aunque también puede involucrar los labios, el mentón, la mandíbula, la lengua o los miembros inferiores, pero a diferencia del temblor esencial, rara vez involucra la cabeza o la voz (Micheli et al., 2012).

La rigidez se caracteriza por el aumento de la resistencia presente en todo el rango de movimientos pasivos de una extremidad por ejemplo: la flexión, extensión o rotación alrededor de una articulación. Puede ocurrir de forma

proximal (cuello, hombro, cadera) o distal (codo, muñeca, rodilla, tobillo). Existen dos tipos de rigidez (Albin, 2006):

1.- Plástica o en “~~blo~~ de plomo”: se refiere al incremento uniforme de la resistencia a la manipulación pasiva en todo el arco de movimiento de la articulación evaluada.

2.- Rueda dentada: se manifiesta como oposiciones breves, seguidas de episodios cortos de relajación con pérdida de la resistencia, es decir, la rigidez se encuentra sujeta a interrupciones rítmicas y se atribuye al temblor postural que afecta a la extremidad (Nolden, Tartavouille & Porche, 2014).

La bradicinesia se ha determinado como el síntoma motor más representativo de la EP, refiriéndose a la lentitud del movimiento, que puede atribuirse a la planificación motora lenta y a la desaceleración de la ejecución de los movimientos. Abarca dificultades en el inicio de movimientos, realización de movimientos repetitivos, tareas secuenciales y simultáneas, También se puede presentar dificultades en actividades de la vida diaria, tales como abotonarse una camisa, lavarse los dientes (Berardelli et al, 2001).

La inestabilidad postural se genera debido a la pérdida de los reflejos posturales, generalmente suele manifestarse en las últimas etapas de la EP, entre los factores relacionados con la aparición de este síntoma son la hipotensión ortostática y los cambios relacionados con la capacidad de integración de estímulos sensoriales (Jankovic, 2008). La inestabilidad postural puede presentarse mediante pasos cortos, disminución de los movimientos asociados de los brazos (balanceo) y giros

lentos. El paciente gira en bloque, necesita dos o más pasos y el tronco se observa como un objeto rígido (Micheli et al., 2012).

Diagnóstico

El diagnóstico de la EP se efectúa sobre criterios clínicos y no existen pruebas definitivas para establecerlo, se realiza por neurólogos especialistas en trastornos del movimiento basándose en los criterios del Banco de Cerebros del Reino Unido (United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank, UKPDSBB). Estos criterios diagnósticos presentan una sensibilidad de 98.6 % y una especificidad de 91.1% (Hughes, 2002).

El diagnóstico involucra los siguientes pasos (Secretaria de Salud, 2010).

1. Determinar la presencia de bradicinesia y al menos uno de los siguientes: rigidez, temblor en reposo, inestabilidad postural.
2. Involucra la exclusión de otras causas de la EP, donde se requiere la ausencia de los siguientes criterios (Tabla 1) :

TABLA 1.- Criterios de exclusión de la EP

1.- Historia de infartos cerebrales de repetición Con progresión brusca de los rasgos Parkinsonianos	9. Parálisis supranuclear de la mirada
2. Historia de traumatismos craneales de repetición	10. Signos cerebelosos
3. Historia de encefalitis diagnosticada	11. Afectación autonómica severa precoz
4. Crisis oculogiras	12. Demencia severa precoz con trastornos del lenguaje, memoria y praxias
5. Tratamiento neuroléptico al inicio de los síntomas	13. Signo de Babinski

6.- Más de un familiar afectado	14. Presencia de tumores cerebrales o hidrocefalia comunicante en la tomografía computada
7. Remisión mantenida de los síntomas	15. Ausencia de respuesta a grandes dosis de levodopa (excluida la malabsorción)
8. Síntomas estrictamente unilaterales después de tres años de evolución	16. Exposición a MPTP

3.- Documentar el diagnóstico definitivo de la EP a través de la presencia de al menos tres de los siguientes criterios predictivos positivos de la EP:

- Inicio Unilateral
- Temblor de reposo presente
- Trastorno progresivo
- Asimetría persistente, afectando más al lado inicial
- Respuesta excelente a levodopa (70 – 100%)
- Corea inducida por levodopa
- Respuesta a L-dopa durante cinco años o más.
- Curso clínico de 10 años o más.

Se ha sugerido el uso de métodos de neuroimagen que apoyan en el diagnóstico de la EP, como son:

- 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 cuál 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 que al utilizar la RMf en reposo se puede visualizar la fuerza de la conectividad en los ganglios basales, siendo menor en la EP. Esta técnica ha presentado una sensibilidad entre el 85 y 100% y una especificidad del 89.5% en el diagnóstico de la EP (Szewczyk-Krolikowski et al., 2014).

- Tomografía por Emisión de Positrones con Fluorodopa (PET con F) muestra una disminución en la recaptación en el putamen en los pacientes con EP, incluso en las fases preclínicas, lo que señala una patología nigrica subyacente, presentando una sensibilidad de 84% y 97% de especificidad (Micheli et al., 2012).
- Tomografía computarizada de emisión monofotónica (SPECT) permite observar la integridad del sistema dopaminérgico, la cual ha demostrado que posee un 97.5% de sensibilidad para diferenciar la EP, AMS y PSP (Piccini & Brooks, 2003; Rojo & Corbella, 2009).
- La ecografía transcraneal también es útil para el diagnóstico, se ha reportado hiperecogenicidad en la sustancia negra que permite diferenciar entre pacientes con EP y otros parkinsonismos como AMS y PSP, reportando una sensibilidad del 75%, especificidad del 100% (Walter et al., 2003;2007).

- Sin embargo, existen limitaciones respecto al uso de técnicas de neuroimagen en el diagnóstico diferencial de los distintos tipos de parkinsonismo debido a que las cifras aportadas de sensibilidad y especificidad de dichas técnicas se basan en estudios realizados en casos típicos de EP frente a controles sanos, por lo cual se ha considerado que el diagnóstico realizado mediante técnicas de neuroimagen no es completamente preciso ya que se requiere de la evaluación por parte de un especialista en trastornos del movimiento para un diagnóstico certero (Walter et al., 2003;2007).

Una vez que se ha realizado el diagnóstico, se debe plantear el tratamiento para el paciente con EP.

Tratamiento

La EP es una enfermedad neurodegenerativa de etiología desconocida, por lo cual no existe un tratamiento curativo o preventivo para enlentecer la progresión de la pérdida de neuronas en la sustancia *nigra pars compacta* o la afectación de otras estructuras neuroanatómicas que se van deteriorando con la evolución de la enfermedad (Fernández et al., 2013).

El objetivo del tratamiento es mejorar el rendimiento motor del paciente así como su calidad de vida, considerando que con el transcurso de los años se complicará el control de los síntomas motores y no motores de la EP.

El tratamiento de la EP puede abordarse a partir de las siguientes clasificaciones (Micheli, et al., 2012):

- 1.- Tratamiento sintomático
- 2.- Tratamiento neuroprotector
- 3.- Tratamiento restaurador

Tratamiento sintomático

El tratamiento sintomático consiste en la aplicación de estrategias farmacológicas o quirúrgicas dirigidas a aliviar los síntomas motores de la EP mediante su acción sobre los neurotransmisores deficitarios o sobre las consecuencias de la denervación dopaminérgica de la fisiología de los ganglios basales. Respecto a este tratamiento se engloban: el tratamiento farmacológico, precursores dopaminérgicos y la cirugía (Micheli, et al., 2012).

Tratamiento farmacológico

La base del tratamiento mediante fármacos dopaminérgicos reside en las características neuropatológicas y neuroquímicas de la EP. La degeneración de las neuronas origina una concentración de dopamina en el estriado, de igual manera existe una disminución de noradrenalina y de serotonina como consecuencia de la pérdida de neuronas (Micheli, et al., 2012).

La transmisión dopaminérgica se ve modulada por la acción de otros neurotransmisores como el ácido glutámico, la acetilcolina, el GABA, la adenosina, los cannabinoides y los opioides (Micheli, et al., 2012).

Fases de la EP con tratamiento farmacológico (Micheli, et al., 2012):

- Fase inicial: los signos y síntomas están presentes, no se precisan fármacos en esta fase y pueden ser tratados con rehabilitación y educación sanitaria, dura 2 años aproximadamente.
- Fase intermedia o periodo de respuesta: el paciente responde a cualquier fármaco que se le aplique, sin fluctuaciones, ni complicaciones, dura entre 3 y 7 años.
- Fase avanzada: respuesta terapéutica complicada. Respuesta clínica irregular, alternando con periodos de bloqueo motor, dura entre 5 y 10 años.
- Fase final: presencia de síntomas refractarios a las terapias convencionales, dura entre 5 y 10 años y finalmente culmina con el fallecimiento del paciente debido a una caída o neumonía por aspiración.

Precursores dopaminérgicos

Levodopa

Actualmente se considera a la levodopa (L.3,4, dihidroxifenilalanina) como el fármaco de primera elección para el tratamiento de los síntomas motores de la EP. Debido a que la dopamina no atraviesa la barrera hematoencefálica (BHE), se administra su precursor que es levodopa (L-dopa), un aminoácido neutro de cadena larga que si puede atravesar la BHE por transporte facilitado, que posteriormente es metabolizada en dopamina (Fernández et al, 2013).

La L-dopa, precursora metabólica de la dopamina, es el medicamento más eficaz en el tratamiento de la EP. Al administrarse por vía oral es absorbida por el intestino delgado, por medio de un sistema de transporte activo de aminoácidos aromáticos. Las concentraciones plasmáticas del fármaco alcanzan su valor máximo entre 0.5 y 2 horas después de la administración de una dosis oral. Su semivida en plasma es breve (1 a 3 horas), la velocidad y el grado de absorción dependerá del ritmo de variación gástrico (Goodman y Gilman, 2015). La entrada de la L-dopa en el sistema nervioso central (SNC) a través de la BHE es un proceso activo mediado por la enzima dopadecarboxilasa (DDC). En el encéfalo la L-dopa es convertida en dopamina por descarboxilación, primordialmente dentro de las terminaciones presinápticas de las neuronas dopaminérgicas del cuerpo estriado. La dopamina producida genera la eficacia terapéutica del fármaco; después de su liberación, se transporta de nuevo hacia las terminaciones dopaminérgicas por el mecanismo de captación presináptica o se metaboliza por las acciones de MAO y catecol-O-metiltransferasa (COMT) (Goodman y Gilman, 2015). Por la metabolización de la L-dopa en el estómago, es relativamente escasa la cantidad de medicamento intacto que alcanza la circulación cerebral y tal vez penetra menos del 1% en el SNC, por este motivo se administra levodopa en combinación con un inhibidor de la DDC como carbidopa o benzerazida.

Además la dopamina liberada en circulación por la conversión periférica de la levodopa genera efectos tóxicos (Goodman y Gilman, 2015) en las neuronas dopaminérgicas conduciendo a la degeneración más rápida de la sustancia nigra, tal como en el caso de la participación de los receptores D1 y D2 en los circuitos

de la vía directa e indirecta de los ganglios basales relacionados con pacientes con EP, lo cual conduce un desequilibrio entre la influencia dopaminérgica (inhibitoria) y colinérgica (excitatoria) en el cuerpo estriado, con el resultante predominio colinérgico, por lo cual se manifiesta la sintomatología característica de la EP (Haines, 2002). Así como también, la dopamina, juega un papel importante en la patogénesis de la muerte celular en EP, mediante la disminución de la actividad del complejo mitocondrial en la sustancia negra. Respecto a las fases tempranas de la EP, la respuesta a la L-dopa puede ser eficaz, sin embargo con el tratamiento crónico y la progresión de la enfermedad pueden surgir efectos adversos en síntomas motores y cognitivos (León y Cuevas, 2008).

Entre los efectos adversos debido al tratamiento con levodopa se encuentran las fluctuaciones motoras y las discinesias que se encuentran influidas debido a los periodos on y off en el que se encuentre el paciente con EP.

Refiriéndose al periodo “on” a la condición donde se presenta la mejoría de los síntomas motores tras la toma del medicamento, mientras que el periodo “off” se refiere a la condición donde desaparece la mejoría de los síntomas motores de la EP (Cools, et al; 2006).

Por otra parte también es importante conocer la respuesta a la dosis de levodopa, la cual se encuentra dividida en tres ventanas denominadas: Inicio de dosis (mejoría inicial), pico de dosis (máximo beneficio) y fin de dosis (reinicio de síntomas) (Secretaría de salud, 2010).

La fluctuación motora más frecuente es el deterioro de “fin de dosis” o “*wearing off*”; esta se caracteriza por la reaparición de síntomas parkinsonianos, en pacientes previamente bien controlados, durante varias veces en el transcurso del día. Otros pacientes sufren fluctuaciones súbitas e impredecibles, fenómeno de “*on-off*”; se estima una frecuencia del 10%. Otras fluctuaciones son el empeoramiento de inicio de dosis (empeoramiento transitorio al inicio de dosis), el rebote de fin de dosis (exacerbación al final de dosis), bloqueos motores (“*freezing*”) que involucra dificultad transitoria para iniciar el movimiento (Secretaría de salud, 2010).

Las discinesias inducidas por levodopa pueden presentarse al poco tiempo de iniciado el tratamiento con levodopa aunque habitualmente estas se observan más tardíamente. Aparecen generalmente en “pico de dosis” cuando el medicamento alcanza su acción máxima “*on*”. Otros tipos menos frecuentes de discinesias incluyen la distonía en “*off*”, y la discinesia bifásica (al inicio y fin de dosis) (Secretaría de salud, 2010).

Las discinesias inducidas por levodopa son uno de los factores que limitan el uso del medicamento sin embargo también se considera que la aparición de las mismas es el mejor indicador de que se ha alcanzado una dosis óptima.

Inhibidores de la enzima MAO- B

Otros fármacos utilizados han sido los Inhibidores de la enzima MAO- B. Por ejemplo: la selegelina y la rasagilina. Ambos fármacos suelen utilizarse como tratamiento coadyuvante en pacientes con respuesta fluctuante a la levodopa, debido a que prolongan su acción (Micheli, et al., 2012).

Agonistas de receptores de dopamina

Así como también los fármacos agonistas de receptores de dopamina: Por ejemplo: bromocriptina y pergolida. Su uso se ha vinculado con una menor incidencia de las fluctuaciones de respuesta y discinesias a diferencia de lo que ocurre durante el tratamiento con levodopa. En general, estos fármacos mejoran las fluctuaciones motoras en paciente con EP avanzada y su uso permite la reducción de dosis de levodopa (Vivancos & Arpa, 2004).

Anticolinérgicos

Se ha reportado que fueron los primeros fármacos utilizados en la EP, y su acción está basada en conseguir un bloqueo de los receptores muscarínicos; por ejemplo: biperideno, benztropina y trihexifenidilo. Se utilizan casi exclusivamente en pacientes jóvenes, con EP de predominio tremórico, con distonía marcada o con sialorrea intensa. En estudios patológicos, se ha observado una mayor pérdida de neuronas del hipocampo en pacientes tratados con anticolinérgicos, razón por la cual cada vez se emplean menos (Micheli, et al., 2012).

Amantadina

Actúa aumentando la liberación de la dopamina desde sus lugares de almacenamiento y probablemente bloqueando su recaptación. Recientemente se ha planteado que su acción está ligada al bloqueo de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA). Sus principales efectos secundarios son: edemas, cefalea, insomnio, sequedad de boca, alopecia, anorexia, alucinaciones y depresión (Micheli, et al., 2012).

Cirugía

Las pautas de elección de candidato a cirugía en la EP idiopática consisten en los siguientes requisitos (Vivancos & Arpa, 2004):

- 1.- Tener EP idiopática de más de cinco años de evolución.
- 2.- Síntomas motores refractarios al tratamiento con levodopa.
- 3.- No presentar deterioro cognitivo.

Algunos autores han planteado la cirugía o tratamiento quirúrgico, considerando como tratamiento efectivo a la estimulación cerebral profunda, que consiste en la colocación de un electrodo muy fino en el cerebro, la intervención puede ser bilateral o unilateral (Fernández, 2013) . Las indicaciones clínicas respecto al sitio de intervención son las siguientes: tálamo (temblor), GPi (disonía, discinesias, rigidez) o núcleo subtalámico (temblor, rigidez, bradicinesia e inestabilidad postural) (Fernández, 2013).

Entre las ventajas que aporta la estimulación profunda son (Vivancos & Arpa, 2004):

- 1.- No requiere lesiones destructivas cerebrales.
- 2.- Puede realizarse de manera bilateral con relativa seguridad.
- 3.- Los parámetros de estimulación pueden ser ajustados postquirúrgicamente para intentar mejorar la eficacia o disminuir los efectos adversos
- 4.- Preservan la integridad de los ganglios basales para futuras intervenciones.

Por otro lado se ha planteado el uso de la técnica de la cirugía ablativa (lesión) principalmente en el NST, GPi y en el núcleo intermedio ventral (VIM), los cuales han sido la diana anatómica donde usualmente se realiza este tipo de tratamiento (Castrito, 2011). Sin embargo, no se ha considerado como primera opción, debido a la reducida mejoría de los síntomas motores (Secretaría de salud, 2010).

La cirugía en el NST ha sido la técnica de principal elección, debido a los resultados clínicos obtenidos, produciendo mejoría tanto en la intensidad de los síntomas motores como en las fluctuaciones motoras, discinesias y en las actividades de la vida diaria (Limousin, 1998).

Respecto a la cirugía en el GPi, se han reportado mejorías notables en discinesias contralaterales al sitio de lesión. Sin embargo, las complicaciones más importantes incluyen déficit motores contralaterales, déficit del campo visual, disartria, disfagia y alteraciones cognitivas (Lang, 1997).

Por otro lado, la estimulación en el VIM se ha empleado para el tratamiento del temblor, sin embargo no se han observado cambios en otros síntomas motores como en la rigidez y bradicinesia. Entre los efectos adversos se han presentado disartria, disfagia y alteraciones cognitivas (Vivancos & Arpa, 2004).

Tratamiento neuroprotector

El tratamiento neuroprotector consiste en la aplicación de estrategias farmacológicas o quirúrgicas dirigidas a frenar la naturaleza progresiva del proceso mediante su acción sobre los mecanismos etiopatogénicos que llevan a la degeneración de las neuronas (Micheli, et al., 2012).

El primer fármaco cuyas propiedades neuroprotectoras fueron evaluadas fue la selegilina, que es un inhibidor de la monoaminoxidasa tipo B. Esta dio como resultado el retraso de la necesidad de levodopa. Por otro lado, la evidencia ha demostrado la eficacia de los agonistas dopaminérgicos, los estudios con tomografía por emisión de positrones o tomografía con emisión de fotón único indican que la degeneración es más lenta en aquellas personas tratadas con agonistas comparadas con las tratadas con levodopa, esto indica que los fármacos pueden ejercer un efecto neuroprotector (Micheli, et al., 2012).

Tratamiento restaurador

El tratamiento restaurador consiste en la aplicación de estrategias quirúrgicas (terapia celular sola o asociada a terapia génica, factores tróficos) dirigidas a reemplazar las neuronas perdidas y restablecer los circuitos normales en los ganglios basales (Micheli, et al., 2012).

Se han llevado a cabo diversos estudios experimentales que sugieren el uso de células madre como tratamiento, mediante la implantación de las mismas en distintas zonas cerebrales de los pacientes con EP, lo cual tendría como fin que estas células se diferenciaran en células dopaminérgicas y de esta manera los síntomas de la enfermedad ocasionados por la falta de dopamina, presentarían una disminución (Fernández, 2013).

Evolución

La evolución de la EP se ha caracterizado por las siguientes fases (Tabla 2), las cuales se han relacionado con la presencia de cuerpos de Lewy de acuerdo con el modelo de Braak et al. (2003) (ver apartado de fisiopatología).

Tabla 2.- Fases evolutivas de la EP.

Fase	Estadio (Braak et al., 2003)	Estructuras afectadas	Síntomas
Preclínica	I y II	<ul style="list-style-type: none"> • Núcleo dorsal motor X par • Bulbo olfatorio • Zona reticular intermedia • Núcleos dorsales del rafe • Núcleo reticular gigantocelular • Locus coeruleus 	<ul style="list-style-type: none"> • Hiposmia • dolor (muscular y osteoarticular) • Depresión • Trastornos del sueño • cambios de la personalidad.

Clínica	III	<ul style="list-style-type: none"> • Sustancia negra • Núcleo magnocelular • Amígdala • Corteza entorrinal 	<ul style="list-style-type: none"> • Temblor • Rigidez • Inestabilidad postural • Bradicinesia
Intermedia	IV-V	Región mesocortical Estriado ventral Región prefrontal Corteza sensorial de asociación	<ul style="list-style-type: none"> • Trastornos psiquiátricos secundarios a la terapia dopaminérgica • Trastorno por control de impulsos • Alteración emocional • Alteración cognitiva • Disfunción olfativa • Caídas • Dolor
Avanzada	VI	<ul style="list-style-type: none"> • Regiones sensoriales primarias. 	<ul style="list-style-type: none"> • Discinesias • Fluctuaciones motoras • Escasa o nula respuesta al tratamiento dopaminérgico • Demencia • Inmovilización del paciente

Fase preclínica: también se ha denominado a esta fase como premotora, la cual se ha asociado a los estadios I y II. Donde el estadio I se caracteriza por la afectación del bulbo olfatorio, núcleo dorsal motor X par y la zona reticular intermedia, también se ha demostrado la existencia de depósitos anormales de α -

sinucleína en el plexo mientérico gástrico en la región donde terminan las fibras del nervio vago. Mientras que en el estadio II se afectan los núcleos dorsales del rafe, núcleo reticular gigantocelular y el locus coeruleus. Se reportado que esta fase tiene una duración mínima de 10 años aproximadamente, donde el paciente mantiene una postura erecta, pueden aparecer síntomas motores de un solo lado del cuerpo, al caminar puede arrastre un poco los pies y el braceo se encuentre disminuido, sin embargo se conserva su expresión facial. También se ha reportado la presencia de manifestaciones clínicas como la hiposmia, dolor (muscular y osteoarticular), depresión, trastornos del sueño, cambios de la personalidad (Braak et al., 2003).

Fase clínica: considerada como fase sintomática, se ha asociado con el estadio III debido a la presencia de temblor, rigidez, bradicinesia e inestabilidad postural debido a que el paciente comienza a encorvarse así como la presencia de la expresión facial afectada. Durante este estadio los cuerpos de Lewy involucran la sustancia nigra pars compacta, el núcleo magnocelular, la amígdala y la corteza entorrinal (Braak et al., 2003).

Fase intermedia: se ha relacionado esta fase con los estadios IV y V. Donde el estadio IV se caracteriza por el daño al núcleo intralaminar puede contribuir a los síntomas cognitivos, emocionales y autonómicos de la EP. El daño a la amígdala y corteza temporal medial puede contribuir a la alteración de la memoria, emoción y olfacción. Mientras que en el estadio V, los cuerpos de Lewy se encuentran en mayor cantidad que en las etapas previas y ahora se extienden a la corteza insular y al cíngulo anterior. Las neuronas piramidales neocorticales se afectan

principalmente en las capas V y VI de las áreas de asociación secundarias y terciarias. Clínicamente estos cambios patológicos se correlacionan por cambios en el balance con frecuentes caídas, el tratamiento farmacológico no proporciona un control motor adecuado. Es frecuente que aparezcan trastornos psiquiátricos secundarios a la terapia dopaminérgica, entre los que destacan el trastorno por control de impulsos (juegos o compras patológicas e hipersexualidad) así como también ansiedad, apatía y dolor (Braak et al., 2003).

Fase avanzada: se ha asociado esta fase con el estadio VI donde la presencia de cuerpos de Lewy, se encuentran en las áreas primarias somatosensoriales, premotora y motora primaria. Los síntomas más frecuentes que se manifiestan en esta etapa son las complicaciones motoras en forma de discinesias y fluctuaciones motoras, así como también se presentan síntomas motores con escasa o nula respuesta al tratamiento dopaminérgico e inmovilización del paciente, por lo que necesita ayuda de una tercera persona para todo tipo de actividad. Respecto a los síntomas no motores se presentan trastornos del habla, de la marcha, depresión y mayor riesgo de desarrollar demencia (Kulisevsky et al., 2013).

Debido a que la EP tiene un curso progresivo en el cual la gravedad de los síntomas motores se va intensificando e incapacitando al paciente, se han utilizado diversas escalas para medir el grado de afectación, cuya validez, sensibilidad y confiabilidad se encuentren bien definidas (Kulisevsky, 2013).

En 1981, comenzó a utilizarse la Columbia University Rating Scale, posteriormente en 1987 se introdujo la UPDRS (*Unified Parkinson's Disease Rating Scale*) (3^a

versión), dicha escala ha sido la más utilizada actualmente (Forjaz & Martínez, 2006) para determinar el estadio en que se encuentra el paciente con EP. Para lo cual se debe establecer el grado o severidad en la evolución de la enfermedad, por lo que se ha utilizado una escala de evaluación para la determinación de los estadios Hoehn & Yahr (1967), caracterizados por la siguiente clasificación (Tabla 3):

TABLA 3.- ESCALA DE EVALUACIÓN HOEHN & YAHR	
ESTADIO	SÍNTOMAS
Preclínica	Presentación de síntomas no motores como: dolor, manifestaciones gastroentericas, hiposmia, cambios en la personalidad y depresión.
I	Enfermedad exclusivamente unilateral. Sin afectación funcional o con mínima afectación.
II	Afectación bilateral o axial (línea media). Sin alteración del equilibrio.
III	Enfermedad bilateral. Discapacidad leve a moderada. Alteración de los reflejos posturales.
IV	Enfermedad gravemente discapacitante. Aún capaz de caminar o de permanecer en pie sin ayuda.
V	Confinamiento en cama o en silla de ruedas si no tiene ayuda.

