



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN PSICOLOGÍA
NEUROCIENCIAS DE LA CONDUCTA**

**“EFECTOS NEUROPSICOLÓGICOS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD
DE PARKINSON, SOMETIDOS A LESIÓN DEL GPI”.**

**TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
DOCTOR EN PSICOLOGIA**

PRESENTA:

MTRA: MARÍA GUADALUPE GONZÁLEZ OSORNIO

Tutora Principal:

Dra. Feggy Ostrosky Shejet

Programa de Maestría y Doctorado
Facultad de Psicología, UNAM

Comité Tutor:

Dra. Matilde Valencia Flores

Programa de Maestría y Doctorado
Facultad de Psicología, UNAM

Dr. Fiacro Jiménez Ponce

Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE)

Dr. Ignacio Madrazo Navarro

Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS)

Dra. Verónica Medina Buñuelos

Universidad Autónoma Metropolitana
Iztapalapa (UAM-I)

CIUDAD UNIVERSITARIA, OCTUBRE, 2016.



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.

I. INDICE

I.	ÍNDICE	2
II.	RESUMEN	3
III.	INTRODUCCIÓN	5
IV.	MARCO TEÓRICO	
	i. ENFERMEDAD DE PARKINSON	6
	ii. CARACTERÍSTICAS NEUROPSICOLÓGICAS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE PARKINSON	23
	iii. EFECTOS NEUROPSICOLÓGICOS DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO	32
V.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	41
VI.	MÉTODO	43
VII.	RESULTADOS	53
VIII.	DISCUSIÓN	111
IX.	CONCLUSIONES	119
X.	LIMITACIONES	121
XI.	IMPLICACIONES FUTURAS	121
XII.	REFERENCIAS	122

II. RESUMEN

La lesión del GPi (UPVP) ha resultado un efectivo tratamiento de los síntomas motores en pacientes en etapas avanzadas de la Enfermedad de Parkinson (EP), sin embargo los efectos cognitivos no han sido claramente definidos. **OBJETIVO:** El objetivo de este estudio fue evaluar el efecto motor y neuropsicológico de la UPVP. **MÉTODO:** Se incluyeron a 32 sujetos con EP avanzada, 16 se sometieron a UPVP y 16 sujetos candidatos a UPVP que no decidieron someterse al procedimiento se asignaron al grupo control, se evaluó el efecto motor y cognitivo mediante la escala UPDRS III y con las pruebas: Mini-Mental Parkinson (MMP), NEUROPSI, WCST, Stroop, Torre de Londres, Inventario de Depresión de Beck (BDI) y el Inventario de Ansiedad Beck (BAI). Se realizó el análisis estadístico con una prueba de suma de rangos de Wilcoxon, mediante la que se compararon los valores preoperatorios y los cambios a los 12 meses para el grupo control y el grupo que fue sometido a lesión del globo palido; para evaluar los cambios entre el desempeño basal y los seguimientos a 12 y 18 meses asociados al tratamiento farmacológico y a la lesión del GPi, se realizó el análisis estadístico de Friedman y se realizó un análisis poshoc de Wilcoxon por pares de medición (Basal vs 12 meses; basal vs 12 meses; 12 meses vs 18 meses) entre los grupos. **RESULTADOS:** Se encontró que los pacientes sometidos a UPVP mostraron un decremento en el puntaje UPDRS ON tanto a los 12 y 18 meses, así como en las tareas de cancelación visual, sin que esto cayera dentro de los rangos de alteración, y se reconoció un incremento en el recobró de 20 minutos en la tarea de memoria verbal a los 12 meses de seguimiento de UPVP. Mientras que el grupo control mostró un incremento en el puntaje UPDRS ON a los 12 y 18 meses de evolución y mayor incidencia en cuadros de demencia.

CONCLUSIONES: La UPVP disminuye los síntomas motores de los pacientes con EP, y resulta una estrategia con pocas-nulas secuelas cognitivas y por tanto una técnica vigente para el tratamiento de pacientes con EP en etapas avanzadas.

Palabras clave: Enfermedad de Parkinson, Palidotomía, globo pálido, neuropsicología.

III. INTRODUCCIÓN

La UPVP ha resultado un efectivo tratamiento de los síntomas motores en pacientes en etapas avanzadas de la EP, sin embargo los efectos cognitivos no han sido claramente definidos.

En la evaluación de la eficacia del tratamiento, los efectos cognitivos son tan relevantes, como los efectos motores, pues dentro de los motores, los cognitivos son incluso más incapacitantes que los motores.

La palidotomía es una de las técnicas utilizadas con mayor frecuencia en países en vías de desarrollo, lo que explica la importancia de clarificar las implicaciones cognitivas de este procedimiento.

Por lo que esta tesis tuvo como objetivo reconocer los efectos motores y neuropsicológicos en los pacientes con EP sometidos a UPVP.

En el primer capítulo se hace una breve revisión respecto de la EP, epidemiología, etiopatogenia, fisiopatología, criterios diagnósticos, síntomas motores, tratamiento y evolución.

En el segundo capítulo se describen las características neuropsicológicas en pacientes con EP, y en el tercer capítulo se muestran los hallazgos neuropsicológicos en pacientes con EP sometidos a UPVP.

En el capítulo IV se aborda el método de esta investigación mientras que 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.

IV. MARCO TEÓRICO

Capítulo I. Enfermedad de Parkinson.

I. Epidemiología

La Enfermedad de Parkinson (EP) es el trastorno neurodegenerativo del movimiento con mayor prevalencia en el mundo. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2004), existen cerca de 40 millones de personas afectadas por este trastorno. La EP afecta del 1.5 al 3.0 % de la población mayor de 65 años de edad (Nussbaum, 2003) y tiene una relación 2:1 hombres contra mujeres, siendo mayor la prevalencia en hombres (Van Den Eeden, 2003).

Afecta a todos los grupos étnicos, aunque su incidencia es menor en personas de raza negra de Asia y África en comparación con la raza blanca (Burn, 2006).

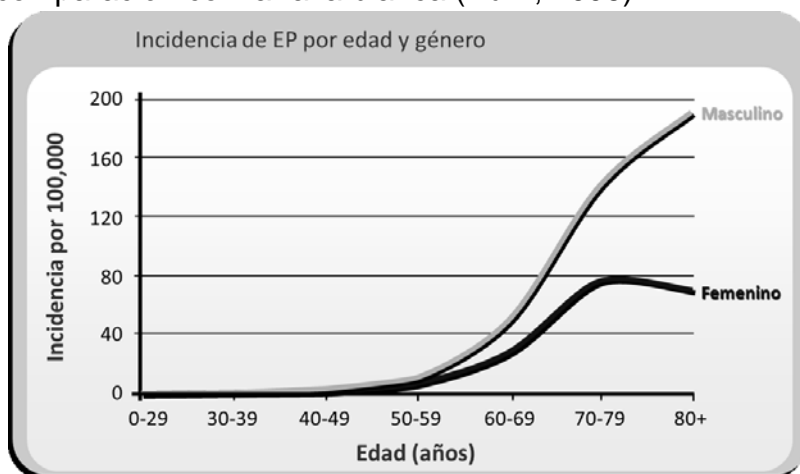


Figura 1. En la figura se representa la tasa de prevalencia e incidencia de la EP. Tomado y adaptado de (Nussbaum & Ellis, 2003).

En México, representa la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente, se estima que medio millón de mexicanos con más de 60 años de edad, viven con este padecimiento y se calcula que para el año 2030 esta cifra será duplicada, por lo que se considera un problema de salud pública (Academia Mexicana de Neurología, 2012; Secretaría de Salud, 2010).

II. Etiopatogenia de la EP

Los antecedentes familiares de EP son un factor que contribuye al riesgo de padecer esta enfermedad, sin embargo los estudios no han demostrado una etiología genética (Allam, Del Castillo, Navajas; 2005). En gemelos monocigotos se ha demostrado una concordancia del 75% mientras que para gemelos dicigotos de solo el 22% (Ueno, Maruki, Nakamura, 2001). En la última década de la investigación genética molecular de la EP familiar, se han vinculado 13 regiones del genoma con la enfermedad y se han identificado mutaciones patógenas de 7 genes: SNCA, PRKN, UCH-LI, MAPT, DJ-1, PINK1 y LRRK2.

Aunque se han planteado factores genéticos contribuyen a la incidencia de la EP, también se ha demostrado la contribución de los factores ambientales a la etiología de la EP. Dentro de los factores ambientales más reportados que pueden producir síntomas parkinsonianos se encuentran el uso de pesticidas, herbicidas, la práctica de la agricultura y el consumo de agua de pozo (Schapira, 2006).

III. Fisiopatología de la EP

La EP, se caracteriza por la degeneración neuronal dopaminérgica de la sustancia negra lo que ha sido corroborado mediante estudios de tomografía por emisión de positrones por ejemplo Lang & Obeso (2004) usando marcadores de dopamina radioactiva (18 Fluorodopa) mostraron diferencias significativas entre un el grupo de controles y los pacientes con EP en diferentes grados de severidad (figura 2).

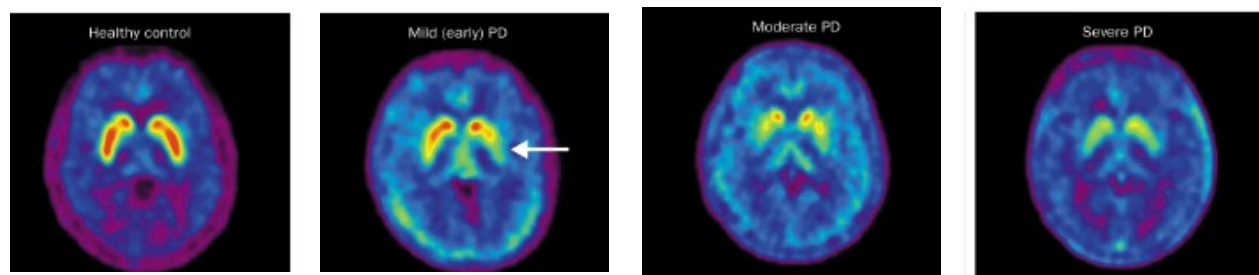


Figura 2. Las imágenes en la parte superior demuestran la comparación con una tomografía por emisión de positrones (PET) mediante el uso de un marcador de dopamina radiactiva (^{18}F -dopa), la pérdida de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra en pacientes con EP en comparación con un control sano.