La escala UPDRS considera las características de los síntomas, extensión de la afectación y discapacidad física ocasionada. Esta escala se encuentra constituida por 4 apartados (Fahn et al., 1987):

- I. Pensamiento, conducta y ánimo.
- II. Actividades de la vida diaria.
- III. Exploración motora.
- IV. Complicaciones de la terapia.

Se encuentra constituida por 55 ítems, el rango de puntuación es de 0 a 199 puntos; donde 199 representa incapacidad total y 0 ninguna incapacidad (Fahn et al., 1987).

La ventaja de esta escala se debe a su uso universal, el análisis que se realiza de todas las facetas clínicas de la EP, con énfasis especial en los síntomas motores y finalmente por sus propiedades de estandarización (Kulisevsky, 2013). Sin embargo, se ha observado algunos defectos en algunos parámetros de evaluación de los síntomas no motores. Por lo cual el grupo de Movement Disorders Society (MDS) en el 2001, realizaron una revisión y actualización de dicha escala, generando una nueva versión ampliada (MDS-UPDRS), consta de los siguientes 4 apartados (Goetz et al., 2007):

- I. Experiencias no motoras de la vida diaria
- II. Experiencias motoras de la vida diaria
- III. Examen motor
- IV. Complicaciones motoras

Constituida por un total de 65 ítems, incluye 20 preguntas para el paciente/cuidador, instrucciones relacionadas con cada ítem y un apéndice con escalas complementarias (Goetz et al; 2007).

También se han utilizado otras prueba como la Assessment of Parkinson's disease (ISAPD) y la Short Parkinson's Evaluation Scale (SPES), con la finalidad de

aportar una escala de rápida aplicación e instrumento de investigación clínica (Kulisevsky, 2013). La ISAPD tiene una correlación moderada con la escala H&Y y con la UPDRS, se puede aplicar en un rango de 7 a 10 minutos aproximadamente, sin embargo solo ha sido valorada en un único estudio (Ramaker, et al., 2002).

La SPES tiene propiedades psicométricas parecidas a la UPDRS pero contienen menos ítems y menos niveles ordinales, proporcionando secciones más homogéneas (Kulisevsky, 2013). La escala SCOPA –Motor surgió posteriormente como intento por mejorar la escala SPES, modificando el ítem de deglución del apartado de discapacidad al de valoración motora y la inclusión de un apartado dedicado a las complicaciones motoras. Contiene 21 ítems agrupado en 3 dominios: examen motor, discapacidad y complicaciones (Martínez et al., 2005).

Aunque tradicionalmente se conoce a la EP por sus síntomas motores, en la evolución de la EP también existen síntomas no motores, que pueden aparecer en cualquier estadio de la enfermedad e incluso pueden llegar a ser discapacitantes e interferir con la vida cotidiana del paciente.

Síntomas no motores

Los síntomas no motores presentados en el EP son los siguientes (Tabla 4) (Chauduri et al, 2006):

- *Síntomas sensoriales:* Entre los principales se encuentran: la parestesia, alteración olfativa y el dolor. Este último, es uno de los síntomas más

frecuentes y suele ser la principal queja del paciente, el cual puede caracterizarse por dolor músculo-esquelético, distónico y/o neuropático (Kulisevsky et al., 2013), suele manifestarse por la presencia de fluctuaciones motoras y discinesias debido al tratamiento dopaminérgico (Chauduri, et al., 2006).

Por otra parte se ha reportado que la disfunción olfativa afecta al 90% de los pacientes con EP, el cual ha sido considerado un marcador preclínico de la EP (Haehner et al., 2009). Además se ha encontrado una correlación entre la gravedad de la alteración olfativa al inicio de la enfermedad con un mayor riesgo para desarrollar alucinaciones visuales y deterioro cognitivo (Stephenson, et al., 2010).

- *Síntomas autonómicos:* Entre los principales síntomas se encuentran la incontinencia urinaria, hipotensión ortostática, disfunción sexual, síntomas gastrointestinales como disfagia y estreñimiento, los cuales suelen ser muy frecuentes en fases avanzadas de la EP (Chauduri et al, 2006). Se ha reportado que la hipotensión ortostática puede agravar las caídas y los problemas genitourinarios, mientras que el estreñimiento se ha relacionado con la presencia de cuerpos de Lewy en los nervios periféricos autonómicos (Kulisevsky et al., 2013)
- *Trastornos del sueño:* Conforme avanza la enfermedad empeoran los trastornos del sueño, los cuales se manifiestan por dificultad para conciliar el sueño, fragmentación del sueño, inversión del ciclo sueño-vigilia,

somnolencia diurna excesiva y trastorno del sueño REM (Comella, 2007). Este último se caracteriza por la pérdida de atonía muscular durante la fase de sueño REM, parece estar asociado con la degeneración de los núcleos del tronco cerebral inferior, tales como el pedúnculo pontino y el núcleo coeruleus, que tienen conexiones dopaminérgicas con el área tegmental ventral (Fantini, 2005). Diversos estudios han reportado una asociación entre la presencia de trastornos del sueño REM con alucinaciones visuales, alteraciones neuropsiquiátricas y deterioro cognitivo (Meral et al., 2007; Chauduri, et al., 2006).

- *Síntomas neuropsiquiátricos:* La depresión y la ansiedad suelen ser los trastornos neuropsiquiátricos más comunes entre los pacientes con EP con una prevalencia que oscila entre el 26% y el 65% (Yamanish et al., 2013). Además, pueden presentarse otros síntomas como son: apatía, alucinaciones, delirios y conducta obsesiva compulsiva (Chauduri et al, 2006).

Las bases neurobiológicas de los síntomas neuropsiquiátricos en la EP se ha relacionado con una disfunción de las vías que regulan el sistema límbico, principalmente las vías serotoninérgicas, noradrenérgicas y dopaminérgicas (Remy et al; 2005).

Entre las principales escalas de valoración de síntomas neuropsiquiátricos se encuentran las siguientes: Inventario de Ansiedad (BAI) (Beck, Epstein, Brown, 1988) ; en el caso de la depresión se utiliza: el Inventario de Depresión de Beck (BDI) (Beck, Steer & Brown, 1996), Escala geriátrica de depresión (GDS) (Brink et

al., 1982), y la Escala de depresión de Montgomery y Asberg (1979); para la evaluación de la apatía se recomienda la Escala de apatía de Starkstein (2005) y para la evaluación del control de impulsos como consecuencia del tratamiento con medicación dopaminérgica se recomienda la escala QUIP (Weintraub et al., 2009).

Tabla 4. Síntomas No Motores de la EP

Tipo	Síntomas	Prevalencia reportada
Síntomas sensoriales	Dolor	29 % (Chauduri et al., 2009)
	Hiposmia	35% (Muller et al., 2002)
	Visión borrosa	24% (Armstrong, 2011)
Síntomas autónomos	Incontinencia urinaria	30-40% (Campos-Sousa et al., 2003)
	Nicturia	35% (Abdul et al., 2014)
	Hipotensión ortostática	30-40% (Velseboer et al., 2011)
	Disfunción sexual	35-65% (Jitkritisadakul et al., 2015)
	Hipersexualidad	22% (Vázquez-Sánchez et al., 2010)
Síntomas gastroentéricos	Nauseas	16-43% ((Pfeiffer, 2011)
	Vómito	20-40% ((Pfeiffer, 2011)
	Estreñimiento	50-70% (Gage et al., 2011)
	Disfagia	30-80% (Pfeiffer, 2011)
Trastornos del sueño	Fragmentación del sueño	60-98% (Larsen,2003)
	Apnea del sueño	20-50% (Arnulf, 2002)
	Trastorno del Sueño REM	25-50% (Schenck & Mahowald, 2002).

	Somnolencia diurna	76% (Brodsky et al., 2003)
	Insomnio	30-60% (Gjerstad et al., 2007)
Neuropsiquiátricos	Ansiedad	40-50% (Voon, 2011)
	Depresión	26-65% (Yamanish et al., 2003)
	Apatía	14-60% (Dietz et al., 2013)
	Alucinaciones	10% (Rutten et al., 2014)
	Conducta obsesiva	1-3% (Yamanish et al., 2003)

Otro de los síntomas no motores de la EP, donde nos enfocaremos en una descripción más profunda debido a que es objeto de estudio en esta tesis son: los síntomas cognitivos, que se refieren a las alteraciones en los procesos relacionados con el funcionamiento del sistema nervioso central asociado a áreas o dominios, tales como: atención, memoria, aprendizaje, lenguaje, funciones ejecutivas, entre otras (Ostrosky et al., 2012).

Por lo que es importante conocer cuáles han sido las características neuropsicológicas en pacientes con EP que serán explicados en el siguiente capítulo.

Capítulo II: Características Neuropsicológicas

Neuropsicología

La neuropsicología estudia las relaciones entre la función cerebral y la conducta humana, se basa en el análisis sistemático de las alteraciones conductuales asociadas a la actividad cerebral, ya sea provocada por enfermedad, daño o modificaciones experimentales (Ardila & Ostrosky, 1991). Es decir, la neuropsicología estudia la conducta de un modo amplio, debido a que incluye tanto los procesos cognitivos, como las emociones y la realización de las conductas observables, permitiendo investigar de un modo integrador el funcionamiento del SNC y los mecanismos que en él están implementados.

Los objetivos fundamentales de la neuropsicología son: la delimitación de las lesiones cerebrales causantes de las alteraciones conductuales específicas, desarrollar métodos de diagnóstico tempranos y efectuar una localización precisa del daño, además de estar orientada al desarrollo de programas de rehabilitación (Ardila & Ostrosky, 1991).

Por lo tanto, la neuropsicología es un área de convergencia entre el nivel de análisis neurológico y el nivel de análisis psicológico, por lo cual se ha recurrido a procedimientos de evaluación de estrategias clínicas propias de la neurología, como a procedimientos psicométricos heredados de la psicología (Ardila & Ostrosky, 2012).

Evaluación Neuropsicológica vs Psicometría

La evaluación neuropsicológica es un método que permite establecer el estado cognoscitivo del paciente, puede determinar la presencia de síndromes cognoscitivos comportamentales y puede sugerir la etiología de la condición patológica, su topografía, evolución y cuáles podrían ser las medidas de rehabilitación del paciente (Ardila & Ostrosky, 2012).

Por lo que la evaluación neuropsicológica requiere de un procedimiento activo, donde el paciente se involucre y emita respuestas voluntarias, enfocándose en la determinación de la existencia de deficiencias cognitivas y conductuales, para enseñar al paciente a adaptarse a éstas, especificando cuáles son los cambios y ajustes sociales, educativos y ambientales que el mismo deberá efectuar (Crockett et al., 1981).

Mientras que la psicometría se refiere al conjunto de métodos, técnicas y teorías implicadas en la medición de variables psicológicas; estudia las propiedades métricas exigibles en las mediciones psicológicas y establece las bases para que dichas mediciones se realicen de forma adecuada. La evaluación psicométrica involucra la administración de test, cuestionarios, con el objetivo de realizar explicaciones, diagnósticos o predicciones sobre el comportamiento humano (Menesses et al., 2013), además analiza únicamente desviaciones en la ejecución, sin estudiar cualitativamente las causas de estas desviaciones, de manera que se omite información muy valiosa, mientras que la neuropsicología demuestra que el

origen de las alteraciones conductuales debidas al daño cerebral son multifactoriales (Ardila & Ostrosky, 1991).

Y finalmente, la mayoría de las pruebas psicométricas no permiten efectuar un análisis cualitativo a comparación de la evaluación neuropsicológica en donde se debe proporcionar un análisis cualitativo del síntoma observado, indicando cual es el carácter que tiene el defecto observado y en virtud de qué causas o factores se manifiesta ese defecto (Luria, 1966).

Pruebas de lápiz y papel

Dentro de las características del área de evaluación neuropsicológica se han desarrollado numerosas pruebas o test y baterías neuropsicológicas de lápiz y papel que evalúan de forma amplia el funcionamiento cognitivo, tanto en sus componentes básicos como en su nivel más complejo, agrupados en los siguientes dominios cognoscitivos: atención, memoria, funciones ejecutivas, habilidades visoespaciales, motoras, lenguaje, velocidad de procesamiento, etc. (Ardila & Ostrosky, 2012).

Se ha agrupado a los instrumentos de evaluación en los siguientes grupos (Muñoz & Tirapu, 2001):

1. Escalas breves o *pruebas de screening*: Son test de fácil aplicación y que requieren poco tiempo para su realización. La puntuación global obtenida permite obtener un “punto de corte” que se utiliza como una distinción dicotómica entre normal y patológico, sin embargo presentación una limitación importante, que se refiere a la falta de sensibilidad para detectar

déficit cognitivos focales, además de que su especificidad es muy baja, incluso en los casos en que se valora el perfil de las diferentes secciones de los test (Muñoz & Tirapu, 2001).

2. Baterías generales de evaluación: se refiere a un conjunto de pruebas que exploran las principales funciones cognitivas de forma sistematizada, con el objeto de detectar y tipificar la existencia de un daño cerebral. Las principales ventajas de su uso radican en la oportunidad de obtener una amplia base de datos que facilita la obtención de perfiles que caracterizan a diferentes lesiones cerebrales que afectan el rendimiento de los individuos en estas pruebas y finalmente, al realizar una valoración global del funcionamiento cognitivo permite identificar no sólo los principales déficit sino también las habilidades preservadas en cada paciente (Muñoz & Tirapu, 2001).

Como se mencionaba en secciones anteriores para poder reconocer el tipo de alteraciones cognitivas también se hace uso de baterías computarizadas.

Antecedentes de Evaluación Neuropsicológica Computarizada

Desde la introducción de las computadoras en el campo de la evaluación psicológica y neuropsicológica, se les han considerado como una importante herramienta en la administración, registro e interpretación de una gran variedad de pruebas utilizadas (Butcher, Perry, Hahn, 2004; Luciana, 2003).

Para el abordaje del estudio de los dominios cognoscitivos se ha sugerido la creación de instrumentos computarizados que posibiliten homogeneizar y controlar

la presentación de los estímulos (tamaño, color, posición, intervalos de exposición), estableciendo condiciones que no permiten los formatos tradicionales como el empleo de distractores atencionales, e incluso la medición de variables adicionales al número de aciertos, como son los tiempos de respuesta, los cuales se relacionan con la velocidad del procesamiento cognitivo (Rodríguez et al., 2006).

La evaluación mediante tecnología computarizada presenta tanto ventajas como desventajas. Entre las principales ventajas del uso de baterías computarizadas ante las prueba de lápiz y papel se encuentra el control preciso del tiempo (tanto de la presentación del estímulo como de la respuesta), la medición del tiempo de latencia en milisegundos, además se ha demostrado que el efecto del experimentador se produce en su mínima expresión, es decir, los errores del evaluador que influyen en el desempeño del paciente y por ende en los resultados finales, por ejemplo, las desviaciones del procedimiento de aplicación, los cambios en la velocidad en la aplicación de las pruebas, el registro impreciso de los tiempos. Y por último la capacidad de las computadoras para registrar y almacenar datos de manera automática (Etchepareborda et al., 2009).

Respecto a las desventajas, la principal ha sido el cuestionamiento acerca de la equivalencia de las medidas obtenidas en la pruebas tradicionales de lápiz y papel (Cernich et al., 2007). Para resolver esta desventaja, se han hecho algunas comparaciones de distintas baterías computarizadas con las pruebas equivalentes de lápiz y papel. Los resultados han mostrado que aunque algunas tareas pueden ser comparables, los métodos computarizados sirven como un apoyo o

complemento de las pruebas de lápiz y papel que ofrecen una visión más integral del estado cognitivo del sujeto (Butcher et al., 2003).

En los últimos años se han desarrollado diversas baterías computarizadas, tales como:

-CANTAB (*Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery*) (Park, 1992), que ha sido utilizada en una gran variedad de pacientes, incluyendo a pacientes con EP, Alzheimer, depresión y esquizofrenia, proporcionando una evaluación de funciones cognitivas tales como memoria, atención aprendizaje y resolución de problemas.

- CNTB (*Computerized Neuropsychological Test Battery*) (Cutler et al., 1993) ha sido diseñada como una alternativa a la escala Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS); evalúa la velocidad motora, velocidad de procesamiento de información, aprendizaje verbal y espacial, memoria, atención y lenguaje. Es una de las primeras baterías computarizadas que requiere un examinador durante todo el proceso de pruebas con la finalidad de proporcionar instrucciones al paciente y realizar el registro de respuestas.

- ANAM (*Automatic Neuropsychological Assessment Metrics*) (Kabat et al., 2001) desarrollada por el Departamento de Defensa de Estados Unidos, originalmente fue diseñada para evaluar a sujetos sanos sometidos a cambios medioambientales, su tiempo de administración se encuentra en un rango de 45 a 60 minutos. Esta batería incluye la evaluación de dominios cognitivos tales como: memoria, atención, concentración, tiempos de reacción, funciones ejecutivas y velocidad de procesamiento.

- MicroCog (Elwood, 2001) Es una de las primeras pruebas neuropsicológicas computarizadas desarrollada para detectar deterioro cognitivo temprano, siendo de las únicas estandarizadas para población de edad avanzada con alto nivel de escolaridad. Entre los dominios cognitivos que evalúa son: memoria, razonamiento, atención, habilidad espacial y tiempo de reacción.

- Mindstreams (Dwolatzky et al., 2004) ampliamente utilizada para evaluar el funcionamiento cognitivo en personas de edad avanzada, incluye 11 subtests, los cuales son: memoria verbal y no verbal, fluencia verbal, atención visoespacial, velocidad de procesamiento de la información, funciones ejecutivas, atención y habilidades motoras, dichos subtests son una adaptación digital de los test de lápiz y papel y se encuentran disponibles en diferentes idiomas.

- CNS Vital Signs (Gualtieri & Johnson, 2006) batería que incluye 7 subtest, se encuentra disponible en distintos lenguajes y al finalizar la prueba el programa genera un reporte acerca de los siguientes dominios: memoria, velocidad psicomotora, tiempo de reacción, flexibilidad cognitiva y atención.

Se ha descrito que existen factores que afectan la evaluación neuropsicológica del funcionamiento cognitivo, dichos factores podrían ser: la cultura, la edad y la escolaridad que serán descritas a continuación (Ostrosky et al., 2010).

Factores que influyen en el desempeño cognitivo

Cultura

Dentro de la evaluación neuropsicológica con población hispanohablante es común que las pruebas utilizadas se traduzcan de pruebas ya existentes, desarrolladas para otro tipo de población. Sin embargo, las traducciones de dichas pruebas se hacen de manera literal, sin tomar en cuenta la relevancia cultural de los reactivos que se traducen, lo cual puede resultar inapropiado en ciertos países y contextos culturales.

Al realizar la simple traducción, uso inapropiado de estímulos verbales y visuales, así como el uso de normas que no corresponden a cierta población no toman en cuenta toda esta variabilidad cultural, por lo que es de esperarse que tanto la valoración y diagnóstico sean poco adecuados y acertados.

Escolaridad

Una variable estrechamente relacionada con el factor cultural es la escolaridad, debido a que la interpretación adecuada de las pruebas neuropsicológicas para establecer un diagnóstico apropiado depende en gran medida de las habilidades que proporciona la escolarización y las que fomenta la cultura (Ostrosky-Solís, Ramírez, Lozano, Picasso & Vélez, 2004).

La escolaridad es una variable que influye de manera significativa en la evaluación neuropsicológica tanto en las medidas verbales como en las de tipo no verbal (Rosselli & Ardila, 2003) y se ha propuesto que puede ser un factor protector

relacionado con aumento en la plasticidad cerebral sobretodo en regiones del hipocampo y parahipocampo (Rivera & Molero, 2012).

A diferencia de los países desarrollados, en los latinoamericanos existen diferencias importantes en el nivel de escolaridad de la población, es por ello que varios estudios que exploran los efectos de la escolaridad incluyen en sus muestras a sujetos analfabetas. Estas investigaciones han observado un decremento en diversas funciones cognitivas en la población analfabeta (Matute, Leal, Zarabozo, Robles & Cedillo, 2000; Ostrosky-Solis et al., 2010).

Otro factor importante que podría afectar el desempeño cognitivo es el rango de años de educación (Anstey & Christensen, 2000). Ostrosky-Solís et al. (1998) y Ardila, Ostrosky-Solís, Rosselli y Gómez (2000) han señalado, que el efecto educativo no es lineal, sino que es una curva negativamente acelerada que tiene una meseta. Es decir, las diferencias entre 0 y 3 años de educación son altamente significativas, entre 3 y 6 años de educación son menores, entre 6 y 9 son más bajas y se espera que no haya diferencias entre 12 y 15 años de educación (Ostrosky-Solis et al., 2010).

La relación entre la educación y el cambio cognitivo asociado al envejecimiento normal también ha sido un tema importante de investigación. Estudios longitudinales han observado una asociación entre el logro educativo bajo y un deterioro cognitivo posterior, estos estudios señalan que durante los periodos de seguimiento, las personas con menos escolaridad sufren mayor deterioro que

aquellas con mayor escolaridad (Farmer, Kittner, Rae, Bartco & Regier, 1995; Christensen et al., 1997).

Los estudios en sujetos de habla hispana de diferentes niveles educativos indican que cuando se ha incluido a participantes con menos de cuatro años de educación, se detecta a más individuos con alteraciones, debido a que no se considera el nivel de escolaridad. También es importante considerar que la falta de escolaridad no es equivalente a una privación o falta de estimulación, ya que al no asistir a la escuela, el analfabeta o sujetos con baja escolaridad realizan diferentes actividades en las que deben desarrollar diferentes tipos de aprendizaje. Si las evaluaciones se basaran en el conocimiento y habilidades de aquellos con niveles bajos de educación formal, las personas con mayor escolaridad podrían estar en desventaja (Ostrosky-Solis et al., 2010).

Edad

Los sistemas funcionales cerebrales se van desarrollando a lo largo del tiempo y están mediatizados por la maduración de estructuras de nuestro cerebro. Se ha reportado que las funciones cerebrales están representadas de manera diferente en el cerebro de un niño que en el del adulto. Además, con la edad, se produce un descenso relativamente mayor en las habilidades del hemisferio derecho así como de la plasticidad cerebral (Horn y Donalson, 1977). Además algunos estudios han encontrado asociación entre la disminución de la sustancia blanca, degeneración de la red fronto-estriada-talámica y alteraciones en el rendimiento cognitivo de funciones ejecutivas, tales como: velocidad de procesamiento de información,

fluidez verbal, procesamiento visoespacial, procesos atencionales, planificación, categorización y secuenciación (Mauriño & Álvarez-Sabin, 2004).

El estudio del funcionamiento cognitivo durante el envejecimiento se dificulta por la elección de instrumentos de evaluación que permitan diferenciar si determinado déficit se debe al envejecimiento cerebral normal o a un proceso demencial. Las habilidades cognitivas que se han reportado que se encuentran afectadas con la edad están relacionadas con la velocidad de procesamiento de la información (Birren et al, 1979; Salthouse, 1976) así como la capacidad de realización de tareas novedosas sobre todo si se incrementa la dificultad de las mismas.

Sexo

Esta variable implica la existencia de diferencias en cuanto a la organización cerebral y las consecuentes diferencias en la realización de tareas que se asocian a la actividad de los hemisferios cerebrales. Aunque no hay unanimidad científica al respecto, el cerebro masculino maduro parece tener una organización más asimétrica, lo que repercute tanto en funciones verbales como no verbales (McGlone, 1980). El cerebro de la mujer es más simétrico, las funciones están localizadas más bilateralmente, parecen presentar más habilidad en tareas verbales obteniendo peores resultados en tareas que evalúan la capacidad visoespacial (Mc Gee, 1979).

Por lo que se ha considerado que la valoración cognitiva tanto de población intacta como patológica requiere el uso de instrumentos neuropsicológicos objetivos y confiables diseñados y adaptados específicamente para la población a la que se

pretende evaluar. Incluso, se debe contar con los datos normativos apropiados para establecer un panorama preciso de la naturaleza de los déficits (Ardila & Ostrosky, 2012).

Evaluación neuropsicológica en pacientes con EP

Entre las pruebas neuropsicológicas que se emplean para evaluar los síntomas cognitivos en pacientes con EP encuentran las siguientes:

1. *Mini Mental Parkinson (MMP)*: Es una prueba derivado de MMSE (Mini Mental Status Examination) la cual se ha diseñado como prueba de detección breve para la evaluación de deterioro cognitivo en pacientes con EP. Incluye la valoración de las siguientes funciones cognitivas: orientación temporal y espacial, atención, concentración, lenguaje oral y escrito y funciones visoespaciales-visoconstructivas (Mahieux, 2015). Una de las limitaciones de esta prueba es que se encuentra poco sensible para identificar la disfunción ejecutiva presente en pacientes con EP, así como por su falta de sensibilidad a factores como edad, cultura y escolaridad.
2. *Scales for Outcome of Parkinson's Disease Cognition (SCOPA-COG)*: Evalúa funciones corticales y subcorticales, englobando tareas relacionadas con las alteraciones específicas de deterioro cognitivo en pacientes con EP, tales como: funciones ejecutivas y velocidad de procesamiento. Tiene la ventaja de que hay una versión para la población española y estudios de validación apropiados, aunque puede no ser sensible para identificar pacientes con EP no dementes pero con riesgo de desarrollar demencia.

Esta prueba presenta limitaciones debido a que solo evalúa 4 dominios cognitivos (atención, memoria, función ejecutiva y visual/espacial) (Marinus et al., 2003).

3. *Parkinson`s Disease Cognitive Rating Scale (PD-CRS)*: Evalúa el deterioro cognitivo cortico-fronto-subcortical, adecuada para discriminar entre pacientes con EP cognitivamente intactos de los que presentan deterioro y demencia asociada. Presenta una sensibilidad y especificidad de 94% para el diagnóstico de la EP, permite caracterizar las diferentes formas de deterioro cognitivo que pueden presentarse durante las primeras etapas de la EP, muestra una sensibilidad y especificidad de 94% para el diagnóstico de la demencia en la EP. Quizá como limitaciones habría que destacar el tiempo de realización de la prueba, ya que en pacientes sin demencia presenta una duración aproximadamente de 17 minutos y 26 minutos en pacientes con EP con demencia (Pagonabarraga et al., 2008).