Aunque la degeneración neuronal dopaminérgica en la sustancia negra es uno de los cambios patofisiológicos más reportados en el curso de la EP, otros sistemas de neurotransmisión también son afectados, como otras monoaminas, es decir, la serotonina y la noradrenalina así como los sistemas colinérgicos (Barone, 2010).

El globo pálido y la sustancia negra reciben proyecciones serotoninérgicas desde los núcleos del rafe. Los receptores de serotonina en el cerebro modulan la función de las vías dopaminérgicas, facilitando la liberación e inhibición de dopamina. La disminución de las concentraciones de serotonina en los núcleos de los ganglios basales en la EP se han relacionado con alteraciones en el estado de ánimo, como la depresión, y los cambios en los patrones de sueño (Barone, 2010; Lang & Lozano, 1999).

El déficit noradrenérgico comienza en el núcleo ceruleus y se extiende hasta el puente, cerebelo y sus proyecciones hacia el mesencéfalo, amígdala, tálamo, y corteza límbica. En comparación con sujetos normales los pacientes con EP han demostrado déficits noradrenergicos. La pérdida de la noradrenalina, se ha relacionado con progresión de la enfermedad, ya sea mediante el aumento de la susceptibilidad de dopaminérgica las neuronas a la degeneración o mediante la inhibición de la reparación de neuronas que ya están

dañadas. Además, se se ha informado de que la pérdida de la innervación noradrenérgica facilita la aparición de discinesias durante el tratamiento farmacológico.

Los sistemas noradrenérgicos, serotoninérgicos y los mecanismos dopaminérgicos, parecen jugar un papel importante en la etiología de la depresión en la EP.

Un estudio reciente mostró mediante el uso de tomografía por emisión de positrones que la unión de [11C] RTI-32 en las regiones del cerebro que reciben innervación noradrenérgica fue significativamente menor ($P < 0,01$) en los pacientes deprimidos con EP en comparación con los pacientes no deprimidos con esa misma enfermedad.

Además de dichas deficiencias, mediante estudios histopatológicos se ha reconocido la presencia de cuerpos de Lewy en pacientes con EP y su mecanismo de formación es de relevancia en la patogénesis de la EP de tipo idiopática. Los cuerpos de Lewy son depósitos de α -synucleína en el citoplasma de las neuronas (figura 3), en pacientes con EP se han encontrado cuerpos de Lewy en hasta el 76 % de los casos analizados (Colcher, Simuni, 1999) (Lang & Lozano; 1998; Nussbaum & Ellis, 2003; Gelb, Oliver, Gilman; 1999; figura 3).

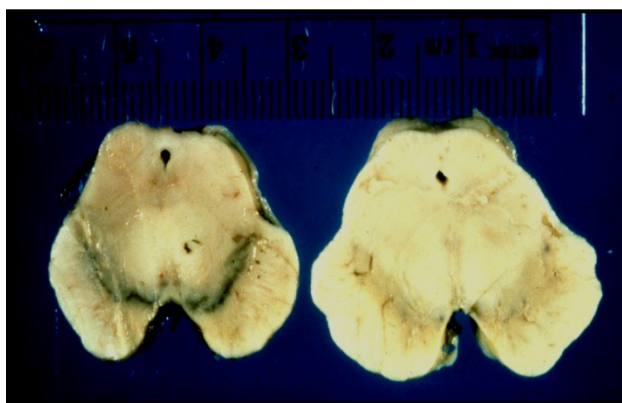


Figura 3. Se muestran los hallazgos histopatológicos que muestran la pérdida de neuronas dopaminérgicas en un paciente con EP (lado derecho) en comparación con un sujeto normal (lado izquierdo).

La inclusión cerebral de los cuerpos de Lewy se ha asociado a la evolución de la EP (Ver apartado evolución de la EP; Braak, Del Tredici, Bratzke, Hamm-Clement, Sandmann-Keil, 2002).

IV. Diagnóstico de la EP

El diagnóstico es clínico y debe ser realizado por un Neurólogo o un especialista en trastornos del movimiento, apoyado en la valoración de los síntomas motores característicos (tabla 1) y descartando posibles causas a partir de las cuales pueda confundirse con otros cuadros patológicos (Hughes, Daniel, Ben, Lees, 2002).