4. *Parkinson Neuropsychometric Dementia Assesment (PANDA)*: Esta prueba incluye tareas relacionadas con atención, velocidad de procesamiento y funciones ejecutivas, también se encuentra conformada por un cuestionario que evalúa el estado de ánimo. Se ha reportado que las puntuaciones obtenidas en los subtests son independientes de la edad, aunque se puede asociar la existencia de deterioro cognitivo por efectos de escolaridad baja (Kalbe et al., 2008).

5. *Parkinson's disease with dementia – Short Screen (PDD- SS)*: Es una prueba neuropsicológica válida y confiable para detectar demencia de estadios leves a moderados en la EP, presenta una sensibilidad de 96% y una especificidad de 81.3%, no se encuentra influido por la edad, escolaridad ni la gravedad motora. Incluye tareas relacionadas con funciones ejecutivas, habilidades visoespaciales y síntomas psiquiátricos (Pagonabarraga, 2010).

Por lo que la evaluación de los síntomas cognitivos en la EP se ha realizado mediante diversas pruebas, lo cual podría explicar las diferencias que se han encontrado en los datos obtenidos acerca de los dominios cognitivos (Kulisevsky et al., 2013), además estas batería se han aplicado en diversas culturas con excepción de México, lo cual es una limitación para la población mexicana además de que en varias de las pruebas anteriormente mencionadas los puntajes de la tareas dependen de una alta escolaridad, sin embargo, en nuestro país la media poblacional de escolaridad es de 8.6 años (INE, 2008), por lo que su uso estaría limitado en nuestra población, así como también por otras variables como validez, sensibilidad y especificidad ya que varias de la pruebas anteriormente mencionadas como son: el MMP y PANDA no han ido sometidas a evaluaciones clinimétricas, por lo cual no cuentan con datos normativos apropiados para determinar una valoración cognitiva adecuada (Kulisevsky, 2013). En la siguiente tabla se muestran los distintos resultados que se han encontrado al realizar evaluación neuropsicológica con diversas pruebas así como los factores que influyen en la evaluación neuropsicológica en pacientes con EP.

Tabla 5.- Hallazgos de factores que influyen en la evaluación neuropsicológica en pacientes con EP.

Autor	Prueba	Área cognitiva	Factores que afectan el desempeño cognitivo
Marañón et al., 2011	MMSE	↓Memoria Verbal ↓Habilidades visoespaciales	Edad
Parrao et al, 2005	MMP	↓Orientación ↓Memoria	Edad
		↓Orientación ↓Memoria ↓Abstracción	UPDRS
Hernández & Cruz, 2013	MMP	↑Memoria	Escolaridad
Chiara et al., 2013	MMSE	↑Memoria a largo plazo (verbal) (Mujeres) ↑Habilidades visoespaciales (Hombres)	Sexo
Aloysius et al., 2015	MMSE	↓ Lenguaje ↓ Atención	Depresión
Foster et al., 2013	WAIS-III WSCT	↓Dígitos en regresión = Stroop	Depresión
Wang et al., 2015	MMSE	↓Lenguaje ↓Habilidades visoespaciales	Lateralidad de inicio los síntomas motores

Wakamori et al., 2014	MMSE WAIS-III	↓Lenguaje ↓Memoria de trabajo ↓Habilidades visoespaciales	H&Y UPDRS
Hong et al., 2014	MMSE	↓Lenguaje ↓Habilidades visoespaciales ↓Memoria verbal ↓Stroop ↓Retención de dígitos hacia adelante	UPDRS
Costa et al., 2003	Tarea de memoria de trabajo visoespacial	↑ Memoria de trabajo visoespacial	Tratamiento con Levodopa

↑Aumenta el rendimiento cognitivo; ↓ Disminuye el rendimiento cognitivo. = El rendimiento cognitivo no se deteriora ni tiene mejorías. MMSE: Minimal state examination. MMP: Mini mental Parkinson; WAIS III: Escala Weschler de Inteligencia para adultos

Por ejemplo, en un estudio realizado por Marañón et al. (2011) donde evaluaron a 52 pacientes con EP y 52 C, con una media de edad de 68 años, utilizando el MMSE demostraron que el factor edad, considerado como comienzo tardío de la EP afecta en tareas relacionadas con la memoria verbal, habilidades visoespaciales y velocidad de procesamiento, debido a que sus puntuaciones son bajas.

Otro estudio que ha reportado la influencia de la edad en el funcionamiento cognitivo ha sido el realizado por Parrao et al., 2005, quienes al evaluar a 110

pacientes con EP (68 hombres y 42 mujeres) con una edad media de 66 años, mediante el MMP, encontraron que a mayor edad disminuye el rendimiento cognitivo en el número de aciertos en tareas de orientación y memoria; así como también observaron que a mayor puntaje UPDRS disminuye el número de aciertos en las tareas de orientación, memoria y abstracción de la información.

Respecto a la variable escolaridad, en una investigación realizada por Hernández & Cruz, 2013, con una muestra de 30 pacientes con EP con deterioro motor entre el estadio H&Y I y II, mediante la evaluación con la prueba MMP, encontraron que la puntuación total obtenida en la prueba se relacionaba con los años de escolaridad, encontrando únicamente una correlación significativa entre mayor escolaridad mejor desempeño en tareas de memoria tanto codificación como evocación, asociadas con el concepto de “reserva cognitiva” que asocia los altos niveles educativos con un menor riesgo de padecer un proceso neurodegenerativo.

En un estudio realizado por Chiara et al., 2013, donde la muestra fue de 306 pacientes con EP, donde 144 eran mujeres y 162 hombres mediante una evaluación neuropsicológica realizada con MMSE encontraron que la mujeres presentaron mayor puntuación en tareas de memoria a largo plazo de manera verbal, mientras que los hombres presentaron una mayor puntuación en tarea que involucran habilidades visoespaciales, por lo cual se considera que el género también influye en el desempeño cognitivo en pacientes con EP.

Aloysius et al. (2015) mediante una evaluación neuropsicológica utilizando MMSE, en una muestra de 81 pacientes con EP que se encontraban en los estadios I y II, observaron que los síntomas de depresión afectan áreas como el lenguaje en tareas de fluidez verbal y la atención en tareas de dígitos en progresión.

Foster et al., 2013, quienes evaluaron a 66 pacientes con EP, quienes tenían una media de educación de 15 años, y una duración de la enfermedad aproximada de 6 años, observaron que mediante la aplicación de la subprueba de dígitos en regresión de la escala WAIS-III y el WSCT; los pacientes con EP a mayores síntomas de depresión disminuye el desempeño en número de aciertos en las tareas de dígitos en regresión, sin embargo no existió diferencias significativas en la subprueba stroop.

Wang et al. (2015) en un estudio donde evaluaron mediante el MMSE a 330 pacientes con EP que se encontraban durante lo estadios I Y II y los compararon con 163 pacientes controles, encontraron que si el inicio de lateralidad de los síntomas motores es derecho el funcionamiento cognitivo del área del lenguaje se encuentra deteriorado mientras que si se refiere al lado izquierdo existe una disminución en el puntaje de habilidades visoespaciales, por lo tanto se considera que la lateralidad de inicio de los síntomas motores también influye en el desempeño cognitivo en pacientes con EP.

Wakamori et al., 2014 en una investigación evaluaron mediante el MMSE y el WAIS-III a 81 pacientes con EP, donde la severidad de los síntomas fue evaluada

mediante la escala UPDRS y clasificación de estadios H&Y, encontraron que pacientes con EP en estadios tempranos (H&Y II) muestran un mejor rendimiento cognitivo que pacientes en estadios H&Y III y IV en tareas de lenguaje, memoria de trabajo y habilidades visoespaciales.

Hong et al., 2014, quienes evaluaron a 58 pacientes con EP, con una edad media de 66 años, mediante la aplicación de las subpruebas del MMSE, observaron que a mayor puntaje UPDRS disminuye el rendimiento cognitivo en las tareas de: lenguaje ,habilidades visoespaciales, memoria verbal, stroop y retención de dígitos hacia adelante.

Y por último, en un estudio realizado por Costa et al. (2003) al evaluar 15 pacientes de EP y 12 C (controles) , durante los estadios I-II, mediante la presentación de estímulos de memoria de trabajo visoespacial basados en el paradigma de n-back, observaron que existe mayor tiempo de reacción y aciertos en memoria visoespacial en pacientes con EP *on* en comparación a EP *off* y C, siendo afectado esta área cognitiva por el tratamiento con levodopa.

Aunque se ha demostrado que los factores anteriormente mencionados pueden afectar el desempeño cognitivo en pacientes con EP, se ha mostrado mayor inconsistencia en los estudios reportados acerca del efecto de levodopa, por lo que en el siguiente capítulo se revisará el efecto del tratamiento con levodopa en el desempeño cognitivo en pacientes con EP.

Los síntomas cognitivos en la EP pueden deteriorarse con el tiempo y muchos pacientes pueden desarrollar finalmente demencia. Sin embargo, otros podrían presentar, a principios de la enfermedad, déficits cognitivos que no evolucionarían a demencia o lo harían a lo largo de un período de tiempo prolongado (Figura 7) (Aarsland et al., 2001; Williams-Gray et al., 2009).

Fases del deterioro cognitivo en pacientes con EP

- *Fase asintomática*: se refiere a las fases iniciales de la EP donde aún no están presentes las alteraciones cognitivas (Aarsland et al., 2001).

-*Fase de alteraciones cognitivas heterogéneas*: se ha asumido su presencia en estadios avanzados de la EP; sin embargo, estudios recientes revelan déficits sutiles que no son clínicamente aparentes en estadios iniciales de la EP. Entre las alteraciones comúnmente reportadas, se encuentran déficits en: funciones ejecutivas, siendo el principal problema cognitivo en pacientes con EP, manifestando déficits en procesamiento visoespacial, memoria de trabajo, planeamiento, inhibición de acciones irrelevantes de una tarea, habilidades visoespaciales y en la automonitorización. Los déficit son similares a los que se presentan en pacientes con lesiones frontales y se atribuyen a una disfunción del circuito frontoestriatal (Perea & Ladera, 2012).

Particularmente se ha asociado el funcionamiento de diversos circuitos, principalmente el circuito fronto- subcortical-frontal que conectan con los ganglios basales en el déficit cognitivo en pacientes con EP, dichas vías son: el circuito

prefrontal dorsal, el circuito frontoorbital y el circuito cingular anterior (Figura 5) (Gil, 2011).

Además los cambios cognitivos de la EP podrían implicar alteraciones en la recaptación de dopamina (Lewis et al., 2003) así como también podría ser resultado de déficit en los sistemas colinérgicos, serotoninérgicos y noradrenérgicos (Emre, 2003; Lewis et al., 2003). Se han reportado principalmente alteraciones en funciones ejecutivas, fluidez verbal y habilidades visoespaciales (Levin et al., 1991; Boller et al., 1994; Brown et al., 1998; Levin et al., 1989).

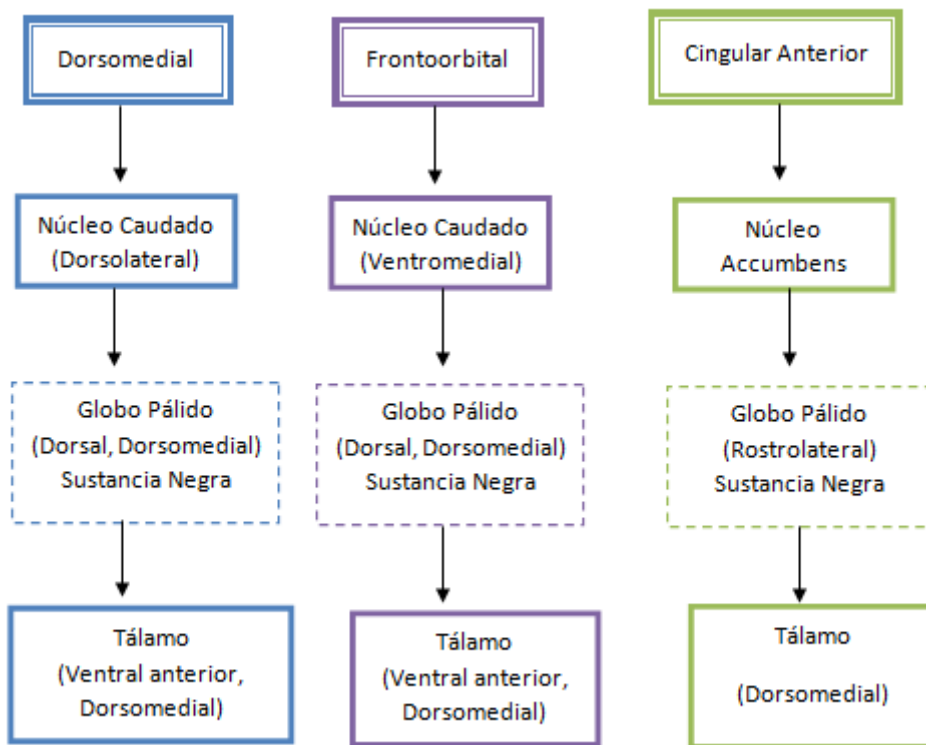


Figura 5.- Circuitos involucrados en las funciones cognitivas en la EP

La imagen representa los 3 circuitos involucrados en el funcionamiento cognitivo de la EP: En color azul se representa el circuito Dorsomedial, en color morado se representa el circuito Frontoorbital y en color verde se representa el circuito Cingular anterior. En los recuadros en líneas punteadas se representan las estructuras afectadas en la EP. (Adaptada de Afifi & Bergman, 1999).

El deterioro de las funciones ejecutivas constituye una característica básica en el perfil neuropsicológico de la EP (Pillon, Deweer, Agid, & Dubois, 1993), aunque no está claramente definido cuáles son los componentes más afectados, evidenciándose en la literatura resultados opuestos. Por ejemplo, algunos autores han descrito que la planificación, toma de decisiones, procesamiento visoespacial, velocidad psicomotora, memoria de trabajo y formación de conceptos se encuentran mayormente afectados, señalando que no hay deterioro en todo el espectro de las funciones ejecutivas, mientras que en el área de atención se observa alteraciones en tareas complejas que requieren cambio y/o atención sostenida, por lo que se ha relacionado lo anterior con los circuitos neurales que comunican el caudado y el córtex prefrontal y con la pérdida directa de proyecciones dopaminérgicas ventrales tegmentales del tronco cerebral a áreas corticales (Carbon & Marie, 2003). También se ha reportado alteraciones en el procesamiento visoespacial particularmente en la orientación de líneas, reconocimiento facial, memoria espacial, rotación mental, construcción de bloques y copias de figuras, que puede ser atribuido a cambios estructurales en la sustancia gris neocortical frontal y temporoparietal y podrían explicarse por la disfunción de los circuitos córtico-estriatales que implican tanto al córtex prefrontal como al córtex parietal posterior (Cronin-Golomb & Braun, 1997).

Las alteraciones en el funcionamiento cognitivo de la memoria en la EP se presentan principalmente en la evocación y codificación de la información, así como en la memoria episódica y el aprendizaje procedimental. Aunque

se presenten déficits en el recuerdo libre, las tareas de reconocimiento suelen estar ya que no utilizan estrategias válidas para evocar la información, lo anterior se ha relacionado con alteraciones en circuito nigro-estriado-tálamo-cortical que interconecta el estriado asociativo con el córtex dorsolateral prefrontal (Higginson et al., 2003). En el caso de pacientes con EP en fase leve o moderada, las alteraciones de la memoria pueden ser secundarias al deterioro de la atención y función ejecutiva (Pillon et al., 1994), aunque algunos autores señalan que los problemas mnésicos en la EP no pueden ser explicados por los déficits ejecutivos (Whittington, Podd, & Kan, 2000).

El lenguaje es la función menos afectada (Muslimovic, Post, Speelman, & Schmand, 2005). Los déficits presentes en esta área se relacionan con dificultades en el procesamiento y comprensión de frases largas ya que los pacientes con EP se muestran más lentos y menos precisos que los sujetos normales, dificultad para la generación de verbos (Crescentini, Mondolo, Biasutti, & Shallice, 2008), y fluidez verbal, lo anterior ha sido atribuido a la alteración del circuito prefrontal dorsolateral así como también al déficit de dopamina que produce enlentecimiento en la activación del sistema semántico principalmente (Grossman et al, 1992; Lieberman, Friedman, & Feldman, 1990) (Tabla 6).

Tabla 6.- Hallazgos generales en la fase de alteraciones cognitivas heterogéneas.

Autores	Área	Alteraciones cognitivas	Alteración en circuitos neuroanatómicos
Bronnick, et al., 2011; Cronin-Golomb & Braun, 1997; Dujardin et al., 1999; Lewis et al., 2003; Siegert, et al., 2008; Weintraub, et al., 2004; Kudlicka et al., 2011.	Funciones ejecutivas	<ul style="list-style-type: none"> -Planificación -Toma de decisiones -Formación de conceptos -Inhibición -Atención -Velocidad psicomotora -Memoria de trabajo(dígitos en regresión) -Procesamiento visoespacial (orientación de líneas, rotación mental, construcción de bloques, copia de figuras) 	Circuitos neurales que comunican el caudado y el córtex prefrontal (secundario a la pérdida de proyecciones dopaminérgicas nigroestriatales) y con la pérdida directa de proyecciones dopaminérgicas ventrales tegmentales del tronco cerebral a áreas corticales
Aarsland et al., 2009; Martin et al., 2009; Higginson, Wheelock, Carroll & Sigvardt, 2005;Higginson et al., 2003.	Memoria	<ul style="list-style-type: none"> -Evocación y codificación de la información -Memoria episódica -Aprendizaje procedimental -Recuerdo libre 	Circuito nigro-estriado-tálamo-cortical que interconecta el estriado asociativo con el córtex dorsolateral prefrontal. Descenso de la actividad dopaminérgica del núcleo caudado, con proyecciones en el hipocampo y lóbulos temporales. Déficit colinérgico.
Grossman et al, 1992; Lieberman et al., 1990; Crescentini et al., 2008; Jokinen et al., 2009.	Lenguaje	<ul style="list-style-type: none"> -Procesamiento y comprensión de frases largas y complejas --Generación de verbos -Fluidez verbal 	Déficit de dopamina produciendo enlentecimiento en la activación del sistema semántico. Circuito prefrontal dorsolateral.

Sin embargo conforme aumenta la progresión de la EP, algunos pacientes suelen presentar un declive en el funcionamiento cognitivo denominado deterioro cognitivo leve (DCL) que es común en los pacientes con EP sin demencia.

-Fase de deterioro cognitivo leve: Su frecuencia aumenta con la edad y la duración de la enfermedad y el deterioro de una sola función cognitiva; el DCL es un factor de riesgo para desarrollar demencia (Litvan et al., 2011).

Para determinar DCL, se ha utilizado los siguientes criterios de Petersen (2004):

-Presencia de quejas de memoria preferiblemente corroboradas por un informador.

-Deterioro objetivo de memoria medido por test: 1.5 desviación estándar por debajo de la media de edad.

-Función cognitiva general normal.

-Actividades de la vida diaria sencillas intactas, aunque puede existir ligeras alteraciones en actividades complejas.

-Ausencia de demencia.

Sin embargo, otros autores identifican el DCL si el paciente obtiene en pruebas neuropsicológicas 1,5 desviaciones estándar por debajo de lo normal, al menos en una función cognitiva; otros 2 desviaciones estándar por debajo de la media de los sujetos sanos en una o más pruebas neuropsicológicas; o deterioro en la

ejecución de al menos tres test cognitivos teniendo en cuenta los datos normativos (Perea & Ladera, 2012).

Petersen et al (2009) han propuesto la clasificación de cuatro subtipos de DCL, los cuales son los siguientes (Figura 6):

- 1.- DCL amnésico dominio único (afectación exclusiva de la memoria)
- 2.- DCL amnésico multidominio (alteración de otras funciones, además de la memoria, como, por ejemplo, lenguaje, funciones ejecutivas, función práctica, función gnósica, etc.)
- 3.- DCL no amnésico dominio único (afectación exclusivamente de una función que no sea la memoria).
- 4.- DCL no amnésico multidominio (alteración de más de una función que no sea la memoria).

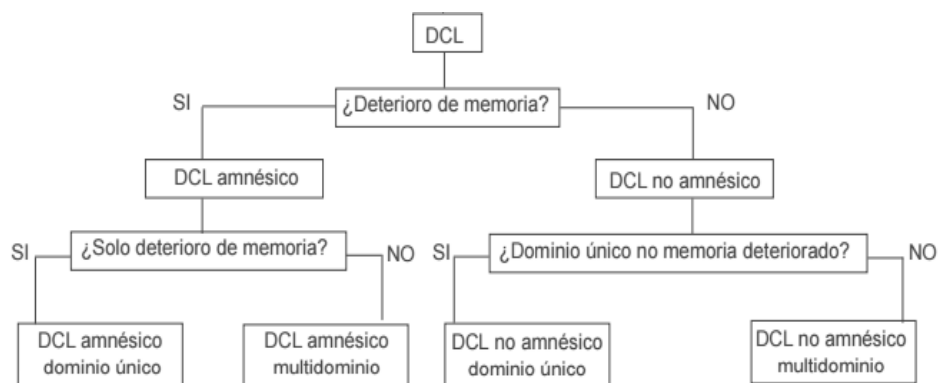


Figura 6.- Subtipos de DCL

La imagen representa los 4 subtipos del deterioro cognitivo leve (DCL) propuestos por Petersen et al (2009).

Recientemente se han publicado los nuevos criterios para el diagnóstico del DCL y la demencia, en una sección denominada “trastornos neurocognitivos” que engloba los términos: trastorno neurodegenerativo menor y mayor. Donde el DCL queda clasificado como trastorno neurocognitivo menor, el cual engloba el deterioro producido por cualquier etiología y rango de edad, tales como un traumatismo craneoencefálico o el deterioro producido debido a cuadros epilépticos, además se caracteriza porque las dificultades cognitivas no deben influir en la capacidad de la persona para efectuar actividades de la vida diaria (Palau et al., 2015).

Mientras que el trastorno neurodegenerativo mayor sustituye al término de demencia, el cual es la siguiente fase que suele presentarse durante la evolución del declive cognitivo.

Fase de Demencia o trastorno neurocognitivo mayor: Presente en estadios finales de la EP entre un 15%-44% de los pacientes (Aarsland et al., 2001). Las alteraciones cognitivas presentes en esta fase, por lo general, constituyen el prototipo de una demencia subcortical, caracterizada por un progresivo síndrome disejecutivo, déficit de atención, memoria y capacidades visoespaciales. Las alteraciones en el estado de ánimo y ansiedad son frecuentes (Emre, 2003); los síntomas depresivos se presentan en aproximadamente la mitad de los pacientes (McDonald, Richard, & DeLong, 2003).

Entre los criterios característicos del trastorno neurocognitivo mayor planteados en el DSM-V se encuentra que las dificultades cognitivas influyen en la capacidad de

la persona para efectuar actividades de la vida diaria, además de clasificarse en 3 estadios (Palau et al., 2015):

- 1) Leve: si las dificultades son exclusivamente para AVD.
- 2) Moderado: cuando las dificultades también incluyen las AVD básicas.
- 3) Grave: cuando la persona es totalmente dependiente.

A esta categorización se debe incluir la propuesta de especificar en el diagnóstico la presencia o ausencia de alteraciones comportamentales, indicando si el trastorno cognitivo va acompañado, por ejemplo, de sintomatología psicótica, de alteración en el estado de ánimo, agitación o apatía.

Por otro lado, para poder determinar la presencia de demencia en la EP también se ha recurrido a los siguientes indicadores (Emre et al., 2007) (Tabla 7):

Tabla 7.- Patrones de demencia asociada a la EP

I.- Patrones principales

- 1.- Diagnóstico de EP de acuerdo con los criterios del Banco de Cerebros del Reino Unido.
- 2.- Síndrome demencial de inicio insidiosos y progresión lenta, desarrollado en el contexto de EP y diagnosticado por la historia, la clínica y el examen mental, definido como:
 - Deterioro presente en más de un dominio cognitivo.
 - Declinación en el nivel premórbido.
 - Déficit grave como para deteriorar la vida (social, ocupacional o cuidado personal), independientemente del deterioro atribuible a los síntomas motores o autonómicos.

II.- Patrones clínicos asociados

1.- Alteraciones cognitivas

- Atención: Deterioro del nivel atencional y atención focalizada, pobre ejecución en tareas atencionales; ejecución muy fluctuante durante el día y de día a día.

- Funciones ejecutivas: Deterioro en tareas que requieren iniciación, planificación, formación de conceptos, búsqueda de estrategias y cambio.

- Habilidades visoespaciales: Deterioro en tareas que requieren orientación visoespacial, percepción o construcción. - Memoria: Afectada. Deterioro en la evocación libre de eventos recientes o en tareas que requieren de aprendizaje de nuevo material, la memoria mejora con la utilización de claves, el reconocimiento es habitualmente mejor que la libre evocación.

- Lenguaje: Las funciones básicas en gran parte conservadas. La dificultad para encontrar palabras y deterioro en la comprensión de frases complejas puede estar presente.

2.- Alteraciones conductuales

- Apatía: espontaneidad disminuida; pérdida de motivación e interés.
- Cambios en la personalidad y el humor que incluyen síntomas depresivos y ansiedad
- Alucinaciones_ mayormente visuales, usualmente complejas, visiones de personas, animales u objetos
- Delirios: usualmente paranoides, tales como de infidelidad o fantasmas.
- Somnolencia excesiva diurna.