Tabla 1. Criterios para el diagnóstico de la EP por Banco de Cerebros de la Sociedad de Enfermedad de Parkinson del Reino Unido (UKPDBBS)		
Síntomas motores	Criterios de Exclusión	Criterios que apoyan el diagnóstico
Bradicinesia y al menos uno de los siguientes: Rigidez Temblor en reposo (4-6Hz) Inestabilidad postural (no causada por disfunción visual primaria)	Eventos Cerebrovascular (ECV) Traumatismo Cráneo Encefálico (TCE) Encefalitis Crisis oclógiras Tumor cerebral Hidrocefalia Tratamiento neuroléptico en el inicio de síntomas Remisión sostenida Signos cerebelosos Afectación autonómica precoz y severa Demencia severa en aparición temprana Signo de Babinski Respuesta negativa a L-Dopa (no debida a mala absorción)	Comienzo unilateral Presencia de temblor en reposo Trastorno progresivo Asimetría persistente Respuesta a L-Dopa (70-100%) Corea por L-Dopa Respuesta a L-Dopa por más de 5 años Evolución clínica de 10 años o más.

Tabla 1. Se muestra los criterios de diagnóstico de la EP realizada por Banco de Cerebros de la Sociedad de Enfermedad de Parkinson del Reino Unido.

Síntomas Motores

Bradicinesia

El signo clínico más característico de la EP es la bradicinesia y hace referencia a la lentitud del movimiento (Berardelli et al., 2001). La evaluación de la bradicinesia incluye la solicitud al paciente de realizar movimientos rápidos, repetitivos y alternantes de las manos, como apertura y cierre, golpeteo de los dedos, entre otros (Perandones, Irisarri, Gómez, 2012).

Temblor

Otro síntoma es el temblor, generalmente de inicio unilateral y con una frecuencia de 4 a 6 Hz. Inicia en los dedos de las manos, las manos y los antebrazos y se ha descrito como temblor de “cuenta monedas” (Perandones, et al., 2012).

Rigidez

La rigidez también es de frecuente aparición en pacientes con EP y se describe como un incremento en la resistencia a la manipulación pasiva de un segmento corporal, se han descrito dos tipos de rigidez: “en tubo de plomo” o “en rueda dentada” (Albin, 2006), la primera se refiere a la resistencia a la manipulación pasiva en todo el arco del movimiento de la articulación evaluada, mientras de la segunda se manifiesta como oposiciones breves, seguidas de episodios cortos de relajación con pérdida de la resistencia.

Inestabilidad Postural

La inestabilidad postural, generalmente aparece en etapas tardías y en ocasiones es llamada “*síndrome de Pisa*” y se describe como una distonía de tronco con flexión anterior o lateral y se presenta cuando el paciente está sentado y durante la marcha (Perandones, et al., 2012).

Congelación de la marcha

Es un episodio de bloqueo motor, que se presenta hasta en el 47% de los pacientes con EP avanzada (Perandones, et al., 2012), que se manifiesta como una repentina y transitoria incapacidad para moverse (menos de 10 segundos).

Otros síntomas

Otros síntomas que pueden acompañar a la EP son: hipofonía, disartria, lenguaje monótono (aprosodia), hipomimia facial, compromiso de la deglución, pérdida de movimientos espontáneos, reducción del balanceo de los brazos al caminar, disminución del parpadeo, los

movimientos sacádicos se notan lentos, disfunción autónoma, trastornos del sueño, alteraciones sensitivas y cognitivas (Perandones, et al., 2012).

Sin embargo las manifestaciones clínicas de la EP dependerán de diversos factores, como: el propio proceso de envejecimiento, las comorbilidades asociadas, el estadio de la enfermedad en el que se encuentra el paciente, y las manifestaciones colaterales del tratamiento (Serrano-Dueñas & Calero, 2012).

V. Tratamiento de la EP

Las estrategias terapéuticas de la EP son diversas y se pueden clasificar en 3, dependiendo su objetivo (Perandones, et al., 2012):

- Tratamiento sintomático: dirigido principalmente al control de los síntomas motores y su objetivo es mejorar la calidad de vida y la independencia del paciente.

- Tratamiento neuroprotector: dirigido al enlentecimiento o frenado del proceso neurodegenerativo.

- Tratamiento de restablecimiento: dirigido al remplazo de neuronas perdidas y restablecer los circuitos normales en los ganglios basales, que se suponen alterados.

Aunque existen diversos tratamientos para el manejo de la EP, aún el tratamiento de primera elección en la EP es el tratamiento sintomático particularmente la administración de precursores dopaminérgicos (*levodopa* ó *L-Dopa*), que se dirige al control de los síntomas motores (Lang y Lozano, 1998; Secretaría de Salud, 2010).

Levodopa

La Levodopa o L-dopa es un precursor metabólico de la dopamina, los pacientes en fases iniciales de la EP muestran una positiva respuesta terapéutica y es considerado el antiparkinsoniano más potente (Perandones, et al., 2012).

Se administra por vía oral y se absorbe en el duodeno, tiene una vida media de 1 hora a 1 hora y media, se metaboliza por la dopa-descarboxilasa y la catecol-o-metiltransferasa (COMT) en la periferia. Es necesario adicionar un inhibidor de la dopa-descarboxilasa como carbidopa (inhibidor de la descarboxilasa de DOPA) o benseradiza para que se alcancen las concentraciones adecuadas de levodopa en el sistema nervioso central (SNC), ya que gran parte del fármaco se descarboxila para formar dopamina en tejidos periféricos, esto ocasiona efectos colaterales como náuseas, vómito, arritmias cardiacas e hipotensión.

Aunque la combinación de Levodopa con carbidopa constituye un tratamiento potente para la EP, su uso está limitado por la aparición de síntomas adversos.

Efectos adversos L-dopa

Dentro de los síntomas adversos comunes se ha descrito que el uso de L-dopa puede provocar anorexia, náusea, vómito, taquicardia, midriasis, alucinaciones visuales y auditivas.

Dentro de los efectos adversos a largo plazo por el uso de L-dopa (después del quinto año de tratamiento) se encuentran las *“fluctuaciones on-off”*, que se caracterizan por oscilaciones frecuentes entre periodos de movilidad e hipermovilidad que ocasiona movimientos anormales, seguidos por periodos de inmovilidad (Antonini, Chaudhuri, Martinez-Martin, Odin; 2010; Rascol, Brooks, Korczyn, De Deyn, Clarke, Lang, 2000), así como la aparición de discinesias (movimientos involuntarios por el uso de L-dopa) que impactan en la calidad de vida del paciente (Encarnacion y Hauser, 2008; Rascol, Brooks, Korczyn, De Deyn, Clarke, Lang, 2000) por lo que el tratamiento quirúrgico resulta una opción de tratamiento.

Tratamiento Quirúrgico en la EP

La indicación de cirugía está destinada a aquellos pacientes, que están muy incapacitados por la progresión de la enfermedad, son refractarios a la terapia médica o presentan severas

fluctuaciones motoras y/o discinesias asociadas a la terapia con L-dopa (Secretaría de Salud, 2010).

Existen diversas técnicas de tratamiento quirúrgico: la ablación quirúrgica (ó lesión), la estimulación cerebral profunda (ECP) y la terapia restaurativa (transplante adrenal autólogo y transplante del tejido mesencefálico), así como diferentes dianas quirúrgicas con lo que se han obtenido resultados satisfactorios en tres blancos distintos: el núcleo subtálmico, el globo pálido interno y el núcleo ventral intermedio del tálamo (Rothlind, Cockshott, Starr, & Marks; 2007).

Dichas estructuras forman parte de los ganglios basales que son un grupo de estructuras subcorticales que intervienen en el movimiento voluntario, en la integración sensoriomotora, en procesos asociativos, cognitivos y emocionales y en los hábitos. Los ganglios basales se pueden dividir en: *estriado* (núcleo caudado, putamen y accumbens), *globo pálido* (externo e interno), *sustancia nigra* (compacta y reticulada), *área tegmental ventral* y *el núcleo subtálmico*.

El globo pálido es un núcleo situado medial al putamen del cuál esta separado por la lámina medular externa y lateral a la cápsula interna, se divide en dos porciones, uno más lateral (globo pálido externo) y otro medial al anterior (globo pálido interno). Ambas estructuras tienen dos tipos de neuronas: 1) neuronas grandes ovoides, con dendritas largas y arborización discoidal, que contactan con las terminaciones axónicas que proceden del estriado y del núcleo subtálmico y 2) las interneuronas de pequeño tamaño con escasas dendritas, las células de Golgi tipo II que forman circuitos intrapalidales (Herrero, Luquin, Martín, de Pablos, Fernández, 2012).

El globo pálido interno recibe aferencias gabaérgicas del estriado, núcleo subtálmico, globo pálido externo, sustancia negra y el área tegmental ventral que forman la vía directa, además

recibe proyecciones inhibitorias desde el globo pálido externo. Las proyecciones que recibe desde el núcleo subtálmico son glutamatérgicas excitatorias. El equilibrio entre las aferencias inhibitorias y excitatorias desde el núcleo subtálmico determinan la actividad de las neuronas de salida del globo pálido interno (GPi; Herrero et al., 2012).

En virtud de la vía que siguen desde su origen hasta la salida del mensaje, se han descrito dos vías dentro de los ganglios basales la vía directa y la vía indirecta (ver figura 4).