III.- Patrones que no descartan DEP, pero que hacen incierto e diagnóstico

- Coexistencia de otras anomalías, las cuales puedan causar por sí mismas deterioro cognitivo, pero que no impresionen ser la causa de la demencia (por ejemplo: presencia de enfermedad vascular relevante en las imágenes).
- Desconocimiento del intervalo entre la aparición de los síntomas motores y la demencia.

IV.-Patrones que sugieren otras condiciones o enfermedades como causa del deterioro cognitivo, los cuales cuando están presentes descartan el diagnóstico de DEP.

1.- Síntomas cognitivos y conductuales que aparecen en el contexto de otras condiciones tales como:

- Confusión aguda debida a enfermedades sistémicas o anomalías sistémicas o intoxicación por drogas
- Depresión mayor de acuerdo con el DSM-IV

2.- Hallazgos compatibles con —demencia de probable origen vascular” de acuerdo con los criterios del NINDSAIREN (demencia en el contexto de enfermedad vascular indicada por signos focales en el examen neurológico, tales como hemiparesia, déficit sensitivos y evidencia de enfermedad cerebrovascular relevante en las imágenes de cerebro y un comienzo en esta última y la demencia dentro de los tres meses después de un evento vascular; deterioro abrupto de las funciones cognitivas, fluctuante o progresión escalonada del déficit cognitivo).

Además, el deterioro cognitivo en la EP involucra la participación de distintos neurotransmisores; desde la fase de alteraciones cognitivas y el DCL se han asociado a la disfunción dopaminérgica frontoestriatal. La disfunción noradrenérgica es probablemente la base de del déficit atencional que forma parte del síndrome disejecutivo. Mientras que los déficits colinérgicos se han asociado a una degeneración cortical que se observa en demencia de la EP principalmente involucrados con el procesamiento visoespacial y de los procesos de memoria (Kehagia et al., 2010).

A continuación se describen las vías de neurotransmisores asociados al declive cognitivo en la EP (Figura 7) (Kehagia et al., 2010):

1.- Vía colinérgica: comienza del núcleo pedúnculo pontino al tálamo; 2.- del núcleo basal de Meynert al neocórtex.

3.- Vía dopaminérgica: desde la vía nigroestriatal de la sustancia pars compacta al cuerpo estriado.

4.- Vía mesolímbica: comienza en el área tegmental ventral hasta el núcleo accumbens.

5.- Vía mesocortical: desde el área tegmental ventral a la corteza frontal.

6.- Vía tuberoinfundibular: comienza en el hipotálamo a la glándula pituitaria.

7.- Vía noradrenérgica: desde el núcleo ventral lateral a la amígdala y el hipocampo.

8.-Vía serotoninérgica: suelen comenzar en los núcleos del rafe y se proyectan hasta la médula espinal o hacia la corteza.

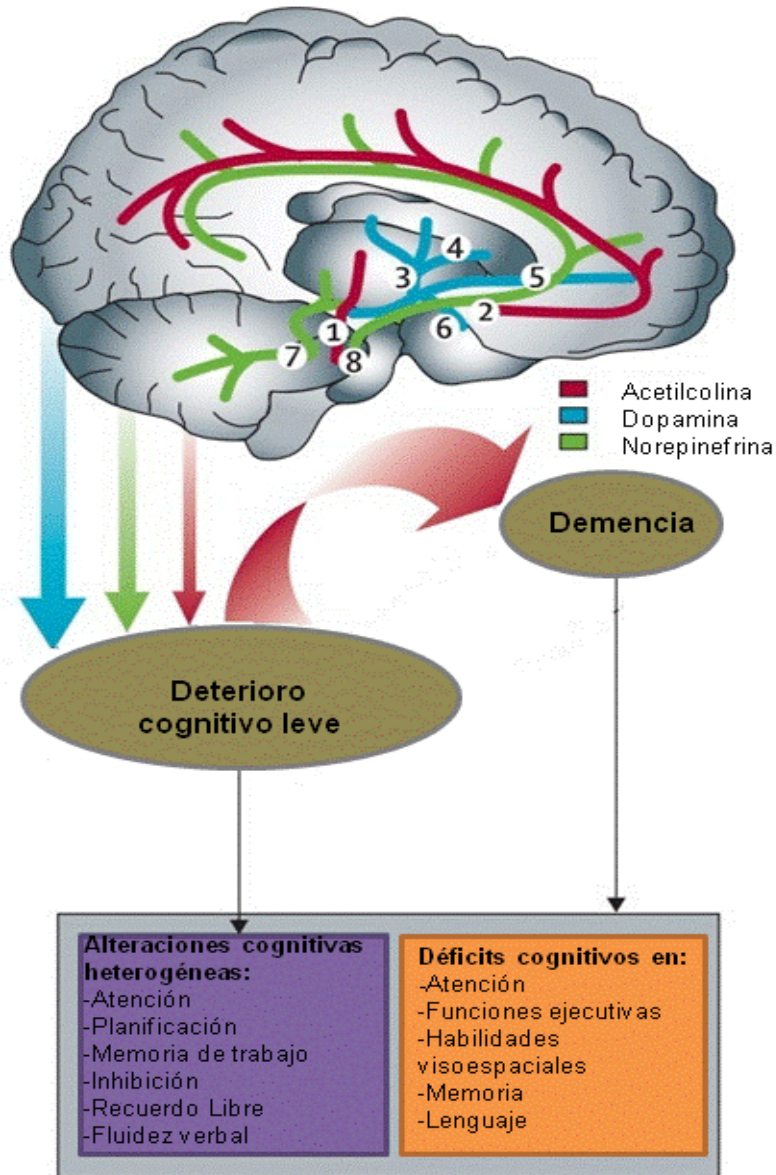


Figura 7.- Fases de evolución del deterioro cognitivo presentes en la EP.

La imagen 7 representa las fases de progresión del deterioro cognitivo presente en la EP. Las flechas rojas representan las disfunciones de proyecciones de acetilcolina, la flechas azules las disfunciones de proyecciones dopaminérgicas y las flechas rojas las disfunciones de proyecciones de norepinefrina (Retomada y adaptada de Kehagia et al., 2010).

De acuerdo a lo anteriormente descrito se ha asociado que conforme progresa la EP ocurre un declive del funcionamiento cognitivo, el cual es un fenómeno similar al que ocurre con el efecto del tratamiento con levodopa el cual es objeto de estudio en esta tesis y será mencionado a continuación.

Capítulo III: Funcionamiento cognitivo en EP

Efectos del tratamiento con precursores dopaminérgicos en el rendimiento cognitivo en pacientes con EP.

El uso crónico de dosis de L-dopa en pacientes con EP puede ocasionar efectos adversos tanto en síntomas motores como cognitivos (León y Cuevas, 2008). Por lo que para conocer de manera precisa el efecto que produce la medicación con L-dopa en el funcionamiento cognitivo se ha empleado principalmente el procedimiento de evaluación mediante la comparación del periodo “*on*” vs el periodo “*off*” (Cools, et al; 2006). Refiriéndose al periodo “*on*” a la condición donde se presenta la mejoría de los síntomas motores tras la toma del medicamento, mientras que el periodo “*off*” se refiere a la condición donde desaparece la mejoría de los síntomas motores de la EP, en diversos estudios se ha reportado que en este periodo ocurre una abstinencia de L-dopa por un período aproximado de entre 12 y 18 horas antes de la evaluación neuropsicológica.

Los estudios que se han realizado mediante evaluación neuropsicológica computarizada han encontrado resultados distintos, obtenidos a partir del número de aciertos y tiempo de reacción en milisegundos.

Sin embargo no existen datos consistentes sobre si el estado cognitivo de los pacientes sufre fluctuaciones en relación con el tratamiento con L-dopa debido a que en la literatura se ha encontrado que la medicación con L-dopa, pueden tanto mejorar como deteriorar la función cognitiva, lo cual se ha asociado con la degeneración estriatal de regiones de segmentos dorsales a ventrales que ocurre durante la progresión de la EP, lo cual constituye la base fundamental de la —hipótesis de la sobredosis de dopamina”, que se representa en un modelo en forma de U invertida, es decir, explica que regiones que están menos afectadas al inicio de la enfermedad como son las áreas estriatales ventrales podrían ser sobreestimuladas por una administración exógena de precursores de dopamina, provocando mejorías en tareas cognitivas motoras (Cools et al., 2011).

Además esta hipótesis se basa en que pacientes con EP en tratamiento con L-dopa en periodos “on” presentan mayor rendimiento en tareas cognitivas, mientras que en periodos “off” se presenta un declive del funcionamiento cognitivo, sin embargo al presentar niveles óptimos de dosis de L-dopa el rendimiento cognitivo presente se mantiene estable e intacto (Cools et al., 2011) (Figura 8).

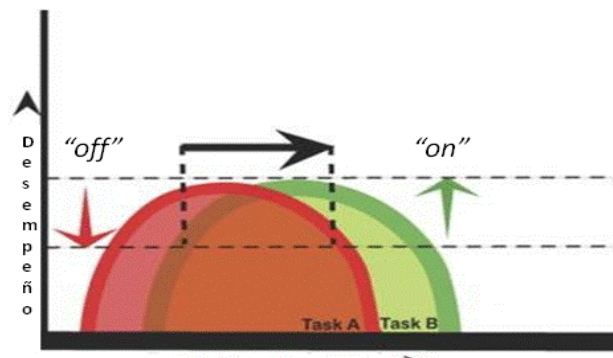


Figura 8.- Modelo en forma de U invertida

La imagen representa el efecto de los periodos “on” y “off” de la L-dopa sobre el funcionamiento cognitivo en pacientes con EP. (Adaptada de Cools. Et al., 2011)

Debido a que al evaluar las siguientes tareas se encontraron los siguientes resultados (Tabla 7):

-Atención y funciones ejecutivas: En un estudio realizado por Lewis et al. (2005) al evaluar a 20 pacientes con EP *on/off* y 20 pacientes control (C), durante los estadios I-III, que consumían 600 mg de L-dopa al día, mediante tareas obtenidas de la prueba CANTAB relacionadas con retención y manipulación de memoria de trabajo y cambio de set atencional, encontraron que la manipulación de la información mediante la memoria de trabajo se muestra con mayor tiempo de reacción en pacientes con EP *on* en comparación con EP *off* y C. Sin embargo, en retención de memoria de trabajo y en tareas de cambio de set atencional encontraron el mismo efecto tanto en pacientes con EP *off/on* como en C.

En un estudio realizado por Costa et al. (2014) al evaluar a 20 pacientes con EP *on/off* y 20 C, durante los estadios I-IV, que consumían 300 mg de L-dopa, mediante la aplicación de tareas de Stroop los pacientes con EP *on* mostraron mejor desempeño con mayor número de aciertos que pacientes con EP *off* y C. Mientras que en tareas de dígitos en regresión y fluidez verbal no se encontraron diferencias significativas entre los 3 grupos.

Por otra parte Copley et al. (2008) al evaluar a 15 pacientes con EP *on/off* y 14 C, durante los estadios I-IV, quienes consumían 200 mg de L-dopa al día, encontraron que en tareas que involucran funcionamiento ejecutivo, por ejemplo,

en tarjetas de WCST, Torre de Londres y tareas del Test Neuropsicológico Cambridge no existió ninguna diferencia respecto a la comparación en pacientes con EP *on/off* vs C.

En un estudio realizado por Costa et al. (2003) al evaluar 15 pacientes de EP *on/off* y 12 C, durante los estadios I-II, quienes consumían 300 mg de L-dopa, mediante la presentación de estímulos de memoria de trabajo visoespacial basados en el paradigma de n-back, observaron que existe menor tiempo de reacción y aciertos en memoria visoespacial en pacientes con EP *on* en comparación a EP *off* y C.

En tareas de memoria de trabajo visoespacial Kraft et al. (2012) realizó una evaluación en 9 pacientes con EP *on/off* y 11 C que se encontraban en estadios I-II, que consumían 200 mg de L-dopa, obteniendo como resultados un mayor número de aciertos en memoria de trabajo visoespacial en pacientes con EP en periodos *on*.

En tareas de amplitud atencional se ha encontrado que los pacientes con EP en estado *on* tardan más en la ejecución de tareas que los pacientes en estado *off* y controles (Lewis et al., 2005), mientras que en tareas de regulación atencional (Costa et al., 2004) y memoria de trabajo visoespacial (Costa et al., 2003; Kraft et al., 2012) se ha mostrado que los pacientes en estado *on* muestran un mejor desempeño que el grupo de pacientes en estado *off* y controles.

También se ha observado que tanto los pacientes con EP *on*, *off* y controles muestran un rendimiento cognitivo igual en el número de aciertos y tiempo de

reacción de tareas de fluidez verbal (Costa et al., 2004), abstracción de la información, cambio de estrategia cognitiva, planeación (Cropley et al., 2008), codificación y retención de memoria de trabajo (Lewis et al., 2005) (Tabla 8).

Tabla 8.- Efectos del tratamiento con levodopa en Atención y Funciones ejecutivas en pacientes con EP

Autor	Dominio	Subdominio (pruebas)	Muestra	L-dopa	Resultados
Lewis et al., (2005)	Atención	Amplitud atencional (CANTAB)	20 EP on/off 20 controles	<i>on:</i> 600 mg <i>off:</i> 12 hrs.	TR y Aciertos EP on > EP off/C
Costa et al., (2004)	Atención	Regulación atencional (Stroop)	20 EP on/off 20 controles	<i>on:</i> 300 mg <i>off:</i> 12 hrs.	EP on > EP off/C
Costa et al., (2004)	FE	Fluidez Verbal	20 EP on/off 20 controles	<i>on:</i> 300 mg <i>off:</i> 12 hrs.	EP on/off = C
Cropley et al., 2008	FE	Abstracción, cambio de estrategia cognitiva (WCST)	15 EP on/off, 14 C	<i>on:</i> 200 mg <i>off:</i> 12 hrs.	EP on/off = C
Cropley et al., 2008	FE	Planeación (Torre de Londres)	15 EP on/off, 14 C	<i>on:</i> 200 mg <i>off:</i> 12 hrs.	EP on/off = C
Lewis et al., (2005)	FE	Memoria de trabajo (codificación y	20 EP on/off 20	<i>on:</i> 600 mg <i>off:</i> 12	EP on/off = C

		evocación)	controles	hrs.	
Costa et al., 2003	Memoria	Memoria visoespacial	15 EP on/off; 12 C	on: 300 mg off: 12 hrs.	TR y Aciertos :EP on >EP OFF/C
Kraft et al., 2012	Memoria	Memoria visoespacial	9 EP on/off; 11 C	on: 200 mg off: 12 hrs.	Aciertos: EP on >off; C

-Memoria:

Mollion et al. (2003) mediante la presentación de estímulos para evaluar el funcionamiento cognitivo en memoria visoespacial y verbal, en 9 pacientes con EP *on/off* y 9 C, que se encontraba en estadios I-III, se observó que existe un mayor tiempo de reacción y número de aciertos en pacientes con EP *on* vs EP *off*/C en memoria visoespacial, mientras que en memoria verbal se observó menor tiempo de reacción y aciertos en pacientes con EP *on* vs EP *off* y C.

Fern-Pollak et al. (2004), quienes evaluaron a 14 EP *on/off*, medicados con 400 mg de L-dopa, encontraron que los pacientes con EP *on* presentan menor tiempo de reacción en subpruebas de memoria visual.

En otro estudio realizado por Kraft et al., 2012, realizó una evaluación en 9 pacientes con EP *on/off* y 11 C que se encontraban en estadios I-II, que consumían 200 mg de L-dopa, quienes encontraron que los pacientes con EP *on*/

EP *off* y controles presentan el mismo rendimiento cognitivo en el número de aciertos en tareas de memoria verbal.

Mientras que Mollion et al., 2003 quien evaluó a 9 pacientes con EP *on/off* y controles, medicados con 250 mg de L-dopa, observaron que los pacientes con EP *on* presentan menor tiempo de reacción y número de aciertos en comparación con EP *off* y controles ((Tabla 9).

En tareas de memoria visoespacial se ha observado que los pacientes con EP *on* presentan mayor rendimiento cognitivo en tiempo de reacción y aciertos (Mollion et al., 2003). En subpruebas de memoria visual se ha encontrado que los pacientes con EP *on* presentan menor tiempo de reacción (Fern-Pollak et al., 2004). Y por último en estudios acerca de tares de memoria verbal se ha encontrado que los pacientes con EP *on/ EP off* y controles presentan el mismo rendimiento cognitivo y en otro estudio se encontró que pacientes con EP *on* presentan menor tiempo de reacción y número de aciertos (Mollion et al., 2003) (Tabla 9).

Tabla 9.- Efectos del tratamiento con levodopa en memoria en pacientes con EP.

Autor	Dominio	Subdominio (pruebas)	Muestra	L-dopa	Resultados
Mollion et al., 2003	Memoria	Memoria visoespacial	9 EP on/off/ 9 C	<i>on:</i> 200 mg <i>off:</i> 12 hrs.	TR y Aciertos: EP <i>on</i> > EP <i>off</i> /C
Fern-Pollak et al., 2004	Memoria	Memoria visual	14 EP on/off	<i>on:</i> 400 mg <i>off:</i> 12	TR: EP <i>on</i> < EP <i>off</i> .

				hrs.	
Kraft et al., 2012	Memoria	Memoria verbal	9 EP on/off; 11 C	on: 200 mg off: 12 hrs.	Aciertos verbal: EP on/off =C
Mollion et al., 2003	Memoria	Memoria verbal	9 EP on/off/ 9 C	on: 250 mg off: 12 hrs.	TR y Aciertos: Memoria verbal: EP on < EP off; C

- *Tiempo de reacción de elección*: Respecto al estudio de esta área, Muller et al. (2000) mediante la evaluación de 31 pacientes con EP *on/off* y 31 C que se encontraban en estadios I-III, quienes consumían 250 mg de L-dopa, encontraron que existe un menor tiempo de reacción de elección en pacientes con EP *on* vs EP *off* y C.

Se ha observado que en tareas de tiempo de reacción complejo los pacientes con EP *on* presentan menor tiempo de reacción que los pacientes con EP *off* y controles (Muller et al., 2000) (Tabla 10).

Tabla 10.- Efectos del tratamiento con levodopa en tareas de tiempos de reacción en pacientes con EP

Autor	Dominio	Subdominio (pruebas)	Muestra	L-dopa	Resultados
Muller et al., 2000	Tiempo de reacción	Tiempo de reacción complejo	31 EP on/off; 31 C	on: 250 mg off: 12 hrs.	EP on < EP off; C

-*Golpeteo Digital*: En relación en esta área Stoffers et al., (2003) realizaron la evaluación del tiempo de reacción en memoria visoespacial mediante un estímulo de golpeteo digital adaptada a una tarea de cubos de Corsi, en 15 pacientes con EP on, 14 EP off y 22 C, encontrando menor tiempo de reacción en memoria de trabajo visoespacial en EP on vs EP off y C.

Y por último Michely et al. (2015) evaluaron 12 pacientes con EP *on/off* y 12 C, durante los estadios II-III, quienes consumían 500 mg de L-dopa, con una tarea computarizada de golpeteo digital obtenida de la batería PANDA, encontraron que no existen diferencias en ninguno de los tres grupos EP *on/off* y C tanto para golpeteo digital izquierdo como derecho.

En la literatura se ha encontrado que tanto los pacientes con EP *on/off* y controles muestran un rendimiento cognitivo igual en tiempo de reacción de tareas de golpeteo digital derecho e izquierdo (Michely et al, 2015) (Tabla 11).

Tabla 11.- Efectos del tratamiento con levodopa en tareas de golpeteo digital en pacientes con EP.

Autor	Dominio	Subdominio (pruebas)	Muestra	L-dopa	Resultados
Michely et al, 2015	Golpeteo digital	Golpeteo digital derecho/izquierdo	12 EP on/off , 12 C	on: 500 mg off: 12 hrs.	TR: Golpeteo digital izquierdo: EP on/off = C Golpeteo digital derecho: EP on/off = C

Capítulo IV: Método

Justificación del estudio

En la actualidad el tratamiento de primera elección para el control de los síntomas motores de la EP es la levodopa, su uso ha demostrado inconsistencias en los hallazgos reportados acerca de las variaciones de los periodos on y off, generando la controversia acerca de los efectos que ejerce la L-dopa en el rendimiento cognitivo, ya que también se han atribuido los efectos de otras variables como la cultura, edad, escolaridad, lateralidad de inicio de los síntomas motores, años de evolución de la EP, así como los síntomas de depresión y ansiedad.

Por lo que el objetivo de esta tesis fue: evaluar los efectos de los periodos "on" y los periodos "off" del tratamiento con L-dopa en tareas cognitivas en pacientes con EP comparados con un grupo control.

Además la importancia de este estudio se encuentra en la aportación en el ámbito de la neuropsicología, al realizar una investigación mediante una evaluación integrada con la aplicación de una batería computarizada que se encuentra estandarizada para población mexicana, debido a que los estudios existentes no aportan evidencia acerca de evaluación en nuestra población, además de que nos ofrece mayor sensibilidad en el registro preciso del tiempo, la capacidad de las computadoras para registrar y almacenar datos de manera automática, así como también disminuye el efecto del experimentador, los errores del evaluador que influyen en el desempeño del paciente y por ende en los resultados finales (Etchepareborda et al., 2009).

Preguntas de investigación

¿Existen diferencias en el efecto del tratamiento con L-dopa en pacientes con EP en periodo “*on*” y “*off*” comparados con el grupo control sobre las tareas cognitivas de la BNC?

¿Existen diferencias en el perfil cognitivo de la BNC en pacientes con EP en periodo “*on*” y “*off*” del tratamiento con L-dopa comparados con un grupo control?

Objetivo General

Evaluar los efectos del periodo “*on*” y el periodo “*off*” del tratamiento con L-dopa en pacientes con EP sobre las subpruebas de la BNC y determinar si existen diferencias en el perfil cognitivo comparado con un grupo control.

Objetivos específicos

Conocer si existe relación entre las variable sexo, edad, lado de inicio predominante de los síntomas, H&Y, UPDRS *on/off*, años de escolaridad, ansiedad, depresión y equivalencia de dosis de L-dopa con el rendimiento cognitivo de la BNC en pacientes con EP (en periodo *on* y *off*) y el grupo control.

Hipótesis

1.- Existen diferencias en el efecto del tratamiento con L-dopa sobre las tareas cognitivas de la BNC en el grupo de pacientes con EP en periodo “*on*” y “*off*” y el grupo control.

H0: No existen diferencias en el efecto del tratamiento con L-dopa sobre las tareas cognitivas de la BNC en el grupo de pacientes con EP en periodo “on” y “off” y el grupo control.

2.- Existen diferencias en el perfil cognitivo de la BNC en pacientes con EP en periodo “on” y “off” vs grupo control.

H0: No existen diferencias en el perfil cognitivo de la BNC en el grupo de pacientes con EP en periodo “on” y “off” vs grupo control.

3.- Existe relación entre las variables: sexo, edad, años de escolaridad, ansiedad y depresión en el grupo control y en las variables: lado de inicio predominante de los síntomas, H&Y, UPDRS *on/off* y equivalencia de dosis de L-dopa con el rendimiento cognitivo de la BNC en pacientes con EP en periodo “on” y “off”.

H0: No existe relación entre las variables: sexo, edad, años de escolaridad, ansiedad y depresión en el grupo control y en las variables: lado de inicio predominante de los síntomas, H&Y, UPDRS *on/off* y equivalencia de dosis de L-dopa con el rendimiento cognitivo de la BNC en pacientes con EP en periodo “on” y “off”.

Variables

Variable dependiente

- Aciertos y tiempo de reacción en cada una de las subpruebas cognitivas de la BNC.
- Perfil de rendimiento cognitivo de la BNC.

Variable organísmica

- Pacientes con Enfermedad de Parkinson en períodos “*on*” y “*off*”

Variables atributivas

- Sexo
- Edad
- Años de escolaridad
- Ansiedad
- Depresión
- Estadio H&Y
- Puntaje UPDRS *on/off*
- Equivalencia de Dosis de L-DOPA
- Lado de inicio predominante de los síntomas
- Años de evolución de los síntomas

Diseño de estudio

El diseño de los grupos fue mixto, conformado por un grupo control pareado con variables (edad y escolaridad) de acuerdo con las características de los pacientes con enfermedad de Parkinson con los cuales se formaron un diseño intragrupos, debido a que los mismos pacientes EP fueron sometidos a las condiciones *on* y *off* del tratamiento con L-dopa.

Tipo de estudio

Descriptivo y comparativo.

Muestra

Se utilizó un muestreo no probabilístico por conveniencia conformada por 24 participantes, divididos en dos grupos:

- Grupo de pacientes con enfermedad de Parkinson medicados con L-dopa (n=12, 3 mujeres y 9 hombres), con nivel de escolaridad desde secundaria hasta maestría, los cuales fueron seleccionados de un protocolo realizado en un hospital al Sur de la Ciudad de México.
- Grupo control (n=12) emparejados con las características de edad, sexo y escolaridad que presentan los pacientes con EP.

Los criterios de inclusión fueron:

- Participantes diagnosticados con EP, en estadios H&Y (I-IV), en tratamiento con L-dopa.

- Los pacientes pertenecientes al grupo control debían de coincidir con la edad, años de escolaridad, sexo y dominancia manual de los pacientes con EP.
- Participación voluntaria en el estudio.

Los criterios de exclusión fueron:

- Sospecha de demencia
- Presentar o tener algún antecedente de alteración neurológica o psiquiátrica agregada.
- Tener antecedentes de traumatismos craneoencefálicos.
- Alteraciones visuales y/o auditivas no corregidas.

Consideraciones éticas

El presente estudio de investigación se basó en los criterios publicados en la declaración de Helsinki. Fue aprobado por un Hospital al sur de la Ciudad de México, lugar donde se llevaron a cabo las evaluaciones neuropsicológicas.

Todos los participantes firmaron una carta de consentimiento informado, en el cual se detalló en qué consistía la participación y los riesgos que se pudieran presentar durante la evaluación.

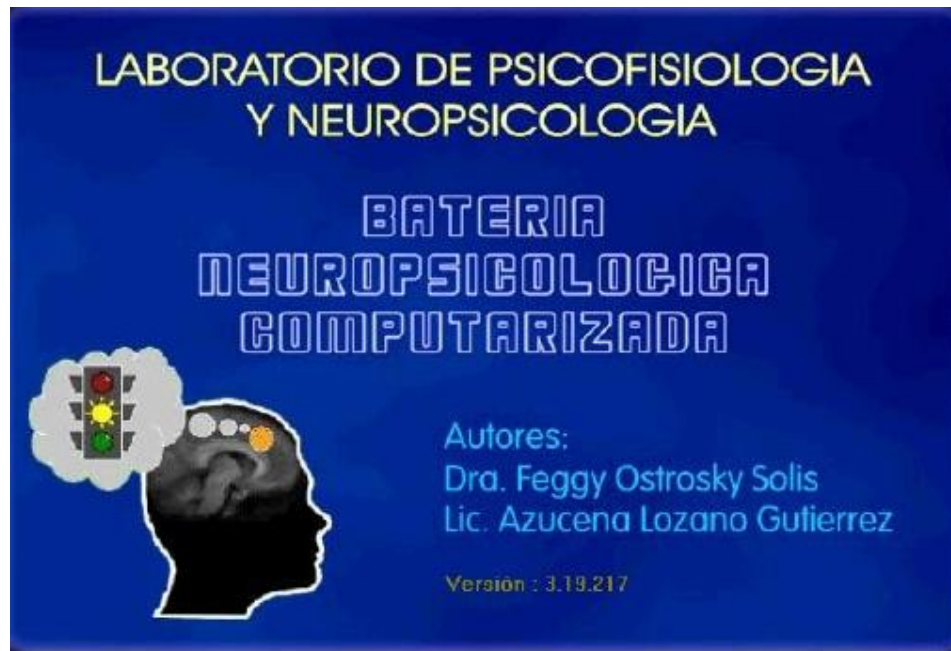
Instrumentos

- Mini- Mental Parkinson (Mahieux F. et al, 1995) test que permite descartar o confirmar deterioro cognitivo en pacientes con Enfermedad de Parkinson Idiopático. Incluye 7 subpruebas que evalúan: orientación, atención, memoria visual, memoria de evocación visual, cálculo, fluidez verbal y semejanzas entre conceptos. Puntuación total: 32 puntos.

- Evaluación Neuropsicológica Breve en Español (NEUROPSI; Ostrosky, Ardila, Rosselli, 2000) es un instrumento breve y confiable que permite evaluar el desempeño cognitivo en diferentes procesos como: orientación, atención, memoria, lenguaje, lectura, escritura, cálculo, habilidades visoespaciales y funciones ejecutivas. Cuenta con perfiles estandarizados en población hispanohablante que consideran diferentes rangos de edad y escolaridad. Evalúa personas desde 16 a 85 años, contiene 26 pruebas de las cuales se obtiene un puntaje máximo total de 130 puntos.
- Batería de Funciones Frontales y Ejecutivas (BANFE) (Flores, Ostrosky, Lozano, 2008), es un instrumento que agrupa pruebas neuropsicológicas de alta confiabilidad y validez para la evaluación de procesos cognitivos (entre ellos las funciones ejecutivas) que dependen principalmente de la Corteza Prefrontal. Evalúa el desarrollo de las funciones ejecutivas basada en normas culturales de población mexicana, a partir de los 6 años hasta la edad adulta.
- Inventario de Ansiedad (Beck, Epstein, Brown, 1988) Tiene como objetivo discriminar los síntomas derivados de la ansiedad. La escala consiste de 21 reactivos, incluyendo la siguiente clasificación: rango normal, síntomas leves, moderados y severos.
- Inventario de Depresión (Beck, Steer & Brown, 1996) Tiene como objetivo medir la presencia y el grado de depresión en adolescentes y adultos. Se

encuentra conformado por 21 reactivos en un formato de opción múltiple; cada uno de los reactivos del inventario corresponde a una categoría específica de un síntoma y/o actitud depresiva. Incluyendo la siguiente clasificación: rango normal, síntomas leves, moderados y severos.

- Batería Neuropsicológica Computarizada (BNC) (Ostrosky & Lozano, 2004)
Fue desarrollada en el laboratorio de Psicofisiología y Neuropsicología de la Facultad de Psicología, UNAM (Ostrosky & Lozano, 2004). El propósito del diseño de este instrumento de evaluación neuropsicológica computarizada es la aportación de datos precisos y objetivos de la velocidad de procesamiento implicados en el funcionamiento cognitivo, siendo una batería que se puede aplicar tanto en población normal como en pacientes con algún tipo de patología (Ardila & Ostrosky, 2012).



La BNC fue normalizada en una muestra de 250 estudiantes universitarios pareado con un grupo control sano, las normas fueron calculadas con una media de 100 y una desviación estándar de 15, un puntaje menor a 65 puntos corresponde a una alteración severa, la alteración leve se refiere a un puntaje de 65-80, el puntaje normal cae en el rango de 85-115 puntos, los puntajes mayores a 115 corresponden a un rango normal alto (Ardila & Ostrosky et al., 2012).

Sin embargo, al carecer de normas para el rango de edad de la población a la que está dirigida esta tesis, se consideró un grupo control como referencia de datos normativos del desempeño cognitivo normal.

La BNC incluye 12 subpruebas, entre las tareas que se evalúan son: atención, funciones ejecutivas, tiempos de reacción simples y complejos, memoria (codificación y reconocimiento) y lateralidad (Tabla 12). En cada una de las subpruebas se obtiene el número de aciertos, errores, mejor tiempo y tiempo promedio de respuesta y su aplicación toma aproximadamente 35 minutos (Ardila & Ostrosky, 2012).

Descripción de las subpruebas de la BNC:

Atención y funciones ejecutivas:

Stroop:

Consta de 3 fases:

1.- En el centro de la pantalla aparece una palabra (rojo, azul, verde o amarillo) y en la parte inferior de la pantalla aparecen 2 opciones de respuesta, la tarea consiste en dar un clic sobre la opción que coincida con la palabra en el centro.

2.- En la segunda fase aparece un círculo iluminado en el centro de la pantalla (rojo, azul, verde o amarillo), en la parte inferior aparecen 2 opciones de respuesta, la tarea del sujeto es dar un clic sobre la palabra que coincida con el color del círculo del centro de la pantalla.

3.- La tercera fase que es la que produce el efecto Stroop consiste en que en el centro de la pantalla aparece una palabra (rojo, azul, verde o amarillo) iluminada de un color (rojo, azul, verde o amarillo), en la parte inferior aparecen 3 opciones de respuesta, la tarea consiste en dar un clic sobre la opción donde esté escrito el color en que está iluminada la palabra del centro de la pantalla. Puntaje total=10.

Go-no-Go (actuar no actuar):

En la pantalla aparecen 2 rectángulos uno colocado a la izquierda y otro a la derecha de la pantalla, sólo uno se iluminará de color verde o rojo, si el rectángulo izquierdo se ilumina de color verde, entonces el sujeto deberá presionar el botón izquierdo del mouse, si el rectángulo derecho se ilumina de color verde el sujeto deberá presionar el botón derecho del mouse; si algún rectángulo, ya sea, izquierdo o derecho se ilumina de color rojo el sujeto no deberá presionar ningún botón. Puntaje total=10.

Contingency Naming Test (cnt): En el centro de la pantalla aparece una figura (círculo, cuadro o triángulo) que en el interior tiene otra figura (círculo, cuadro o triángulo), en la parte inferior de la pantalla aparecen 2 opciones de respuesta (sí o no), la tarea consiste en dar un clic sobre el “sí” cuando la figura interna coincida

con la externa, y dar un clic en no cuando las figuras no coincidan. Puntaje total=27.

Atención sostenida: Al centro de la pantalla aparecen varias letras, una letra a la vez, la tarea consiste en presionar el botón izquierdo del mouse cuando aparezca una letra X inmediatamente después de una letra A, en las demás letras presionas el botón derecho del mouse. Se presenta un total de 29 letras en un periodo de alrededor de 2 minutos. Puntaje total=29.

Cubos de Corsi (progresión): En la pantalla aparece una configuración de 9 cubos, se ilumina una serie de cubos, cuando se terminen de iluminar el sujeto debe señalar colocando el cursor del mouse y dando un clic izquierdo sobre los cubos en el mismo orden en el que se iluminaron, si el sujeto comete un error en la serie se da otro ensayo si se equivoca en el segundo ensayo se suspende la tarea, la puntuación es el número correspondiente a la última serie señalada correctamente. Puntaje total=9.

Cubos de Corsi (regresión): En la pantalla aparece una configuración de 9 cubos, se ilumina una serie de cubos, cuando se terminen de iluminar el sujeto debe señalar colocando el cursor del mouse y dando un clic izquierdo sobre los cubos en el orden inverso en el que se iluminaron, es decir, desde el último cubo hasta el primero que se señaló, si el sujeto comete un error en la serie se da otro ensayo si se equivoca en el segundo ensayo se suspende la tarea, la puntuación es el número correspondiente a la última serie señalada correctamente. Puntaje total=9.

Memoria (codificación)

Asociación:

En la parte superior de la pantalla aparecen 9 figuras con un número cada una, en la parte inferior de la pantalla aparecen 9 opciones de respuesta en el centro de la pantalla aparece un símbolo, el sujeto debe dar un clic izquierdo sobre la opción de respuesta correcta. Al terminar la primera parte sigue el recuerdo inmediato en el cual la tarea es la misma sólo que las figuras y números de la parte superior ya no se le presentan al sujeto. Puntaje total=9.

Memoria verbal:

En el centro de la pantalla aparece una serie de palabras (12 palabras, 4 de cada categoría semántica, animales, frutas, partes del cuerpo) las cuales debe memorizar el sujeto. Posteriormente aparece otra serie de palabras (24 palabras) y en la parte inferior de la pantalla hay 2 opciones de repuesta (sí y no) el sujeto debe responder SI cuando la palabra corresponda a alguna de las que memorizó, de lo contrario el sujeto debe elegir la opción NO. Puntaje total=24.

Memoria visual:

En la pantalla aparece una serie de dibujos, 10 dibujos, uno a la vez y el sujeto debe memorizarlos, posteriormente se presentan 20 dibujos, en la parte inferior de la pantalla aparecen 2 opciones de respuesta (sí y no) el sujeto debe presionar SI cuando el dibujo corresponda a los que memorizó y NO cuando no corresponda. Puntaje total=20.

Memoria visoespacial:

En el centro de la pantalla aparece una figura, el sujeto debe memorizarla con todos sus detalles, posteriormente se le presentan 6 figuras, el sujeto debe dar un clic izquierdo sobre la figura que memorizó. Después de 15 minutos aproximadamente se le presentan al sujeto 6 figuras y debe de dar un clic sobre la figura que memorizó. Puntaje total=1.

Memoria (evocación)

Asociación: El sujeto debe de elegir la opción de respuesta correcta sin que se le presenten las figuras y números en la parte superior de la pantalla. Puntaje total=9.

Memoria verbal: Consiste en la presentación de una serie de 24 palabras, el sujeto debe responder SI cuando la palabra corresponda a las que memorizó y NO si no corresponde. Puntaje total=24.

Memoria visual: Aparece una serie de 20 dibujos y 2 opciones de respuesta, el sujeto debe responder SI cuando el dibujo corresponda a los que memorizó y NO cuando no corresponda. Puntaje total=20.

Memoria visoespacial: Se presentan 6 figuras y el sujeto debe de dar un clic sobre la figura que memorizó. Puntaje total=1.

Tiempos de reacción

Tiempo de reacción simple: Al centro de la pantalla aparece un círculo, el sujeto debe dar un clic izquierdo lo más rápido posible cada vez que se ilumine dicho círculo. Puntaje total=15.

Tiempo de reacción complejo: Al centro de la pantalla aparecen 2 círculos uno a la izquierda y uno a la derecha el sujeto debe presionar el clic izquierdo cuando se ilumine el círculo izquierdo, cuando se ilumine el círculo derecho el sujeto debe dar un clic derecho. Puntaje total=15.

Golpeteo digital

Golpeteo digital derecha e izquierdo:

El sujeto coloca el dedo índice de su mano derecha sobre la barra espaciadora y se le pide que la presione tantas veces como sea posible en un minuto. En la segunda parte de la prueba se le pide que haga el mismo procedimiento pero ahora con el dedo índice de su mano izquierda. Puntaje total=250.

TABLA 12.- Descripción de cada una de las subpruebas evaluadas en la Bateria Neuropsicológica Computarizada.

BATERIA NEUROPSICOLÓGICA COMPUTARIZADA (BNC) (Ostrosky & Lozano, 2004)			
Área	Subpruebas	Proceso	Correlato neuroanatómico
ATENCIÓN Y FUNCIONES EJECUTIVAS	<i>Stroop</i>	-Regulación atencional	Red atencional anterior o ejecutiva
	<i>Go-no-Go (actuar no actuar)</i>	-Inhibición	*Circuito fronto-subcortical, relacionado principalmente con CPM
	<i>Contingency Naming Test (cnt)</i>	-Cambio de foco atencional -Flexibilidad cognitiva	*Circuito fronto-subcortical, relacionado principalmente con CPDL.
	<i>Atención sostenida</i>	-Capacidad de mantener la atención	*Red atencional anterior o ejecutiva
	<i>Cubos de Corsi (progresión)</i>	Amplitud atencional	* Red atencional o anterior ejecutiva
	<i>Cubos de Corsi (regresión)</i>	Memoria de trabajo	* Circuito fronto-subcortical, relacionado principalmente con CPDL.
MEMORIA (Codificación y evocación)	<i>Asociación</i>	-Aprendizaje visual de corto plazo	*Circuito cingular anterior con conexiones a corteza parietal posterior.
	<i>Memoria Verbal</i>	-memoria verbal a corto plazo	*Circuito cingular anterior con relacionado principalmente con corteza

			temporoparietal izquierda.
	<i>Memoria visual</i>	-Memoria visual	*Circuito fronto-orbital con relacionado principalmente con corteza temporoparietal derecha.
	<i>Memoria visoespacial</i>	-Reconocimiento visual	* Circuito de retina a regiones occipito-parietal y occipito-temporal.
TIEMPOS DE REACCIÓN	<i>Tiempo de reacción simple</i>	-Velocidad de procesamiento	*Circuito fronto-subcortical con conexiones a corteza motora. *Relacionado principalmente con Sustancia blanca
	<i>Tiempo de reacción complejo</i>	-Velocidad de procesamiento -Inhibición	*Circuito de CPFM con conexiones a corteza motora y áreas subcorticales *Sustancia blanca
5.- GOLPETEO DIGITAL	<i>Golpeteo digital derecho e izquierdo</i>	Velocidad motora	*Circuito frontal-subcortical con conexiones a corteza motora.

CPFM: Corteza Prefrontal Medial

CPDL: Corteza Prefrontal Dorsolateral

La BNC ha sido utilizada para el estudio correlacional vs la adaptación de la BNC en una batería de lápiz y papel aplicada en adultos mayores (Rivera, Ostrosky, 2007), así como también para la evaluación de los efectos neuropsicológicos en un grupo de estudiantes universitarios consumidores de alcohol (Romero & Ostrosky 2009) y en consumidores de cannabis (Salgado, Ostrosky, 2010).

Debido a que la evaluación neuropsicológica computarizada permite medir tiempos de reacción de manera precisa podría ser más sensible que las pruebas de lápiz y papel para detectar las alteraciones neuropsicológicas asociadas a los efectos de los periodos “on” y “off” de la medicación con levodopa en pacientes con EP.

Procedimiento

La evaluación neuropsicológica consistió en la aplicación de una serie de pruebas en distintas sesiones a todos los participantes, de una hora de duración aproximadamente.

En una sesión se proporcionó un consentimiento informado, explicando a los pacientes en qué consistía la investigación, (en el caso de los pacientes con EP que son candidatos para una cirugía de trasplante de células madre, la evaluación se llevó a cabo al Sur de la ciudad, posteriormente se aplicó en distintas sesiones las siguientes pruebas: Mini- Mental Parkinson (Mahieux F. et al, 1995), Evaluación Neuropsicológica Breve en Español (NEUROPSI; Ostrosky, Ardila, Rosselli, 2000), Batería de Funciones Frontales y Ejecutivas (BANFE) (Flores, Ostrosky, Lozano, 2008, Inventario de Ansiedad (Beck et al., 1998; Robles et al., 2001) e Inventario de Depresión (Beck & Steer, 1993; Jurado et al. 1998).

La Batería Neuropsicológica Computarizada (BNC) (Ostrosky & Lozano, 2004) fue aplicada en dos sesiones distintas debido a que se dividió el grupo EP en dos mitades aleatoriamente, donde las subpruebas de la BNC se presentaron en un mismo número de veces en cada sesión *on* y *off* del tratamiento con L-dopa. El primer grupo realizó la BNC en periodo *on* y posteriormente en periodo *off*. Mientras que el segundo grupo realizó la BNC en orden inverso primero en periodo *off* y después en periodo *on* del tratamiento con L-dopa.

Se realizó este procedimiento para tener un mayor control de las variables, por lo cual se utilizó la técnica de contrabalanceo intragrupo para evitar que el número de aciertos y el tiempo de reacción en la subprueba de la BNC, en las condiciones intrasujetos EP *on* y EP *off* se afectaran por el efecto de aprendizaje, debido a que en esta técnica se permite que las diferentes presentaciones posibles de orden ocurran con la misma frecuencia, es decir, que cada estímulo debe presentarse en igual número de veces en cada sesión de la práctica, dividiendo al grupo en dos mitades.

Análisis estadístico

Para observar los efectos del periodo "*on*" y el periodo "*off*" del tratamiento con L-dopa en pacientes con EP sobre las subpruebas de la BNC se utilizó una prueba no paramétrica, Wilcoxon para muestras relacionadas, con una significancia < 0.01 .

Por otra parte, se realizó análisis no paramétrico U-de Mann Whitney, para observar si existen diferencias en las subpruebas de la BNC por separado: CS vs EP on y CS vs EP off, con una significancia < 0.01 .

Para la obtención de los perfiles de desempeño cognitivo en la BNC (número de aciertos y tiempo de reacción) se obtuvieron puntajes estándar mediante puntajes z de cada una de las subpruebas; se consideró al grupo controles sanos como la norma para graficar el desempeño cognitivo en todas las áreas de la BNC. Además se compararon las diferencias significativas de los grupos considerando el análisis de Wilcoxon y U-de Mann Whitney.

Se utilizó la prueba de Correlación de Spearman para medir el efecto las variables atributivas (edad, años de escolaridad, ansiedad, depresión, *UPDRS on/off*, equivalencia de dosis de L-dopa y años de evolución de los síntomas sobre el funcionamiento cognitivo en la BNC en cada uno de los grupos, con una significancia < 0.01 ; con excepción de las variables sexo y lado predominante de inicio de los síntomas, en dichas variables se utilizó la prueba Ji cuadrada (X^2), con una significancia < 0.01 .

Capítulo V: Resultados

En la tabla 13 se muestran las características descriptivas de la muestra, donde se presentan la media y desviación estándar de cada variable. No se encontraron diferencias significativas en las variables: edad, escolaridad y síntomas de depresión. Sin embargo, se encontró diferencias significativas en los síntomas de ansiedad entre los grupos EP (pacientes con EP) y CS (controles), donde los pacientes con EP presentan mayor puntuación en BAI.

TABLA 13.- Características descriptivas de la muestra

	EP		CS		U de Mann-Whitney
	Media	D.E.	Media	D.E.	P
Edad	60.60	12.50	60.75	12.93	.78
Escolaridad	15.10	2.53	14.66	2.57	.78
BAI	20.66	14.07	4.90	3.70	.03
BDI	12.91	10.44	6.08	5.64	.15
Estadio H&Y	2.36	.89	NA	NA	--
UPDRS on	15.45	11.50	NA	NA	--
UPDRS off	32.45	13.25	NA	NA	--
Equivalencia de L-dopa	1216.66	355.01	NA	NA	--
Años de evolución	8.90	4.50	NA	NA	--

Datos descriptivos de la muestra del grupo de Pacientes con Enfermedad de Parkinson (EP) y controles sanos (CS). Desviación Estándar (D.E.), Inventario de Ansiedad de Beck (BAI), Inventario de Depresión de Beck (BDI). Escala unificada para la evaluación de la EP (UPDRS) en periodo *on* y *off* del tratamiento con levodopa. (NA): No aplica.

En la tabla 14 se muestran las características descriptivas de cada paciente con EP. Los CS muestran las mismas características por el pareamiento realizado en el control de las variables.

Tabla 14.-Características descriptivas de cada paciente

Paciente	Edad	Sexo	Años de escolaridad	H&Y	UPDRS on	UPDRS off	Equiv. de L-dopa	BAI	BDI
1	43	Masc	16	2	12	25	1000	30	19
2	44	Fem	16	2	2	24	625	31	5
3	47	Masc	16	1	4	7	1250	8	11
4	54	Masc	16	2	10	20	1300	5	0
5	56	Fem	16	4	24	41	1687	37	15
6	56	Masc	12	1	2	14	1000	2	1
7	60	Masc	16	2.5	11	28	1550	12	7
8	68	Masc	12	3	13	57	1550	42	27
9	74	Fem	18	2	12	27	937	23	20
10	74	Masc	16	3	24	34	1300	13	10
11	74	Masc	9	3	30	43	750	36	34
12	77	Masc	16	2.5	36	47	1650	9	6

Mas: Masculino; Fem: Femenino

En la tabla 15 se reportan los puntajes escalares (media y desviación estándar) de cada subprueba de acuerdo al área de funcionamiento cognitivo, así como también se muestran los resultados acerca del efecto del tratamiento con L-dopa en el número de aciertos en las subpruebas de la BNC, donde no se encontraron diferencias significativas < 0.01 .

Tabla 15.- Aciertos obtenidos en las subpruebas de la BNC

Área	Subprueba (aciertos)	CS (1)		EP on (2)		EP off (3)		Wilcoxon	U de Mann-Whitney	
		Me	Rango	Me	Rango	Me	Rango	P (2vs3)	P (1vs2)	P (1vs3)
Atención y funciones ejecutivas	stroop	9	10	8	7	8.5	10	0.39	0.7	0.72
	go no go	10	7	10	20	10	1	0.49	0.75	0.78
	cnt	27	3	27	16	27	1	0.06	0.3	0.51
	atención sostenida	28	7	26	9	24.5	14	0.32	0.31	0.17
	cubos progresión	6	4	5.5	5	6.5	4	0.67	0.44	1
	cubos regresión	5	5	6	5	6.5	5	0.33	0.57	0.44
Memoria (codificación)	asociación	6	8	6.5	8	7	8	0.17	0.7	0.25
	memoria verbal	22	4	21.5	16	21.5	11	0.14	0.36	0.68
	memoria visual	20	3	20	10	20	2	0.75	0.97	0.92
	memoria visoespacial	0	1	0	1	0.5	1	0.31	0.66	0.21
Memoria (evocación)	asociación	4.5	9	5.5	7	6	6	0.07	0.86	0.11
	memoria verbal	16	12	16.5	11	16.5	12	0.35	0.68	0.95
	memoria visual	18	6	17.5	9	18	4	0.06	0.41	0.83
	memoria visoespacial	0	1	0	1	1	1	0.04	0.28	0.01
Tiempos de reacción	tiempo de reacción simple	15	1	15	1	15	4	0.41	0.13	0.07
	tiempo de reacción complejo	15	1	15	5	15	5	1	0.47	0.13
Golpeteo digital	golpeteo digital derecho	168	154	142	111	112	110	0.87	0.3	0.08
	golpeteo digital izquierdo	151	135	134	118	134	186	0.25	0.11	0.12

Me:Mediana; D.E. = Desviación estándar. Controles sanos = CS (1), Pacientes con Enfermedad de Parkinson en periodo *on* = EP *on* (2), Pacientes con Enfermedad de Parkinson en periodo *off* = EP *off* (3) del tratamiento con levodopa.

Wilcoxon: P < 0.05. (2 vs 3) EP *on* vs EP *off*.

U-de Mann Whitney: P < 0.05. (1 vs 2) CS vs EP *on*; (1vs 3) CS vs EP *off*.

Se encontró una tendencia en el número de aciertos de la subprueba: memoria visoespacial (evocación) ($Z=-2.54$, $p= 0.01$), entre el grupo CS vs EP *off*, es decir, pacientes con EP *off* presentan mayor número de aciertos en memoria visoespacial (evocación) (Figura 8).

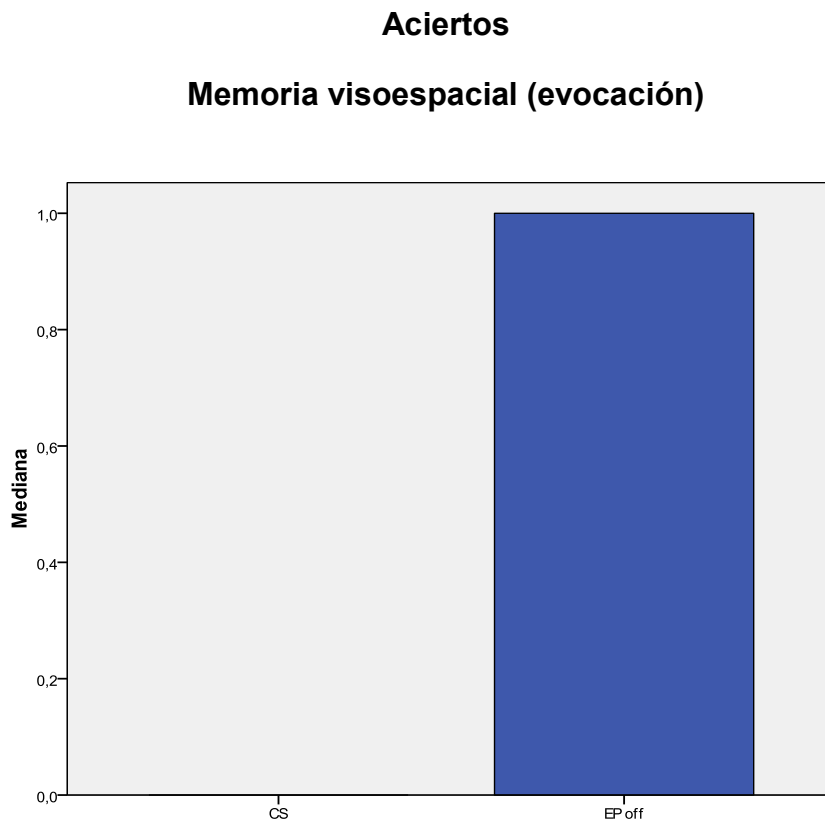


Figura 8.- Mediana del número de aciertos en la subprueba memoria visual (evocación) en CS y pacientes con EP *off*.