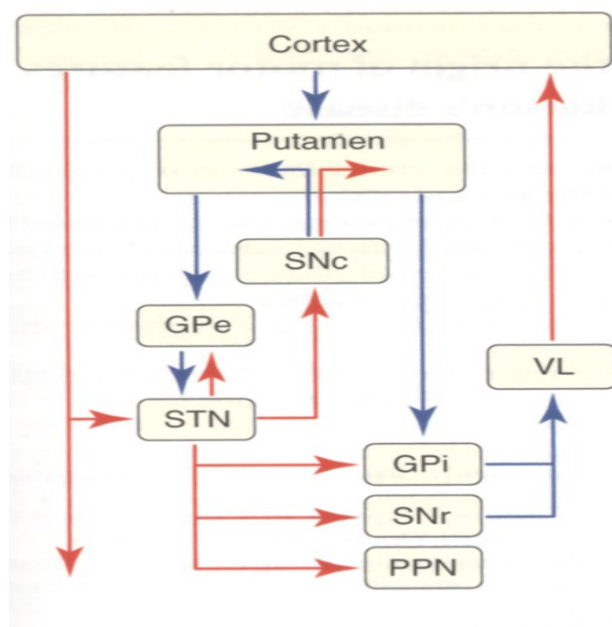


Figura 4. Circuito de la vía directa y la vía indirecta de los ganglios basales en condiciones normales. Las flechas azules indican proyecciones inhibitorias y las flechas rojas representan proyecciones excitatorias. La vía directa se encuentra representada por las proyecciones de la *sustancia nigra compacta* (SNc) al estriado el cual se 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 subtálmico (STN) (Retomada y editada de Obeso et al., 2000).

En pacientes con EP se ha propuesto que la pérdida de células dopaminérgicas induce un aumento de las descargas inhibitorias del globo pálido, sobre el tálamo, alterando la función de la corteza motora primaria y del área motora suplementaria; 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 (Figura 5; Obeso et al., 2000).

El resultado de este desajuste, es la hiperactividad subtalámica y del complejo Gpi/SNr que lleva a una inhibición tálamo-cortical que provoca dificultad en el control motor en todos los niveles, movimientos reflejos, movimientos automáticos y movimientos voluntarios (Braak, del Tredici, Rub, de Vos, Jonseen, Brack; 2003) así como la presencia de los síntomas cardinales de la enfermedad que resultan claves para el diagnóstico de la EP (Hanna, Cardoso, Janlovic, 2001).

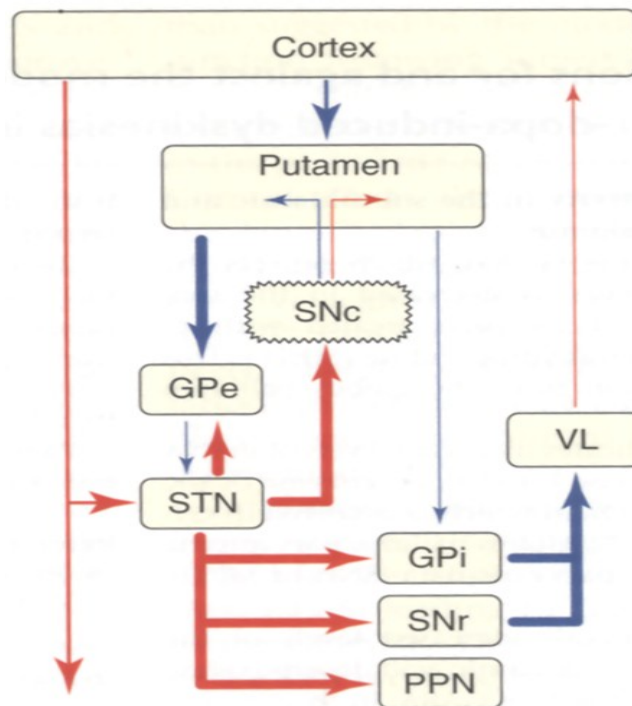


Figura 5. Circuitos de la vía directa y la vía indirecta de los ganglios basales en pacientes con EP. Las flechas azules indican proyecciones inhibitorias y las flechas rojas representan proyecciones excitatorias. Se representa el resultado de la hiperactividad subtalámica y del complejo Gpi/SNr que lleva a una inhibición tálamo-cortical que causa la lentitud en los movimientos. (Tomada y editada de Obeso et al., 2000).

Por lo que el área posteroventral del GPi se ha propuesto como un efectivo objetivo estereotáctico para tratar síntomas motores avanzados de la EP, tanto en pacientes sometidos a lesión, como ECP (Laitinen, Bergenheim, Hariz, 1992).

La lesión unilateral del GPi (UPVP o *palidotomía*), implica la destrucción selectiva del globo pálido, que disminuye la proyección inhibitoria al tálamo y así mejora signos motores parkinsonianos cardinales (rigidez, bradicinesia), sobre todo en el lado contralateral de la lesión, reduce las discinesias e incluso en ocasiones es probable reducir la cantidad de L-dopa consumida (Hanna, Cardoso y Jankovic, 2001; Hyam 2009, López 2009, Ramírez, 2010, Trépanier 2000). Strutt en 2009 mostró el efecto de la palidotomía unilateral en 18 pacientes con EP en un seguimiento a corto plazo (3-8 meses) los pacientes tuvieron una disminución del puntaje en la escala UPDRS de -44,4% en estado ON y -36,2 % en estado OFF. Durante el seguimiento a largo plazo (entre 2,5 y 9,5 años) mostraron una disminución de las puntuaciones UPDRS III de -15,2% en estado ON y -24,0% en el estado OFF. Otros estudios han demostrado que la palidotomía mejora síntomas de la EP, al menos por 3 años (Fazzini, 1997; Fine, 2000; Pal, 2000).