Se puede observar la diferencia significativa en el desempeño de esta tarea entre los grupos ($Z=-2.54$, $p= 0.01$).

En la tabla 16 se reportan los puntajes escalares (media y desviación estándar) de cada subprueba de acuerdo al área de funcionamiento cognitivo, así como también se muestran los resultados acerca del efecto del tratamiento con L-dopa en el tiempo de reacción en las subpruebas de la BNC. No se observaron diferencias significativas < 0.01 .

Tabla 16.- Tiempo de reacción obtenidos en las subpruebas de la BNC

Área	Subprueba	CS (1)		EP on (2)		EP off (3)		Wilcoxon	U de Mann-Whitney	
		Me	Rango	Me	Rango	Me	Rango	P (2vs3)	P (1vs2)	P (1vs3)
Atención y funciones ejecutivas	stroop	4.65	8.67	7.77	20.12	8.58	18.97	0.75	0.27	0.13
	go no go	0.79	1.80	0.82	1.22	0.79	3.18	0.79	0.57	0.87
	cnt	2.23	3.86	2.88	5.32	1.98	5.30	0.08	0.41	0.49
	atención sostenida	1.54	4.59	1.33	2.47	1.48	11.05	0.24	0.49	1
	cubos progresión	6.07	15.25	6.94	27.51	7.42	9.92	0.32	0.72	0.68
	cubos regresión	5.44	6.52	11.21	15.47	8.93	13.36	0.59	0.04	0.08
Memoria (codificación)	asociación	4.14	6.04	6.81	23.88	2.99	6.92	0.03	0.16	0.22
	memoria verbal	2.58	5.25	3.87	13.81	4.10	11.20	0.93	0.13	0.09
	memoria visual	21.11	2.68	3.23	7.42	2.88	7.51	0.03	0.05	0.2
	memoria visoespacial	26.49	37.70	24.80	58.68	23.51	40.01	0.47	1	0.64
Memoria (evocación)	asociación	2.93	3.65	4.41	16.02	5.36	36.47	0.37	0.2	0.07
	memoria verbal	3.34	5.41	4.13	6.20	4.79	5.73	0.95	0.62	0.66
	memoria visual	2.59	4.33	3.22	4.68	2.99	4.51	0.79	0.22	0.18
	memoria visoespacial	14.95	35.37	22.32	29.47	20.18	39.27	0.95	0.15	0.41
Tiempos de reacción	tiempo de reacción simple	0.49	0.97	0.55	1.04	0.60	1.67	0.37	0.88	0.39
	tiempo de reacción complejo	0.63	1.60	0.56	0.93	0.95	1.78	0.5	0.66	0.32
Golpeteo digital	golpeteo digital derecho	38.10	0.11	38.10	8.52	38.09	35.39	0.72	0.79	0.55
	golpeteo digital izquierdo	38.10	8.02	38.11	8.43	38.12	19.20	0.79	0.94	0.47

X=Media; D.E. = Desviación estándar. Controles sanos = CS (1), Pacientes con Enfermedad de Parkinson en periodo *on* = EP *on* (2), Pacientes con Enfermedad de Parkinson en periodo *off* = EP *off* (3) del tratamiento con levodopa.

Wilcoxon: P < 0.05. (2 vs 3) EP *on* vs EP *off*.

U-de Mann Whitney: P < 0.05. (1 vs 2) CS vs EP *on*; (1vs 3) CS vs EP *off*.

Se encontró una tendencia significativa en el tiempo de reacción de la subprueba: asociación (codificación) con una $p=0.03$, entre el grupo EP *on* vs EP *off*, es decir, pacientes con EP *on* se tardan más en la subprueba de asociación (codificación) (Figura 9).

Tiempo de reacción Asociación (codificación)

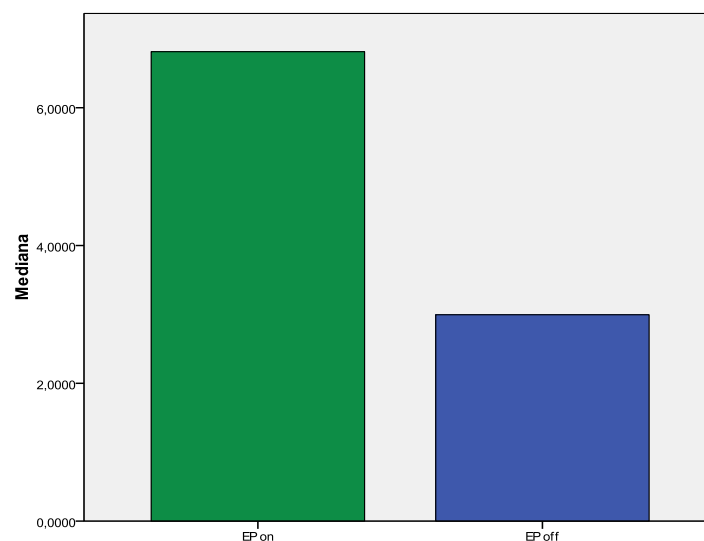


Figura 9.- Mediana del tiempo de reacción en la subprueba de asociación (codificación) en pacientes con EP *on* y EP *off*.

Se puede observar la diferencia significativa en el desempeño de esta tarea entre los grupos ($Z=-2.13$, $p= 0.03$).

En el grupo EP *on* y el grupo EP *off* se encontró tendencia de diferencias significativas en el tiempo de reacción de la subprueba memoria visual (codificación) entre el grupo EP *on* vs EP *off* [$Z=-2.09$, $p= 0.03$], es decir, pacientes con EP *on* se tardan más en la subprueba de memoria visual (codificación) (Ver figura 10).

Tiempo de reacción
Memoria visual (codificación)

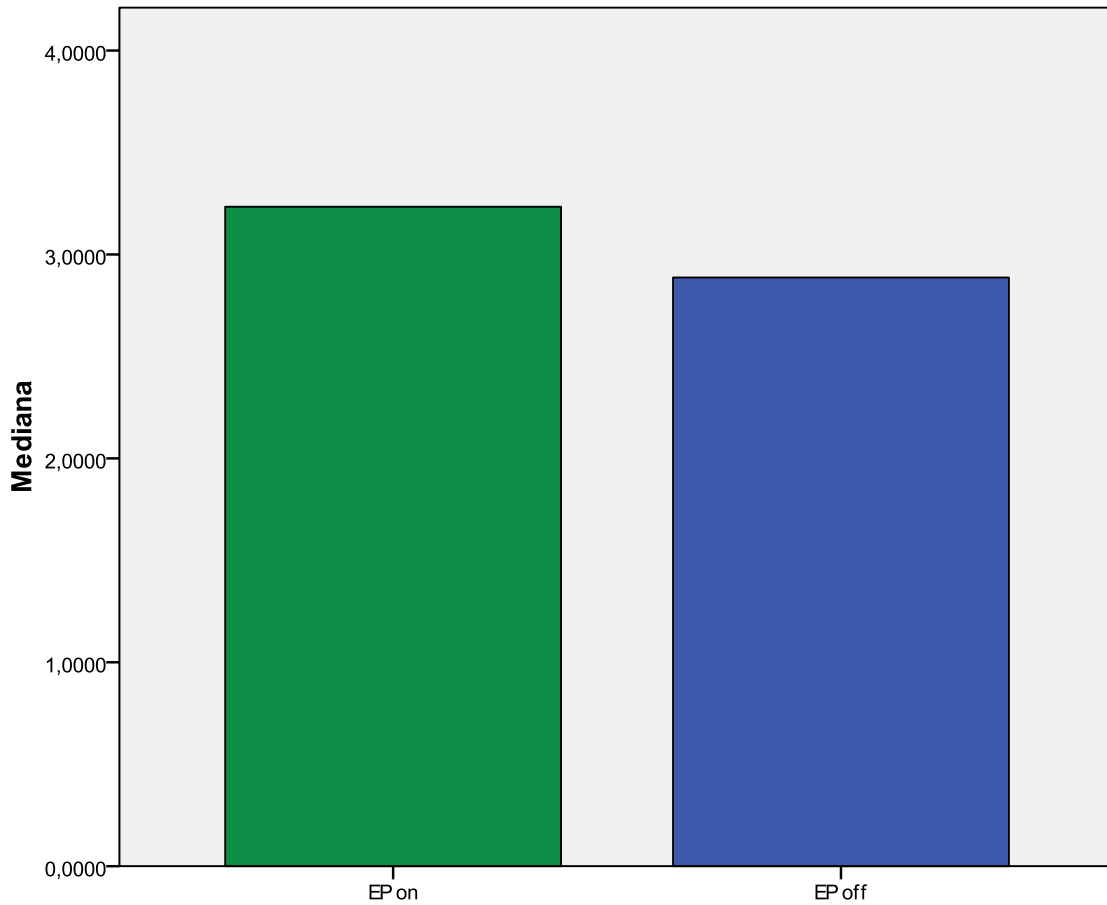


Figura 10.- Mediana del tiempo de reacción en la subprueba de memoria visual (codificación) en pacientes con EP *on* y EP *off*.

Se puede observar la diferencia significativa en el desempeño de esta tarea entre los grupos ($Z=-2.09$, $p= 0.03$).

En la figura 9 se muestra el perfil de desempeño presentado en las distintas subpruebas cognitivas de la BNC respecto al número de aciertos, en el grupo de pacientes con EP *on*, EP *off* y CS.

En los 3 grupos se observó un desempeño dentro del rango normal en las subpruebas del área de: tiempos de reacción y golpeteo digital.

En el grupo EP *on* el funcionamiento cognitivo de la mayoría de las subpruebas se encuentran dentro del rango normal; sin embargo, se presenta un menor número de aciertos en las subpruebas: cnt y memoria verbal, por lo cual su desempeño se ubica dentro de las alteraciones moderadas.

Por último, en el desempeño cognitivo del grupo EP *off*, también se observó que la mayoría de las subpruebas de la BNC se ubica dentro del rango normal; no obstante, se mostró un menor número de aciertos en atención sostenida.

PERFIL BNC (ACIERTOS)																		
Puntuación Normalizada	ATENCIÓN Y FUNCIONES EJECUTIVAS					MEMORIA				TIEMPOS DE REACCIÓN		GOLPETEO DIGITAL		Puntuación Normalizada				
	stroop	go no go	cnt	atención sostenida	cubos progresión	cubos regresión	asociación	memoria verbal	memoria visual	memoria visoespacial	asociación	memoria verbal ★	memoria visual		memoria visoespacial	tiempo de reacción simple	tiempo de reacción complejo	golpeteo derecho
19													1					19
18					9	9												242-250
17																		230-241
16						8											238-250	218-229
15					8				1		24						225-237	207-217
14							9	24		9	22-23						211-224	195-206
13	10				7	7	8			8	21	20					198-210	183-194
12	9						7	23	20	7	20	19					185-197	172-182
11	8									8	19						172-184	160-171
10	8									5	17-18	15					158-171	148-159
9	6						4			4	16						145-157	137-147
8	5	8					3			0	3	14-15	17				132-144	125-136
7	4	7					2			2	13	16					119-131	113-124
6	3	6					1	20	18	1	12						105-118	102-112
5	2						0				11	15					92-104	90-101
4	1	5						19		0	10	14					79-91	78-89
3	0	4							17		9				14		66-78	66-77
2								18			7-8	13					52-65	55-65
1		0-3	0-24	0-20	0-3	0-1		0-17	0-16		0-6	0-12			0-13	0-14	0-51	0-54

Normal Alto
 Normal
 Alteraciones Moderadas
 Alteraciones Severas

Figura 9.- Perfil de desempeño (número de aciertos) en la BNC.

La línea azul representa el desempeño en número de aciertos en cada subprueba de la BNC del grupo CS, la línea verde representa el desempeño en el grupo EP en periodo *on* y la línea roja el grupo EP en periodo *off*. ★ Tendencia de Diferencias significativas.

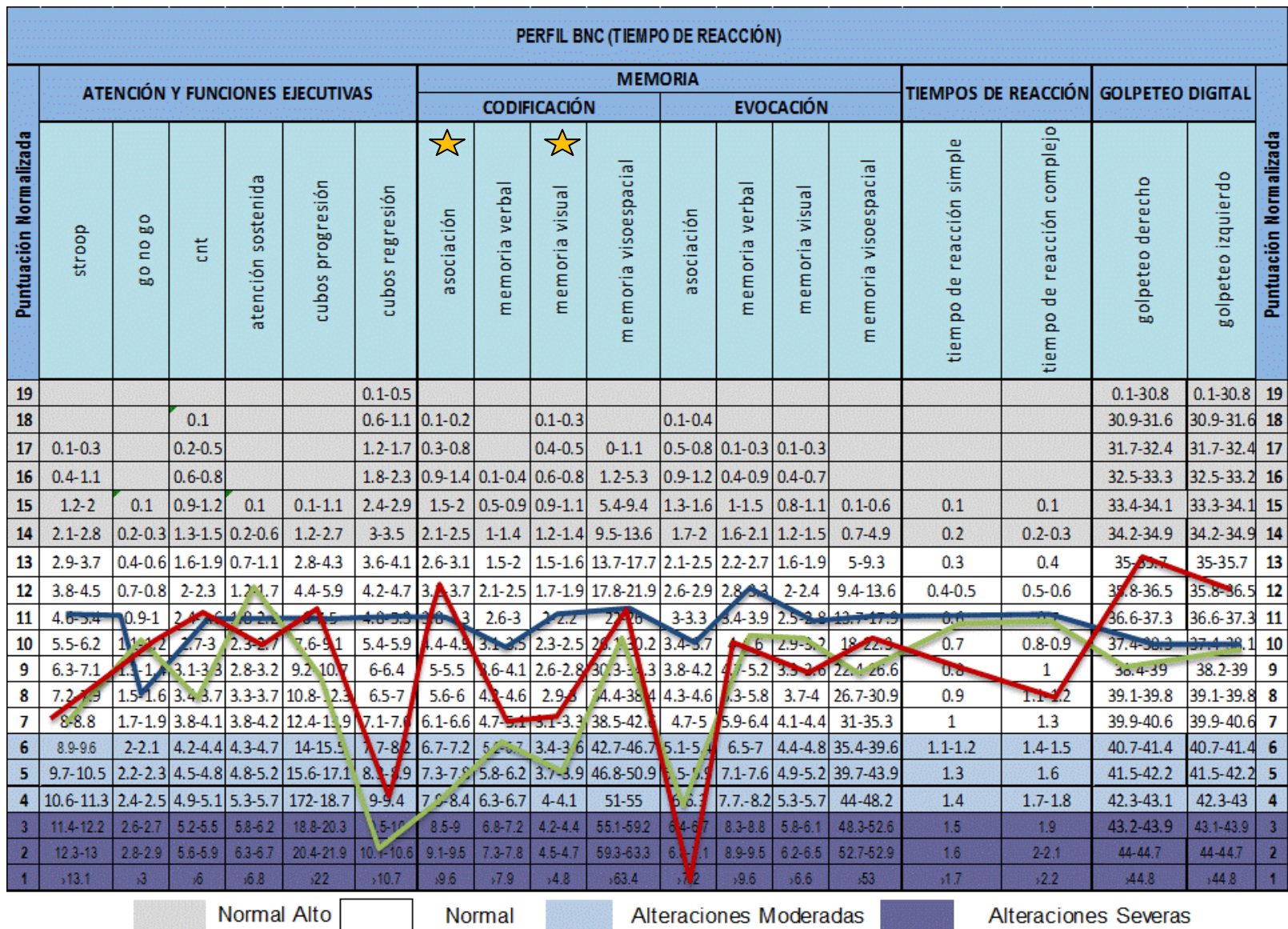
— CS
 — EP *on*
— EP *off*

En la figura 10 se muestra el perfil de desempeño presentado en las distintas subpruebas cognitivas de la BNC respecto al tiempo de reacción, en el grupo de pacientes con EP *on*, EP *off* y CS.

Al igual que en el perfil de desempeño cognitivo referente al número de aciertos de la BNC, en el funcionamiento cognitivo de tiempos de reacción en los en los 3 grupos se observó un desempeño dentro del rango normal en las subpruebas del área de: tiempos de reacción y golpeteo digital.

Respecto al grupo EP *on* se observó que la mayoría de las subpruebas se encontraron ubicadas dentro del rango normal; se observó un mayor tiempo de reacción en las subpruebas: memoria verbal, memoria visual de codificación y en asociación (evocación), por lo que su rendimiento cognitivo se ubicó dentro de alteraciones moderadas. Y por último se encontró aun un menor rendimiento en la subprueba: cubos regresión, ubicada en alteraciones severas.

Por último, también en el desempeño cognitivo del grupo EP *off* se pudo observar que la mayoría de las subpruebas se ubica dentro del rango normal; sin embargo la subprueba: cubos regresión mostró un desempeño dentro de las alteraciones moderadas y la evocación de la subprueba de asociación se ubicó dentro de las alteraciones moderadas.



Normal Alto
 Normal
 Alteraciones Moderadas
 Alteraciones Severas

Figura 10.- Perfil de desempeño (tiempo de reacción) en la BNC.

La línea azul representa el desempeño en el tiempo de reacción en cada subprueba de la BNC del grupo CS, la línea verde representa el desempeño en el grupo EP en periodo on y la línea roja el grupo EP en periodo off. ★ Tendencia de diferencias significativas.

— CS
 — EP on
 — EP off

Respecto a los resultados obtenidos a partir de la Ji cuadrada X^2 para observar la existencia de relación entre las variables: sexo y lado de inicio predominante de los síntomas con las subpruebas de la BNC, no se encontraron diferencias significativas en los 3 grupos (EP *on*, EP *off* y CS).

Por otra parte mediante el análisis de correlación de Spearman se encontró lo siguiente:

En el área de atención y funciones ejecutivas se observó una correlación negativa alta respecto a la edad y número de aciertos en la subprueba: stroop [$r = -.894$, $p = 0,00008$]. Por otro lado se observó una correlación negativa moderada en cubos progresión [$r = -.751$, $p = 0.005$] (Tabla 17).

TABLA 17.- Correlaciones de Spearman entre el número de aciertos de las subpruebas de la BNC y las variables atributivas en el grupo CS.

Variable	Área	Subprueba	r	p
Edad	Atención y funciones ejecutivas	stroop	-.894(**)	0,000
		cubos progresión	-.751(**)	0,005

Resultados significativos del grupo CS sobre la relación del número de aciertos en las subpruebas de la BNC y las variables atributivas.

(**) = Correlación significativa < 0.01 .

En la tabla 18 se muestran las variables relacionadas con el tiempo de reacción en las subpruebas de la BNC en el grupo CS.

Se encontró correlación positiva moderada respecto a la edad y el tiempo de reacción en el área de memoria (codificación) en la subprueba: memoria visual [$r=.727$, $p=0.007$]. Así como también en el área de memoria (evocación) se encontró una correlación positiva moderada en memoria visual [$r=.713$, $p=0.009$].

TABLA 18.- Correlaciones de Spearman entre el tiempo de reacción de las subpruebas de la BNC y las variables atributivas en el grupo CS.

Variable	Área	Subprueba	r	p
Edad	Memoria (codificación)	memoria visual	.727(**)	0.007
	Memoria (evocación)	memoria visual	.713(**)	0.009

Resultados significativos del grupo CS sobre la relación del tiempo de reacción en las subpruebas de la BNC y las variables atributivas.
 (**) = Correlación significativa < 0.01.

En la tabla 19 se muestran las variables relacionadas con el número de aciertos en las subpruebas de la BNC en el grupo de EP en periodo *on*.

Se encontró una correlación negativa alta entre la edad y el número de aciertos en el área de memoria (evocación), en la subprueba de memoria visual [$r=-.836$, $p=0,001$].

Respecto a la escolaridad se observó una correlación negativa moderada con el número de aciertos en el área de memoria (codificación), en la subprueba: memoria verbal [$r=-.713$, $p=0.009$].

Por otro lado, se encontró una correlación negativa alta entre el estadio H&Y con el número de aciertos en el área de memoria (codificación) en la subprueba: asociación [r=-.823, p=0.002].

Así como también se observó una correlación negativa alta entre el estadio H&Y con el número de aciertos en el área de golpeteo digital, en la subprueba: golpeteo digital derecho [r=-.817, p=0.004].

Referente al puntaje UPDRS *on* se encontró correlación negativa alta con el número de aciertos en el área de funciones ejecutivas, en la subprueba de cubos progresión [r=-.858, p=0,001], así como en el área de memoria (codificación) en la subprueba de asociación [r=-.923, p=0,00005]. Y por último se encontró una correlación negativa moderada en memoria verbal [r=-.762, p=0,006].

Tabla 19.- Correlaciones de Spearman entre el número de aciertos de las subpruebas de la BNC y las variables atributivas en el grupo EP *on*.

variable	área	subprueba	r	p
Edad	Memoria (evocación)	memoria visual	-.836(**)	0.001
Escolaridad	Memoria (codificación)	memoria verbal	-.713(**)	0.009
Estadio H&Y	Memoria (codificación)	asociación	-.823(**)	0.002
	Golpeteo digital	golpeteo digital derecho	-.817(**)	0.004
UPDRS <i>on</i>	Atención y funciones ejecutivas	cubos progresión	-.858(**)	0.001
	Memoria (codificación)	asociación	-.923(**)	0.000
		memoria verbal	-.762(**)	0.006

Resultados significativos del grupo EP *on* sobre la relación del número de aciertos en las subpruebas de la BNC y las variables atributivas.

(**) = Correlación significativa < 0.01.

En la tabla 20 se muestran las variables relacionadas con el tiempo de reacción en las subpruebas de la BNC en el grupo de EP en periodo *on*.

Se encontró una correlación positiva moderada entre la edad y el tiempo de reacción en el área de atención y funciones ejecutivas en la subprueba: *cnt* [$r=.734$, $p=0.007$] y una correlación positiva alta, en el área de tiempos de reacción en la subprueba: tiempo de reacción simple [$r=.831$, $p=0.003$].

Respecto a la escolaridad, se encontró una correlación negativa moderada en el área de memoria (codificación) en la subprueba de memoria verbal [$r=-.713$, $p=0.009$] y en el área de memoria (evocación) en la subprueba de memoria visual [$r=-.788$, $p=0.002$].

Por otro lado, en el estadio H&Y se observó correlación positiva alta con el tiempo de reacción en el área de atención y funciones ejecutivas en las subpruebas: *stroop* [$r=.851$, $p=0.001$] y *cubos regresión* [$r=.930$, $p=0.00003$]. Así como también con el área de memoria (codificación) en las subpruebas: memoria verbal [$r=.893$, $p=0.0002$] y memoria visual [$r=.930$, $p=0.00003$]. Y por último, en el área de memoria (evocación) en la subprueba memoria verbal [$r=.917$, $p=0.00007$] y memoria visual [$r=.777$, $p=0.005$].

En el puntaje UPDRS *on* se encontró correlación positiva alta en el área de memoria (codificación) en la subprueba: memoria verbal [$r=.815$, $p=0.002$] y una

correlación positiva moderada en el área de memoria (evocación) en la subprueba de memoria verbal [$r=.792$, $p=0.004$].

Tabla 20.- Correlaciones de Spearman entre el tiempo de reacción de las subpruebas de la BNC y las variables atributivas en el grupo EP *on*.

variable	área	subprueba	r	p
edad	Atención y funciones ejecutivas	cnt	.734(**)	0.007
	Tiempos de reacción	tiempo de reacción simple	.831(**)	0.003
escolaridad	Memoria (codificación)	memoria verbal	-.713(**)	0.009
	Memoria (evocación)	memoria visual	-.788(**)	0.002
Estadio H&Y	Atención y funciones ejecutivas	stroop	.851(**)	0.001
		cubos regresión	.930(**)	0.000
	Memoria (codificación)	memoria verbal	.893(**)	0.000
		memoria visual	.930(**)	0.000
	Memoria (evocación)	memoria verbal	.917(**)	0.000
		memoria visual	.777(**)	0.005
UPDRS <i>on</i>	Memoria (codificación)	memoria verbal	.815(**)	0.002
	Memoria (evocación)	memoria verbal	.792(**)	.004

Resultados significativos del grupo EP *on* sobre la relación del tiempo de reacción en las subpruebas de la BNC y las variables atributivas.

(**) = Correlación significativa < 0.01.

En la tabla 21 se muestran las variables relacionadas con el número de aciertos en las subpruebas de la BNC en el grupo de EP en periodo *off*.

Se observó correlación negativa moderada entre la edad y el número de aciertos en el área de memoria (codificación) en la subprueba de memoria visual [$r=-.795$, $p=0,002$] y una correlación negativa alta en el área de memoria (evocación) en la subprueba de memoria visual [$r=-.925$, $p=0,00001$].

Referente a la escolaridad se encontró una correlación positiva moderada con el número de aciertos en el área de atención y funciones ejecutivas en la subprueba: atención sostenida [$r=.713$, $p=0,009$] y en el área de memoria (codificación) en la subprueba: asociación [$r=.782$, $p=0,003$].

Mientras que se encontró una correlación negativa alta entre el estadio H&Y con el número de aciertos en el área de atención y funciones ejecutivas en la subprueba: cubos regresión [$r=-.865$, $p=0.001$].

Respecto al puntaje UPDRS *off* se encontró correlación negativa moderada con el número de aciertos en el área de atención y funciones ejecutivas en la subprueba: cubos progresión [$r=-.767$, $p=0,006$], así como una correlación negativa alta en cubos regresión [$r=-.803$, $p=0,003$].

Y por último se observó una correlación negativa moderada entre la equivalencia de dosis de L-dopa y el número de aciertos del área de tiempos de reacción en la subprueba: tiempo de reacción simple [$r=-.729$, $p=0,007$] y en el área de memoria (evocación) en la subprueba: memoria verbal [$r=-.784$, $p=0.003$].

Tabla 21.- Correlaciones de Spearman entre el número de aciertos de las subpruebas de la BNC y las variables atributivas en el grupo EP *off*.

variable	área	subprueba	r	p
Edad	Memoria (codificación)	memoria visual	-.795(**)	0.002
	Memoria (evocación)	memoria visual	-.925(**)	0.000
escolaridad	Atención y funciones ejecutivas	atención sostenida	.713(**)	0.009
	Memoria (codificación)	asociación	.782(**)	0.003
Estadio H&Y	Atención y funciones ejecutivas	cubos regresión	-.865(**)	0.001
UPDRS off	Atención y funciones ejecutivas	cubos progresión	-.767(**)	0.006
		cubos regresión	-.803(**)	0.003
Equivalencia de L-dopa	Tiempos de reacción	tiempo de reacción simple	-.729(**)	0.007
	Memoria (evocación)	memoria verbal	-.784(**)	0.003

Resultados significativos del grupo EP *off* sobre el número de aciertos en las subpruebas de la BNC y las variables atributivas.

(**) = Correlación significativa < 0.01.

En la tabla 22 se muestran las variables relacionadas con el tiempo de reacción de las subpruebas de la BNC en el grupo de EP en periodo *off*.

Se encontró una correlación negativa moderada entre los años de escolaridad y el tiempo de reacción del área de atención y funciones ejecutivas en la subprueba: atención sostenida [$r=-.713$, $p=0.009$].

Por otra parte, se encontró una correlación positiva moderada entre el puntaje BDI y el tiempo de reacción en el área de atención y funciones ejecutivas en la subprueba: cubos progresión [$r= .734$, $p=0.007$].

Referente al estadio H&Y se observó una correlación positiva moderada con en el tiempo de reacción del área de funciones ejecutivas en la subprueba: stroop [$r=.744$, $p= 0.009$]; en la subprueba cnt se encontró una correlación positiva alta [$r=.829$, $p=0.003$] al igual que en la subprueba: atención sostenida [$r= .884$, $p=0.0003$].

Por otro lado, se encontró una correlación positiva alta entre el puntaje UPDRS *off* y el tiempo de reacción en el área de atención y funciones ejecutivas en las subpruebas: go no go [$r= .818$, $p=0.002$] y atención sostenida [$r= .855$, $p= 0.001$]. Mientras que referente a esta variable también se encontró correlación positiva alta en el área de memoria (codificación) en la subprueba memoria verbal [$r= .927$, $p= 0.00003$] y una correlación positiva moderada con la subprueba: memoria visual [$r=.728$, $p=0.004$].

Por último, se encontró una correlación positiva alta en el área de memoria (evocación) en las subpruebas: asociación [$r=.882$, $p=0.0003$] y memoria visual

[$r=.836$, $p=0.001$]; así como en el área de tiempos de reacción en las subpruebas: tiempo de reacción simple [$r=.855$, $p=0.001$], tiempo de reacción complejo [$r=.745$, $p=0.008$].

Tabla 22.- Correlaciones de Spearman entre el tiempo de reacción de las subpruebas de la BNC y las variables atributivas en el grupo EP off.

variable	área	subprueba	r	P
Escolaridad	Atención y funciones ejecutivas	atención sostenida	-.713(**)	0.009
BDI	Atención y funciones ejecutivas	cubos progresión	.734(**)	0.007
Estadio H&Y	Atención y funciones ejecutivas	stroop	.744(**)	0.009
		cnt	.829(**)	0.003
		atención sostenida	.884(**)	0.000
	Memoria (codificación)	memoria visual	.861(**)	0.001
	Memoria (evocación)	asociación	.865(**)	0.001
	Memoria (evocación)	memoria visual	.930(**)	0.000
	Tiempos de reacción	tiempo de reacción simple	.754(**)	0.007
	Tiempos de reacción	tiempo de reacción complejo	.847(**)	0.001
UPDRS off	Atención y funciones ejecutivas	go no go	.818(**)	0.002
		atención sostenida	.855(**)	0.001

Memoria (codificación)	memoria verbal	.927(**)	0.000
Memoria (codificación)	memoria visual	.782(**)	0.004
Memoria (evocación)	asociación	.882(**)	0.000
Memoria (evocación)	memoria visual	.836(**)	0.001
Tiempos de reacción	tiempo de reacción simple	.855(**)	0.001
Tiempos de reacción	tiempo de reacción complejo	.745(**)	0.008

Resultados significativos del grupo EP *off* sobre el tiempo de reacción en las subpruebas de la BNC y las variables atributivas.

(**) = Correlación significativa < 0.01.

Los resultados acerca de las correlaciones encontradas significativamente entre las variables atributivas y las subpruebas de la BNC de los grupos evaluados anteriormente reportadas y representadas en la tabla 23 se resumen en lo que se describe a continuación:

Resultados CS

- Conforme avanza la edad los pacientes sanos disminuyen su ejecución en el número de aciertos en tareas atencionales en:
 - a) cubos progresión (amplitud)
 - b) stroop (regulación)
- Conforme avanza la edad los pacientes sanos tardan más en tareas de codificación de la memoria visual lo que provoca fallas en la evocación de la memoria visual.

Resultados EP *on*

- A mayor edad menos aciertos en tareas de memoria visual (evocación).
- Pacientes con EP *on* a mayor edad tardan más en la realización de tareas:
 - a) cnt
 - b) tiempo de reacción simple.
- Entre más años de escolaridad presentan menos tiempo de realización en tareas de:
 - a) memoria verbal (codificación)
 - b) memoria visual (evocación)
- A mayor puntaje UPDRS menos aciertos en:
 - a) cubos progresión

- b) asociación (codificación).
- c) memoria verbal (codificación).
- Entre mayor puntaje UPDRS se tardan más en subpruebas de:
 - a) memoria verbal (codificación)
 - b) memoria verbal (evocación)
- A mayor estadio H&Y menos aciertos en tareas de:
 - a) asociación (codificación)
 - b) golpeteo digital derecho
- Entre mayor estadio H&Y tardan más tiempo en subpruebas de:
 - a) stroop
 - b) memoria verbal (codificación/evocación)
 - c) cubos regresión
 - d) memoria visual (codificación/evocación)

Resultados EP *off*

- Conforme avanza la edad en pacientes con EP *off* tardan más en tareas de codificación de la memoria visual lo que provoca fallas en la evocación de la memoria visual.
- A mayor años de escolaridad presentan mayor número de aciertos en:
 - a) atención sostenida
 - b) asociación (codificación)
- Entre más años de escolaridad se tardan menos en tareas de atención sostenida.

- A mayores síntomas de depresión se tardan más en subpruebas de: cubos progresión.
- A mayor puntaje UPDRS disminuye la ejecución en el número de aciertos en las subpruebas:
 - a) cubos progresión
 - b) cubos regresión
- A mayor puntaje UPDRS se tardan más en tareas de:
 - a) go no go
 - b) atención sostenida
 - c) memoria verbal (codificación)
 - d) memoria visual (codificación/evocación)
 - e) asociación (evocación)
 - f) tiempo de reacción simple
 - g) tiempo de reacción complejo
- Entre mayor estadio H&Y menor número de aciertos en: cubos regresión.
- A mayor estadio H&Y tardan más en tareas de:
 - a) stroop
 - b) cnt
 - c) atención sostenida
 - d) memoria visual (codificación/evocación)
 - e) asociación (evocación)
 - f) tiempo de reacción simple
 - g) tiempo de reacción complejo

Tabla 23.- Resumen de las correlaciones significativas en los 3 grupos (CS, EP *on* y EP *off*).

Variable	CS		EP on		EP off		
	aciertos	TR	aciertos	TR	aciertos	TR	
	Subprueba		Subprueba		Subprueba		
+	Edad	↓stroop (p= 0.000)	↑memoria visual (codificación) (p= 0.007)	↓memoria visual (evocación) (p= 0.001)	↑cnt(p= 0.007)	↓memoria visual (codificación) (p= 0.002)	
		↓cubos progresión (p= 0.005)	↑memoria visual (evocación) (p=0.009)		↑tiempo de reacción simple (p= 0.003)	↓memoria visual (evocación) (p= 0.000)	
	Sexo						
+	Escolaridad				↓memoria verbal (codificación) (p= 0.009)	↑atención sostenida (p= 0.009)	↓atención sostenida (p= 0.009)
					↓memoria visual (evocación) (p= 0.002)	↑asociación (codificación) (p= 0.003)	
+	Ansiedad						
+	Depresión						↑cubos progresión (p=0.007)
+	UPDRS ON/OFF			↓cubos progresión (p= 0.001)	↑memoria verbal (codificación) (p=0.002)	↓cubos progresión (p= 0.006)	↑go no go (p=0.002)
							↑atención sostenida (p= 0.001)

	UPDRS ON/OFF			↓ asociación (codificación) (p= 0.000)			↑ memoria verbal (codificación) (p= 0.000)
							↑ memoria visual (codificación) (p= 0.004)
				↓ memoria verbal (codificación) (p= 0.006)	↑ memoria verbal (evocación) (p= 0.004)	↓ cubos regresión (p= 0.003)	↑ asociación (evocación) (p=0.000)
							↑ memoria visual (evocación) (p=0.001)
							↑ tiempo de reacción simple (p=0.0019)
							↑ tiempo de reacción complejo (p=0.008)
+	Estadio H&Y			↓ asociación (codificación) (p= 0.002)			↑ stroop (p=0.009)
					↑ stroop (p=0.001)	↓ cubos regresión (p= 0.001)	↑ cnt (p= 0.003)
				↓ Golpeteo digital derecho (p= 0.004)			↑ atención sostenida (p=0.000)
					↑ cubos regresión (p=0.000)		↑ memoria visual (codificación) (p=0.001)

					↑memoria verbal (codificación) (p= 0.000)		↑asociación (evocación) (p=0.001)
					↑memoria visual (codificación) (p= 0.000)		↑memoria visual (evocación) (p=0.000)
					↑memoria verbal (evocación) (p= 0.000)		↑tiempo de reacción simple (p=0.007)
					↑memoria visual (evocación) (p= 0.005)		↑tiempo de reacción complejo (p=0.001)
+	Equivalencia de L-dopa						
+	Años de evolución de los síntomas						
	Lado predominante de inicio de los síntomas						

CS = Controles Sanos; EP on = pacientes con Enfermedad de Parkinson en periodo *on*; EP *off*= Pacientes con Enfermedad de Parkinson en periodo *off* del tratamiento con levodopa.

TR= tiempo de reacción en las subpruebas de la BNC.

(+) A mayor: edad, escolaridad, ansiedad, depresión, puntaje UPDRS *on/off*, estadio H&Y, equivalencia de L-dopa, años de evolución.

↑= Mayor número de aciertos; tiempo de reacción.; ↓Menor número de aciertos; tiempo de reacción.

CAPÍTULO VI: Discusión

Se ha reportado que en la actualidad el tratamiento de primera elección para el control de los síntomas motores de la EP es la levodopa, su uso ha demostrado inconsistencias en los hallazgos reportados acerca de las variaciones de los periodos on y off, generando la controversia acerca de los efectos que ejerce la L-dopa en el rendimiento cognitivo.

Por lo que el objetivo de esta tesis fue evaluar los efectos de los períodos —on y los períodos —off del tratamiento con L-dopa en las subpruebas de la BNC en pacientes con EP comparados con un grupo control.

Los hallazgos obtenidos en este estudio mostraron que existen diferencias entre el grupo CS, EP *on* y EP *off* en el rendimiento cognitivo de las subpruebas de la BNC, lo cual podría estar relacionado con lo propuesto por Cools et al., (2011), quienes plantearon el modelo en forma de U invertida dependiente de los niveles de L-dopa, donde se describe que pacientes con EP en tratamiento con L-dopa en periodos “*on*” presentan mayor rendimiento en tareas cognitivas, mientras que en periodos “*off*” se presenta un declive del funcionamiento cognitivo, sin embargo al presentar niveles óptimos de dosis de L-dopa el rendimiento cognitivo presente se mantiene estable e intacto.

Además, en este estudio se encontró que existen diversas variables que se relacionan con el rendimiento cognitivo, los cuales son los siguientes:

a) **Edad:**

En el grupo control el envejecimiento se asocia con fallas en la amplitud y regulación atencional lo cual ha mostrado relacionarse con la disminución en sustancia blanca en regiones frontoestriatales (Mauriño & Álvarez-Sabin, 2004).

Conforme avanza la edad en pacientes con EP *off* tardan más en tareas de codificación de la memoria visual lo que provoca fallas en la evocación de la memoria visual, que se asocia a reducción de sustancia gris en hipocampo y parahipocampo, así como la disminución de acetilcolina (Tirapu et al., 2011).

Mientras que a mayor edad en pacientes con EP *on* se relaciona con dificultades en recuperación de la información de memoria de tipo visual, lo cual también se ha relacionado con una disminución del volumen de la sustancia gris en hipocampo. Así como también en los pacientes con EP *on*, conforme avanza la edad se tardan más en tareas de tiempo de reacción simple asociado con la presencia de alteraciones atencionales o dificultades para inhibir estímulos distractores; y en tareas *cnt*, es decir, alteraciones en cambio de foco atencional y flexibilidad cognitiva lo cual se ha relacionado con la degeneración de la sustancia blanca en regiones parietales y frontales asociados al envejecimiento (Tirapu et al., 2011).

Lo anterior es similar a lo reportado en un estudio realizado por Parrao et al., 2005 quienes al evaluar a 110 pacientes con EP mediante el MMP observaron que

conforme avanza la edad disminuye la ejecución en tareas de memoria principalmente.

b) Escolaridad:

En pacientes con EP *off* presentar mayor escolarización podría ser un factor protector en el número de aciertos que involucran la codificación de tareas de asociación y en atención sostenida tanto en aciertos como en tiempo de reacción. Se ha asociado como factor protector debido a que se personas con alta escolaridad se caracterizan por tener una reserva cognitiva donde se presentan mayores sinapsis corticales a diferencia de personas con baja escolaridad (Gómez et al.,2003).

Mientras que en pacientes con EP *on* mayores años de escolaridad podría ser un factor protector en el tiempo de reacción, debido a que a mayor escolaridad se tardan menos en tareas de codificación de memoria verbal y evocación de memoria visual, lo cual se ha relacionado un aumento en la plasticidad cerebral sobre todo de regiones del hipocampo y parahipocampo (Rivera & Molero, 2012).

Lo anteriormente reportado es semejante a lo reportado por Hernández & Cruz, 2013, quienes evaluaron a 30 pacientes con EP, mediante el MMP y encontraron una alta puntuación total obtenida en el MMP relacionada con un mayor nivel educativo, principalmente en tareas de memoria, lo cual se ha asociado con el concepto de “reserva cognitiva” que asocia los altos niveles educativos con un menor riesgo de padecer deterioro cognitivo.

c) Depresión:

En pacientes con EP *off* se encontró que a mayores síntomas de depresión son más lentos en tareas que involucran amplitud de la atención, lo cual se ha asociado a un déficit en el circuito límbico-tálamo-cortical, que incluyen alteraciones en la amígdala, núcleos del tálamo y corteza prefrontal, así como una disminución de serotonina principalmente (Guadarrama et al., 2006).

Lo cual se relaciona con lo reportado por Aloysius et al. (2015), quienes evaluaron a 81 pacientes con EP mediante el MMSE y observaron que los síntomas de depresión afectan procesos como la atención particularmente en tareas de dígitos en progresión.

d) Severidad de la EP:

En pacientes con EP *off* a mayor afectación respecto a la severidad de la EP de acuerdo a la clasificación de los estadios H&Y y el puntaje UPDRS, se perjudica la ejecución en número de aciertos en tareas que implican amplitud de la atención y memoria de trabajo.

Y en el caso del tiempo de reacción, los pacientes con EP *off* tardan más, debido a mayor severidad de la EP en subpruebas de inhibición, atención sostenida, tiempo de reacción simple y complejo y codificación tanto de memoria verbal como visual lo que provoca dificultades en la evocación de ambos tipos de memoria.

En pacientes con EP *on* mayor afectación respecto a la severidad de la EP de acuerdo a la clasificación de los estadios H&Y y el puntaje UPDRS, se encuentran

perjudicados en la ejecución en el número de aciertos en tareas de amplitud atencional, golpeteo digital derecho y codificación tanto de memoria verbal como de asociación.

Mientras que en el tiempo de reacción, es decir, se tardan más en regulación y amplitud atencional, memoria de trabajo, codificación de la memoria visual, y codificación de la memoria verbal lo que provoca fallas en la evocación de la memoria verbal.

Lo anterior concuerda con lo reportado en la literatura debido a que se ha considerado que la gravedad de los síntomas de la EP es considerada como un factor de riesgo de decline cognitivo e incluso para desarrollar demencia en un futuro (Aarsland et al., 2001; Hughes et al., 2000), lo cual se relaciona con una disminución de dopamina y fallas en los ganglios basales del circuito fronto-estriatal (Wakamori et al., 2014) así como con la propagación de los cuerpos de Lewy desde áreas subcorticales en estadios tempranos hasta áreas corticales como la región mesocortical y prefrontal en estadios tardíos (Braak et al., 2003).

Además es similar a los resultados reportados por Wakamori et al., (2014) quienes evaluaron a 81 pacientes con EP y encontraron que a pacientes con EP en estadios iniciales muestran mejor rendimiento cognitivo en tareas de memoria de trabajo y habilidades visoespaciales. Al igual que otra investigación reportada por Hong et al., (2014), quienes evaluaron a 58 pacientes con EP, mediante el MMSE, observaron que a mayor puntaje UPDRS disminuye el rendimiento cognitivo en las tareas de: habilidades visoespaciales, memoria verbal y stroop.

Respecto a los resultados de los perfiles cognitivos de la BNC en el número de aciertos y el tiempo de reacción, se consideró al grupo control con el funcionamiento cognitivo dentro del rango normal.

Los pacientes con EP *off* presentan mayor número de aciertos en memoria visoespacial asociado a que no existen alteraciones en regiones occipito-parietales y temporales (Calatayud & Gómez et al., 2010); sin embargo presentan menor número de aciertos en la capacidad para mantener la atención relacionado con déficits en la red atencional anterior o ejecutiva (Posner y Rothbart et al., 2007).

Esta investigación difiere con lo reportado por Costa et al., (2003); Kraft et al., (2012); Mollion et al., (2003); quienes evaluaron la memoria visoespacial y encontraron un mayor rendimiento en esta tarea en pacientes con EP *on*.

Respecto al área de atención esta investigación difiere de lo reportado por Costa et al., (2004) quienes evaluaron a 20 pacientes con EP *on/off* y 20 controles y encontraron que los pacientes con EP *on* presentan mayor número de aciertos en tareas de atención.

Mientras que en el perfil cognitivo de pacientes con EP *on* presentan menor número de aciertos en tareas que involucran cambio atencional, flexibilidad cognitiva asociado a alteraciones en el circuito fronto-subcortical relacionado principalmente con CPDL (Tsukiura et al., 2001) y en tareas de codificación de memoria verbal relacionadas con alteraciones en el circuito cingular anterior

relacionado principalmente con corteza temporoparietal izquierda (Vaidya et al., 2002).

Respecto a lo anteriormente descrito es similar con lo reportado en la literatura por Mollion et al., (2003) quienes evaluaron a 9 pacientes con EP *on/off* y 9 controles, medicados con 250 mg de L-dopa, encontraron que los pacientes con EP *on* presentan menor número de aciertos en tareas de memoria verbal. Y difiere de lo reportado por Kraft et al., (2012), debido a que encontraron que el rendimiento cognitivo tanto en pacientes con EP *on/off* y controles es igual en tareas de memoria verbal. Respecto al área de atención también difiere con lo reportado por Cropley et al, quienes evaluaron el cambio de foco atencional mediante el WSCT y encontraron que los 3 grupos (EP *on/off* y controles) muestran resultados iguales en la ejecución del número de aciertos en esta tarea.

Por otra parte, en el perfil cognitivo respecto al tiempo de reacción de las subpruebas de la BNC, los pacientes con EP *off* se tardan más en tareas de memoria de trabajo asociadas principalmente a déficits en corteza prefrontal dorsolateral (Pérez et al., 2011) y en tareas de aprendizaje visual y memoria a corto plazo relacionadas con déficits en el circuito cingular anterior con conexiones a corteza parietal posterior (Baldo & Shimamura, 2002).

Lo anteriormente descrito difiere de lo reportado por Lewis et al., 2005 quienes evaluaron a 20 pacientes con EP *on/off* y 20 CS; donde encontraron resultados iguales en los 3 grupos en subpruebas de retención de memoria de trabajo.

Mientras que los pacientes con EP *on* se tardan más en tareas de: codificación de la memoria visual asociada a alteraciones del circuito fronto- orbital relacionado principalmente con corteza temporoparietal derecha (González y Muñoz, 2008); evocación de aprendizaje por asociación relacionadas con alteraciones en corteza temporal, hipocampo y sistema límbico (Baldo & Shimamura, 2002); memoria verbal relacionadas con déficits en lóbulo temporal izquierdo (Vaidya et al., 2002) y en tareas de memoria de trabajo asociadas principalmente a déficits en corteza prefrontal dorsolateral (Pérez et al., 2011).

Lo anteriormente descrito es distinto con lo reportado con un estudio realizado por Fern-Pollak et al., 2004 quienes evaluaron a 14 pacientes con EP *on/off* y encontraron que los pacientes con EP *on* se tardan menos en tareas de memoria visual. Al igual que difiere de lo reportado por Mollion et al., 2003 quienes evaluaron a 9 pacientes con EP *on/off* y CS, observaron que pacientes con EP *on* se tardan menos en memoria verbal en comparación con EP *off* y CS, como también por un estudio realizado por Lewis et al., 2005 donde encontraron resultados iguales en los 3 grupos en subpruebas de retención de memoria de trabajo.

Por otra parte, se puede relacionar principalmente con factores como edad y escolaridad, los cuales son factores que pueden influir en la evaluación neuropsicológica y se ha reportado con estudios como el realizado por Parrao et al., 2005 quienes evaluaron a 110 pacientes con EP y encontraron que a mayor edad disminuye el rendimiento cognitivo en los procesos de orientación y memoria, relacionado con la disminución de sustancia blanca principalmente en

hipocampo. Y al igual que lo reportado por Hernández & Cruz, 2013 quienes evaluaron a 30 pacientes con EP y encontraron que a mayor escolaridad mejor desempeño en tareas de memoria tanto codificación como evocación, asociadas con el concepto de “reserva cognitiva” que asocia los altos niveles educativos con un menor riesgo de padecer un proceso neurodegenerativo.

Conclusiones

En relación con lo anteriormente planteado sobre el efecto del tratamiento con L-dopa sobre el perfil de rendimiento cognitivo en pacientes con EP se puede concluir lo siguiente:

Existen diferencias en el rendimiento cognitivo de las subpruebas de la BNC tanto en aciertos como en tiempo de reacción entre el grupo CS, EP *on* y EP *off*. Estos hallazgos en los pacientes con EP se encuentran asociados a los niveles de dopamina y al periodo “*on*” del tratamiento con L-dopa principalmente, así como con la disminución de otros neurotransmisores como: noradrenalina y acetilcolina. Y también se relaciona con los circuitos de los ganglios basales, que involucran a los circuitos prefrontal dorsal, frontoorbital y cingular anterior.

Por otra parte el declive cognitivo se ha relacionado con el envejecimiento el cual se asocia con la disminución de la sustancia blanca así como con reducción de sustancia gris en hipocampo y parahipocampo.

Presentar mayor años de escolaridad podría ser un factor protector caracterizado por tener una reserva cognitiva donde se presentan mayores sinapsis corticales a diferencia de personas con baja escolaridad.

La depresión en la EP, se ha asociado a un déficit en el circuito límbico-tálamo-cortical, que incluyen alteraciones en la amígdala, núcleos del tálamo y corteza prefrontal, así como una disminución de serotonina principalmente.

Por último la severidad de la EP, es considerada como un factor de riesgo de decline cognitivo e incluso para desarrollar demencia en un futuro, lo cual se relaciona con una disminución de dopamina y fallas en los ganglios basales del circuito fronto-estriatal así como con la propagación de los cuerpos de Lewy desde áreas subcorticales en estadios tempranos hasta áreas corticales como la región mesocortical y prefrontal en estadios tardíos.

Limitaciones

El presente estudio presenta ciertas limitaciones como son: una muestra pequeña, por lo cual se sugiere aumentar el número de pacientes con EP idiopática, así como también aumentar la muestra del grupo control debido a que aporta información importante acerca del rendimiento cognitivo para tener una muestra más representativa y poder generalizar los datos encontrados con mayor certeza. Además de considerar factores como edad, escolaridad, estadio H&Y, dosis de L-dopa, síntomas de ansiedad y depresión entre otros.

Así como también la realización de comparaciones del rendimiento cognitivo con pacientes con EP que se encuentren medicados con otros fármacos que controlen los síntomas de la EP (por ejemplo: agonistas dopaminérgicos, inhibidores dopaminérgicos, anticolinérgicos) y comparaciones entre pacientes con EP en

estadios iniciales con pacientes en estadios avanzados para obtener un perfil del funcionamiento cognitivo considerando estas variables.