La ECP de esta misma región también ha mostrado importantes beneficios, tras un año de seguimiento pacientes sometidos a ECP bilateral de GPi mejoraron el puntaje UPDRS y disminuyeron las discinesias que impactaron en la calidad de vida de forma significativa en comparación con aquellos pacientes que solo recibieron tratamiento farmacológico (Moro, 2010; Williams, 2010).

Aunque el tratamiento de la EP esta dirigido en su mayoría al control de los síntomas motores “tratamiento sintomático”, la tendencia actual es el uso de tratamientos considerados “neuroprotectores” (Perandones, et al., 2012).

Tratamiento Neuroprotector

Su objetivo está dirigido al enlentecimiento del proceso neurodegenerativo. La tendencia actual es iniciar el tratamiento con agonistas dopaminérgicos tratando de retrasar el uso de L-dopa (Perandones, et al., 2012). Los agonistas dopaminérgicos más comunes son *ropinirol*, *pramipexol* y *rotigotina*, que han demostrado ser eficaces en el tratamiento de la EP en etapas tempranas.

Tratamiento de restablecimiento

Esta dirigido al remplazo de neuronas perdidas y restablecer los sistemas de neurotransmisión dopaminérgica. El implante de células se ha propuesto como un tratamiento de restablecimiento, sin embargo aún se encuentra en fases experimentales en humanos.

Tanto el tratamiento neuroprotector como de restablecimiento continúan teniendo limitaciones y se sabe que no cumplen por completo sus objetivos (enlentecimiento de la degeneración dopaminérgica o el restablecimiento de estos sistemas), la razón principal es que se ha demostrado que la EP no es una enfermedad puramente dopaminérgica sino que otros sistemas de neurotransmisión también están afectados por el proceso degenerativo.

Además se han discutido los hallazgos que surgen a partir de los modelos experimentales en animales, pues estos modelos solo pueden simular fases agudas de la EP, y no precisamente la evolución que se manifiesta en seres humanos (Ishii, & Eto, 2014).

Recientemente se implantaron células cultivadas in vitro, en el putamen de 12 pacientes con EP; todos los pacientes toleraron bien la cirugía, y no se produjeron efectos adversos de relevancia, 11 pacientes mostraron una mejoría en el puntaje UPDRS a los 3 meses, la respuesta alcanzó un pico máximo a los 12 meses. A los 36 meses, ocho pacientes que se sentían mejor que al inicio del estudio. Los hallazgos mediante PET mostraron una tendencia

a una mayor liberación de dopamina (DA) durante los primeros 6 meses (Yin, F., Zeng-Min, Shuang, Quan-Jun, Rui-Min, Li, Jeffery, et al., 2012).

Evolución de la EP

Se ha calculado que la enfermedad tiene una duración de entre 15 a 20 años (OMS, 2004), su evolución puede dividirse en 2 grandes fases: presintomática y sintomática (Figura 6). Según el modelo de Braak se ha postulado que en la fase presintomática existe la progresiva presencia de cuerpos de Lewy, en el núcleo dorsal motor, bulbo olfatorio, núcleos dorsales del rafé, núcleo reticular gigantocelular, núcleos coeruleus, sustancia nigra, sustancia compacta y amígdala (Braak, Del Tredici, Bratzke, Hamm-Clement, Sandmann-Keil, 2002) y dura por lo menos 10 años; se acompaña de dolor muscular y osteoarticular, manifestaciones gastroentéricas, hiposmia y depresión, que generalmente pueden confundir el diagnóstico.

Mientras que la fase asintomática se podría dividir a su vez en las siguientes fases:

- La aparición de las manifestaciones motoras, en general se ha perdido el 80% de las neuronas dopaminérgicas y existe la presencia de cuerpos de Lewy en sustancia nigra, núcleo magnocelular, amígdala, corteza entorrinal, región mesocortical y estriado ventral, que provoca síntomas como la pérdida de reflejos posturales, hipofonía, disfagia, disminución del parpadeo, facies inexpresivas, seborrea, temblor, bradiscinecia, rigidez, alteraciones de la postura, y algunos pacientes inician con la presencia de cuadros de deterioro cognitivo leve. Es en esta fase cuando comúnmente los pacientes son diagnosticados y se inicia el tratamiento farmacológico (mayormente usado L-dopa).
- *Etapas Avanzadas* (complicaciones del medicamento). En esta etapa el paciente está expuesto a los efectos adversos del tratamiento farmacológico, generalmente se muestran refractarios al uso de L-dopa y se ha identificado que una amplia porción de

la corteza es afectada por la presencia de cuerpos de Lewy, incluidas las cortezas sensoriales, de asociación y la corteza prefrontal (Braak, et al., 2003). En esta fase los pacientes presentan discinecias, fluctuaciones ON / OFF, incapacidad motora y muchas veces cuadros demenciales. Cuando las complicaciones motoras inducidas por levodopa emergen, se convierten en una fuente importante de afectación y pérdida de independencia en las actividades de la vida diaria.

Con el fin de reconocer el grado de afectación de la EP, se han utilizado varias escalas, las más comunes son la Escala Unificada de Valoración de la Enfermedad (UPDRS; *United Parkinson Disease Rating Scale*, 1987) y la escala *Hoehn y Yahr* (1967).