Implicaciones futuras

En futuras investigaciones se sugiere ampliar la muestra para que sea más representativa, realización de evaluaciones más extensas, evaluaciones de los síntomas de ansiedad y depresión en periodo *on* y *off* del tratamiento con L-dopa, así como también se sugiere implicar el estudio de la calidad de vida de los pacientes con EP para poder contribuir con el diseño de tratamientos más complementarios.

Y por último, sería interesante realizar estudios longitudinales para evaluar los cambios en el funcionamiento cognitivo de los pacientes con EP, después de varios años con tratamiento de L-dopa, observar si influye el fenómeno de tolerancia en la dosis de consumo de L-dopa conforme avanza la enfermedad el estadio H&Y en el que se encuentra el paciente.

Referencias

- Aarsland, D., Andersen, K., Larsen, J.P., Lolk, A., Nielsen, H., Kragh-Sorensen, P. (2001). Risk of dementia in Parkinson's disease: a community-based, prospective study. *Neurology* 56 (s.d.), 730-736.
- Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Kragh-Sørensen P. (2003). Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease. *Arch Neurol.* 60(3), 387–92.
- Abdul Q.R., Haris V, Mohammad R.A., Naeem Y.A., Abdul F., et al. (2014). Prevalence of nocturia in Parkinson's disease patients from various ethnicities. *Neurological Research.* 36(3), 234-238.
- Albin RL. (2006) Parkinson's disease: background, diagnosis, and initial management. *Clin Geriatr Med.* 22 (4), 735-51.
- Aloysius, N. G., Chander, R. J., Tan, L. C. S., & Kandiah, N. (2015). Influence of depression in mild Parkinson's disease on longitudinal motor and cognitive function. *Parkinsonism & Related Disorders*, 21(9), 1056–1060.
- Anstey, K. & Christensen, H. (2000). Education, activity, blood pressure and apolipoprotein E as predictors of cognitive change in old age: A review. *Gerontology*, 46, 163-177.
- Ardila A. & Ostrosky F. (1991). Diagnóstico del daño cerebral: Enfoque neuropsicológico. México: Trillas.
- Armstrong, R. a. (2011). Visual signs and symptoms of progressive supranuclear palsy. *Clinical and Experimental Optometry.* 94(2), 150–160.
- Arnulf I, Konofal E, Merino-Andreu M, et al. (2002) Parkinson's disease and sleepiness: an integral part of PD. *Neurology.* 58 (7),1019-1024.
- Baldo, J.V. y Shimamura, A.P. (2002). Frontal Lobes and Memory. The Handbook of Memory Disorders. Londres: John Wiley & Co.
- Bartels, A. L., & Leenders, K. L. (2009). Parkinson's disease: The syndrome, the pathogenesis and pathophysiology. *Cortex*, 45(8), 915–921.

- Braak H, Del Tredici K, Rub U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. (2003) Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 24 (n.d.),197—211.
- Beck A.T., Epstein N., Brown G., Steer R.A. (1988) An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol.*56 (6), 893-897.
- Beck, A.T., Steer, R.A., & Brown, G.K. (1996). Manual for the Beck Depression Inventory-II. San Antonio, TX: Psychological Corporation.
- Berardelli, A., Rothwell, J. C., Thompson, P. D., & Hallett, M. (2001). Pathophysiology of bradykinesia in Parkinson ' s disease,*Brain*, 124 (n.d.), 2131–2146.
- Brodsky MA, Goldbold J, Roth T, Olanow CW. (2003). Sleepiness in Parkinson's disease: a controlled study. *Mov Disord* .18 (6), 668-72.
- Camargo D., E. A., Ardila M., M., Ramírez R. A. et al., (2012). Alteraciones neuropsicológicas de un paciente con Enfermedad de Parkinson y antecedentes de consumo de sustancias psicoactivas. *Psychol.* 6(2).59–72.
- Campos-Sousa, R. N., Quagliato, E., Borges, B., Mendes, R., Jr, D. C., Ribeiro, S. C. Carvalho, M. (2003). Urinary Symptoms in Parkinson's Disease : Prevalence and associated factors. *Arquivos de Neuro-Psiquiatri.*, 61(2), 359–363.
- Castrioto A, Lozano AM, Poon YY, Lang AE, Fallis M, Moro E. (2011). Ten-year outcome of subthalamic stimulation in Parkinson disease: a blinded evaluation. *Arch Neurol.* 68 (12), 1550 1556.
- Chaudhuri, K. R., Healy, D. G., & Schapira, A. H. V. (2006). Non-motor symptoms of Parkinson ' s disease : diagnosis and management, 5 (3),235-245.
- Chiara, P., Roberta, Z., Elena, S., Brigida, M., Ilaria, B., & Claudio, P. (2013). Cognitive function in Parkinson ' s disease : The influence of gender. *Biochemical Pharmacology*, 3(2), 131–135.
- Clarke C. (2004) Neuroprotection and pharmacotherapy for motor symptoms in Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 3(8), 3466-3374.

- Comella CL. (2007) Sleep disorders in Parkinson's disease: An over-view. *Mov Disord.* 22(17), 367—373.
- Cools & D'Esposito (2011). Inverted-U shaped dopamine actions on human working memory and cognitive control. *Biol Psychiatry* 69(12), 113-125.
- Cools, R. (2006). Dopaminergic modulation of cognitive function-implications for L-DOPA treatment in Parkinson's disease. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 30(1), 1–23.
- Costa, A., Peppe, A., Dell'Agnello, G., Carlesimo, G. A., Murri, L., Bonuccelli, U., & Caltagirone, C. (2003). Dopaminergic modulation of visual-spatial working memory in Parkinson's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 15(2), 55–66.
- Cutler NR, Shrotriya RC, Sramek JJ, Veroff AE, Seifert RD, Reich LA, et al.(1993).The use of the Computerized Neuropsychological Test Battery (CNTB) in an efficacy and safety trial of BMY21,502 in Alzheimer's disease. *Annals of the NY Academy of Sciences*. 695 (n.d.) 89-100.
- De Lau, L. & Breteler, M. (2006). Epidemiology of Parkinson' s disease, *Lancet Neurology*. 5 (n.d.), 525–535.
- De Silva H., Khan N.L, Wood N.W. (2000). The genetics of Parkinson's disease. *Curr Opin in Genetics & Develepment*. 10 (3), 292-298.
- Díaz C.E., Ardila M.M., Ramírez A.R., Halliday K. Novoa G., C.P. (2012). Alteraciones neuropsicológicas de un paciente con enfermedad de parkinson y antecedentes de consumo de sustancias psicoactivas.*Psychologia. Avances de la disciplina*. 6 (2), 59-72.
- Dwolatzky T, Whitehead V, Doniger GM, Simon ES, Schweiger A, Jaffe D, et al. (2004).Validity of the Mindstreams computerized cognitive battery for mild cognitive impairment. *J Mol Neurosci*. 35(2), 33-44.
- Elwood RW. (2001). MicroCog: assessment of cognitive functioning. *Neuropsychol*. 11(2):89-100.

- Fantini, M. L., Ferini-Strambi, L., & Montplaisir, J. (2005). Idiopathic REM sleep behavior disorder: toward a better nosologic definition. *Neurology*, *64*(5), 780–786.
- Fahn, S., Elton, R., & Members of the UPDRS Development Committee. (1987). Unified Parkinson's Disease Rating Scale. *Recent Developments in Parkinson's Disease*. 2, (n.d.), 153–304.
- Farmer, M. E., Kittner, S. J., Rae, D. S., Bartco, J. J., Regier, D. A. (1995). Education and change in cognitive function: The epidemiologic catchment area study. *Annals of Epidemiology*, *5*, 1-7.
- Fernández, J. M., Hassan, O. M., & Palazón, B. (2013). Enfermedad de Parkinson y parkinsonismo: clínica y tratamiento. *Tratado de enfermería neurológica: La persona, la enfermedad y los cuidados* Elsevier (n.d.), 117-123.
- Forjaz & Martinez. (2006). Metric attributes of the unified Parkinson's disease rating scale 3.0 battery: Part II, construct and content validity. *Movement Disorders*. *21*(11). 1892-1898.
- Foster, P. S., Yung, R. C., Drago, V., Crucian, G. P., & Heilman, K. M. (2013). Working memory in Parkinson's disease: the effects of depression and side of onset of motor symptoms. *Neuropsychology*, *27*(3), 303–313.
- Gage, H., Kaye, J., Kimber, a, Storey, L., Egan, M., Qiao, Y., & Trend, P. (2011). Correlates of constipation in people with Parkinson's. *Parkinsonism & Related Disorders*, *17*(2), 106–11.
- Gjerstad MD, Wentzel-Larsen T, Aarsland D, Larsen JP. (2007) Insomnia in Parkinson's disease: frequency and progression over time. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. *78*(5), 476-9.
- Goetz, C. G., Fahn, S., Martinez-Martin, P., Poewe, W., Sampaio, C., Stebbins, G. T., ... LaPelle, N. (2007). Movement disorder society-sponsored revision of the unified Parkinson's disease rating scale (MDS-UPDRS): Process, format, and clinimetric testing plan. *Movement Disorders*, *22*(1), 41–47.
- Goodman & Gilman. (2015). Manual de farmacología y terapéutica. México: McGraw-Hill Interamericana

- Guadarrama, L., Escobar, A., & Zhang, L. (2006). Bases neuroquímicas y neuroanatómicas de la depresión. *Revista de La Facultad de Medicina UNAM*, 49(2),1-7.
- Gualtieri CT, Johnson LG. (2006) Reliability and validity of a computerized neurocognitive test battery,CNS Vital Signs. *Arch Clin Neuropsychology*. 21(7). 623-643.
- Haehner, a., Boesveldt, S., Berendse, H. W., Mackay-Sim, a., Fleischmann, J., Silburn, P Hummel, T. (2009). Prevalence of smell loss in Parkinson's disease - A multicenter study. *Parkinsonism and Related Disorders*, 15(7), 490–494.
- Haines, D. (2002). Principios de Neurociencia. España: Elseiver.
- Hernández, L., & Cruz, J. (2013). Análisis del desempeño cognitivo de los enfermos con Parkinson: Importancia del nivel educativo. *Revista de La Asociación Española de Neuropsiquiatría*, 33(118), 245–255.
- Hoehn MM, Yahr MD. (1967) Parkinsonism: onset, progression, and mortality. *Neurology*. 17(s.d), 427–42.
- Hong, J. Y., Sunwoo, M. K., Chung, S. J., Ham, J. H., Lee, J. E., Sohn, Y. H., & Lee, P. H. (2014). Subjective cognitive decline predicts future deterioration in cognitively normal patients with Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging*, 35(7), 1739–1743.
- Horn, J.L y Donalson, G. (1977). Faith is enough. A response to the Baltes-Share Clain that intelligence does not wane. *Amer. Psychol*. 32 (5):369-373.
- Hughes, T.A., Ross, H.F., Musa, S., Bhattacharjee, S., Nathan, R.N., Mindham, R.H., Spokes, E.G.. (2000). A 10-year study of the incidence of and factors predicting dementia in Parkinson's disease. *Neurology*. 54(s.d.),1596-1602.
- Hughes, A. J., Daniel, S. E., Ben-Shlomo, Y., & Lees, A. J. (2002). The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service. *Brain : A Journal of Neurology*, 125(n.d.), 861–870.
- Jankovic, J. (2008). Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 79(4), 368–376.

- Jitkriksadakul, O., Jagota, P., & Bhidayasiri, R. (2015). Postural instability, the absence of sexual intercourse in the past month, and loss of libido are predictors of sexual dysfunction in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 21(1), 61–67.
- Jiménez-Jiménez, F. J., Alonso-Navarro, H., Luquin Piudo, M. R., & Hernández, J. a. B. (2015). Trastornos del movimiento I: otros síndromes parkinsonianos. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. 11(74), 4415–4426.
- Hauw J.J, Daniel S.E, Dickson D, Horoupian D.S, Jellinger K, Lantos PL, McKee A, Tabaton M, Litvan I. (1994). Preliminary NINDS neuropathologic criteria for Steele-Richardson-Olszewski syndrome (progressive supranuclear palsy). *Neurology*. 44 (11). 2015-2019.
- Kabat MH, Kane RL, Jefferson AL, DiPino RK. (2001). Construct validity of selected automated neuropsychological assessment metrics ANAM) battery measures. *Clin Neuropsychol*. 15(4), 498-507.
- Kehagia A.A., Barker R.A., Robbins T.W. (2010) Neuropsychological and clinical heterogeneity of cognitive impairment and dementia in patients with Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, 9 (12), 1200-1213.
- Kandel E.R., Schwartz J.H., Steven T.M., Siegelbaum A.J. (2013). Principles of neural science. New York: McGraw-Hill.
- Kulisevsky, J., Luquin, M. R., Arbelo, J. M., Burguera, J. a., Carrillo, F., Castro A., Yañez, R. (2013). Advanced Parkinson's disease: Clinical characteristics and treatment (part 1) *Neurología*, 28(8), 503–521.
- Lang AE, Lozano AM, Montgomery E, Daff J, Tasker R, Hutchinson W. (1997). Posteroventral medial pallidotomy in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 337 (n.d), 1036-1042.
- Lapiente, F. R., & Navarro, J. S. (1998). Cambios neuropsicológicos asociados al envejecimiento normal. *Anales de Psicología*, 14(001), 27–43.
- Larsen JP. (2001) Sleep disorders in patients with Parkinson's disease. *CNS drugs*. 15(14), 267-275.

- León F. I. & Cuevas G. C.F. (2008) Enfermedad de Parkinson : perspectivas actuales y futuras. México, D.F.: Planeación y Desarrollo.
- Levy, G. (2007). The relationship of Parkinson disease with aging. *Archives of Neurology*, 64(9), 1242–1246.
- Limousin P, Krack P, Pollack P, Benazzouz A, Ardonin c, Hoffmann D, Benabid AL. (1988) Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *The New England Journal of Medicine* 339 (16), 1105- 1111.
- McGee. (1979). Human spatial abilities: psychometric studies and environmental, generatic, hormonal and neurological influences. *Psychological bulletin*, 86 (n.d.), 889-918.
- McGlone, J. (1980). Sex differences in human brain asymmetry: a critical survey. *Behav. Brain Sci.* 3 (n.d.),215-27.
- Marañón, D., Amayra, I., Uterga, J. M., & Gómez-Esteban, J. C. (2011). Neuropsychological impairment in Parkinson's disease without dementia. *Psicothema*. 23 (4). 732-737.
- Marinus J, Visser M, van Hilten JJ, Lammers GJ, Stiggelbout A.M. (2003).Assessment of sleep and sleepiness in Parkinson disease. *Sleep in Neurologic Disease*. 26 (8), 1049-1054.
- Martínez-Martín, P., Benito-León, J., Burguera, J. a., Castro, A., Linazasoro, G., Martínez-Castrillo, J. C., ... Frades, B. (2005). The SCOPA-Motor Scale for assessment of Parkinson's disease is a consistent and valid measure. *Journal of Clinical Epidemiology*, 58(7), 674–679.
- Mahieux, D. Michelet, M.-J. Manificier, F. Boller, J. Fermanian and A. Guillard. (1995). Mini-Mental Parkinson: first validation study of a new bedside test constructed for Parkinson's disease. *Behavioural Neurology*. 8 (s.d.) 15- 22.

- Mauriño Donato, J., & Alvarez-Sabin, J. (2004). Lesiones de la sustancia blanca cerebral : significado clínico y mecanismos fisiopatológicos. *Hipertensión*, 21(1), 38–42.
- Matute, E., Leal, L., Zarabozo, D., Robles, A., & Cedillo, C. (2000). Does literacy have an effect on stick constructions tasks? *Journal of the International Neuropsychological Society*, 6, 668–672.
- Meral H, Aydemir T, Ozer F, Ozturk O, Ozben S, Erol C,et al. (2007). Relationship between visual hallucinations and REM sleepbehavior disorder in patients with Parkinson’s disease. *ClinNeurol Neurosurg*. 109 (10), 862-867.
- Micheli E., F. (2012). *Movimientos anormales : clínica y terapéutica* Buenos Aires; México: Médica Panamericana.
- Muller, H. Reichmann, A. Livermore, T. Hummel (2002). Olfactory function in idiopathic Parkinson's disease (IPD): results from cross-sectional studies in IPD patients and long-term follow-up of de-novo IPD patients. *J Neural Transm*. 109(n.d.) 805-8011.
- Muñoz, J. (1992) *Teoría clásica de los test*. Madrid: Pirámide.
- Muñoz. E., Blázquez, A., Galpasoro, I & González R. (2009). *Estimulación Cognitiva y rehabilitación neuropsicológica*. 1era Ed. Barcelona, España. Editorial UOC.
- Muñoz,C. & Tirapu, J.M. (2001). *Rehabilitación Neuropsicológica*. Madrid: Síntesis.
- Nolden, L. F., Tartavouille, T., & Porche, D. J. (2014). Parkinson’s Disease: Assessment, Diagnosis, and Management. *The Journal for Nurse Practitioners*, 10(7), 500–506.
- Obeso, J., Rodríguez-Oroz, M., Rodríguez, M., Lanciego, J., Artieda, J., Gonzalo, N., & Olanow, C. (2000). Pathophysiology of the basal ganglia in Parkinson’s disease. *Trends in Neurosciences*, 3(8), 466-474.
- Obeso, J. a., Rodríguez-Oroz, M. C., Stamelou, M., Bhatia, K. P., & Burn, D. J. (2014). The expanding universe of disorders of the basal ganglia. *The Lancet*, 384(9942), 523–531.

- Olanow CW, Perl DP, DeMartino GN, McNaught KS. (2004). Lewy-body formation is an aggregates-related process: a hypothesis. *Lancet Neurol.* 3(8), 496-503.
- OMS. (2006). Trastornos neurológicos: desafíos para la salud pública. *Salud Mental*, 29–45.
- Ostrosky F., Lozano G. A., Gómez P.M.E. (2010). Cultura, escolaridad y edad en la valoración neuropsicológica. *Revista Mexicana de Psicología.* 27(2), 258-291.
- Ostrosky, F., Ardila, A. (2012) Guía para el Diagnóstico Neuropsicológico. Consultado el 27 de noviembre del 2015. Recuperado en: http://www.coedu.usf.edu/zalaquett/hab/Ardila%20_Ostrosk_Guia_para_el_Diagnostico_Neuropsicologico.pdf
- Pagonabarraga, J., Kulisevsky, J., Llebaria, G., García-Sánchez, C., Pascual-Sedano, B., Martínez-Corral, M., & Gironell, A. (2010). PDD-short screen: A brief cognitive test for screening dementia in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 25(4), 440–446.
- Palau, F. G., Buonanotte, F., & Caceres, M. M. (2015). Del deterioro cognitivo leve al trastorno neurocognitivo menor: Avances en torno al constructo. *Neurologica Argentina*, 7(1), 51–58.
- Park, C. (1992). Computerized assessment in neuropsychiatry using CANTAB : discussion paper, 85(n.d.), 399–402.
- Petersen RC, Roberts RO, Knopman DS, Boeve BF, Geda YE, Ivnik RJ, et al. (2009). Mild cognitive impairment: ten years later. *Arch Neurol* 66 (s.d.), 1447-55.
- Pfeiffer, R. F. (2011). Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders.* 17(1), 10–15.
- Piccini, P., Pavese, N., Brooks, D.J., 2003. Endogenous dopamine release after pharmacological challenges in Parkinson's disease. *Ann. Neurol.* 53 (5), 647-653.

- Ramaker C, Marinus J, Stiggelbout AM, Van Hilten BJ. (2002). Systematic evaluation of rating scales for impairment and disability in parkinson's disease. *Movement Disorders*. 17(5). 867-876.
- Remy P, Doder M, Lees A, et al. (2005). Depression in Parkinson's disease. Loss of dopamine and noradrenaline innervations in the limbic system. *Brain* 128 (n.d.),1314–22.
- Rivera, G., Méndez, G., & Molero, A. (2012). Análisis de factores relacionados con el deterioro cognitivo en una muestra de población geriátrica. *Revista de Neuropsicología, Neuropsiquiatría Y Neurociencias*, 12(2), 43–60.
- Rojo Sebastián, A., & Corbella, C. (2009). Utilidad de los estudios genéticos y de neuroimagen en el diagnóstico diferencial de la enfermedad de Parkinson. *Revista de Neurología*, 48(9), 482–488.
- Rosselli, M & Ardila, A. (2003). The impact of culture and education on non-verbal neuropsychological measurements: A critical review. *Brain & Cognition*, 52 (n.d.). 326-333.
- Rutten, S., Beuckens, J., Boonstra, N., & Jenner, J. a. (2007). Positieve en nuttige auditieve vocale hallucinaties. *Tijdschrift Voor Psychiatrie*, 49(11), 803–812.
- Salthouse, T.A. (1976) Speed and age: multiple rates of age decline. *Exp. Aging. Res.* 2: 349-359.
- Saunders-Pullman R. (2003) Estrogens and Parkinson disease: europrotective, symptomatic, neither, or both? *Endocrine*. 21 (1), 81-87.
- Savica, R., Grossardt, B. R., Bower, J. H., Ahlskog, J. E., & Rocca, W. A. (2013). Risk factors for Parkinson's disease may differ in men and women: an exploratory study. *Hormones and Behavior*. 63(2), 308–314.
- Schenck CH, Mahowald MW. (2002) REM sleep behavior disorder: clinical, developmental, and neuroscience perspectives 16 years after its formal identification in SLEEP. *Sleep*. 25(2), 120-138.
- Secretaria de Salud, (2010). Diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad de Parkinson inicial y avanzada en el tercer nivel de atención, México: Consultado el 3 de agosto del 2015. http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/305_SSA_10_PARKINSON_3ER_NVL/EyR_Parkinson.pdf

- Siderowf A. (2001). Parkinson's disease: Clinical features, epidemiology and genetics. *Neurologic Clinics*, 19 (3), 565-578.
- Starkstein SE, Ingram L, Garau ML, Mizrahi R.(2005). On the overlap between apathy and depression in dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 76 (n.d.), 1070-1074.
- Stephenson, R., Houghton, D., Sundararajan, S., Doty, R. L., Stern, M., Xie, S. X., & Siderowf, A. (2010). Odor identification deficits are associated with increased risk of neuropsychiatric complications in patients with Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 25(13), 2099–2104.
- Szewczyk-Krolikowski, K., Menke R.A. , Rolinski M., Duff E., Salimi-Khorshidi G., Filippini N., Zamboni G. M.T., Mackay C.E. (2014) Functional connectivity in the basal ganglia network differentiates PD patients from controls. *Neurology*, 83 (s.d.),208–214.
- Tirapu-Ustárroz, J., Luna-Lario, P., Hernández-Goñi, P., & García-Suescun, I. (2011). Relación entre la sustancia blanca y las funciones cognitivas. *Revista de Neurología*, 52(12), 725–742.
- Tolosa, E., Compta, Y., & Gaig, C. (2007). The premotor phase of Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*, 13(Suppl. sept.), 2–7.
- Vázquez-Sánchez, F., Rodríguez-martínez, E., & Arés-luque, A. (2010). Trastornos urinarios, disfunción sexual e hipersexualidad en la enfermedad de Parkinson. *Rev Neurol*. 50 (2), 27–31.
- Vaidya CJ, Zhao M, Desmond JE, Gabrieli JD. (2002).Evidence for cortical encoding specificity in episodic memory: memory-induced re-activation of picture processing areas. *Neuropsychologia*, 40 (s.d.), 2136-43.
- Velseboer, D. C., de Haan, R. J., Wieling, W., Goldstein, D. S., & de Bie, R. M. A. (2011). Prevalence of orthostatic hypotension in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism & Related Disorders*. 17 (10), 724–9.
- Vivancos Matellano, F., & Arpa Gutiérrez, F. J. (2004). Tratamiento de la enfermedad de Parkinson. *Información Terapéutica Del Sistema Nacional de Salud*, 28(3), 57–69.

- Walter U, Dressler D, Probst T, et al. (2007) Transcranial brain sonography findings in discriminating between parkinsonism and idiopathic Parkinson disease. *Arch Neurol.* 64(11) ,1635-40.
- Walter U., Niehaus MD, L., Probst MD, T., Benecke MD, R., Meyer MD, B. U, MD & Dressler, MD. (2003). Brain parenchyma sonography discriminates Parkinson's disease and atypical parkinsonian síndromes. *Neurology.* 60(1), 74-77.
- Wakamori, T., Agari, T., Yasuhara, T., Kameda, M., Kondo, A., Shinko, A. Date, I. (2014). Cognitive functions in Parkinson's disease: relation to disease severity and hallucination. *Parkinsonism & Related Disorders*, 20(4), 415–420.
- Wang, Y., Tang, B., Yan, X., Chen, Z., Xu, Q., Liu, Z. Guo, J. (2015). A neurophysiological profile in Parkinson's disease with mild cognitive impairment and dementia in China. *Journal of Clinical Neuroscience*, 22 (6), 981–985.
- Weintraub D, Hoops S, Shea JA, Lyons KE, Pahwa R, Driver-Dunckley ED, et al. (2009) Validation of the questionnaire for impulsive-compulsive disorders in Parkinson's disease. *MovDisord.* 24 (10),1461-1467.
- Yang Q, She H, Gearing M, Colla E, Lee M, Shacka JJ, Mao Z. (2009). Regulation of neuronal survival factor MEF2D by chaperone-mediated autophagy. *Science Mag.* 323 (s.d.), 124–127.
- Yamanishi, T., Tachibana, H., Oguru, M., Matsui, K., Toda, K., Okuda, B., & Oka, N. (2013). Anxiety and Depression in Patients with Parkinson's Disease. *Internal Medicine*, 52(5), 539–545.
- Yarnall, A., Archibald, N., & Burn, D. (2012). Parkinson's disease. *Medicine*, 40(10), 529–535.