La escala UPDRS (1987) representa el instrumento de monitoreo más utilizado en la evaluación de la severidad de los síntomas parkinsonianos por parte del especialista tanto en investigación como en la práctica clínica, permite obtener 4 puntuaciones que evalúan: 1) funcionamiento mental, 2) higiene, 3) alimentación y sueño, 4) funciones motoras y complicaciones del tratamiento, así como una puntuación global.

A partir de la escala de *Hoehn y Yahr* (1967), la evolución de la EP se puede clasificar en 5 estadios:

- *Estadio I:* Afectación unilateral solamente, con mínimo o nula debilidad funcional.
- *Estadio II:* Afectación bilateral, o afectación de la línea media, sin afectación de la estabilidad postural.
- *Estadio III:* Leve a moderada afectación bilateral, con inestabilidad postural y alteración de los reflejos. Pueden ser independientes y autosuficientes.
- *Estadio IV:* Afectación severa del equilibrio. Logra caminar y sentarse sin ayuda, pero no puede trabajar.
- *Estadio V:* Requiere ayuda, necesita usar silla de ruedas o permanece en cama.

		Fase asintomática	Fase sintomática	Etapas Avanzadas
Estructuras afectadas		Núcleo dorsal motor, bulbo olfatorio, núcleos dorsales del raquí, núcleo reticular gigantocelular, núcleos coeruleus, sustancia nigra, sustancia compacta y amígdala.	Sustancia nigra, núcleo magnocelular, amígdala, corteza entorrinal, región mesocortical y estriado ventral.	Cortezas sensoriales, de asociación y la corteza prefrontal
Síntomas		Dolor muscular y osteoarticular, manifestaciones gastroentéricas, hiposmia y depresión	Pérdida de reflejos posturales, hipofonía, disfagia, disminución del parpadeo, facies inexpressivas, seborrea, temblor, bradiscinesia, rigidez, alteraciones de la postura, y deterioro cognitivo leve.	Discinesias, Fluctuaciones ON/OFF, Incapacidad motora, Demencia

Figura 6. Evolución de la Enfermedad de Parkinson, incluidas dos fases: presintomática y sintomática. Tomado y adaptado de Braak H, et al. 2002; 249(suppl 3):III/1-III/5.

Aunque la EP por muchos años fue considerada una enfermedad de índole motora hoy se sabe que el paciente no sólo presenta manifestaciones motoras si no que el progreso de la

enfermedad se presentan manifestaciones no motoras que interfieren en la calidad de vida y aumentan la incapacidad (Figura 7).

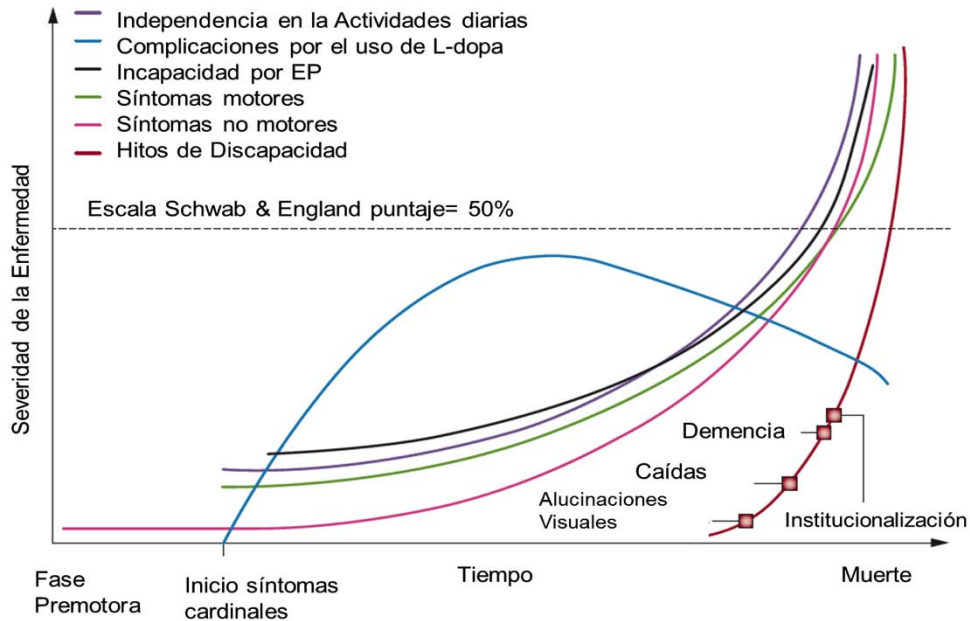


Figura 7. Manifestaciones no motoras en la evolución de la Enfermedad de Parkinson.

Los síntomas motores avanzan en paralelo con los síntomas no motores y la pérdida de independencia en las actividades de la vida diaria y la calidad de vida. En etapas intermedias de la EP, las complicaciones motoras disminuyen y los síntomas no motores comienzan el aumento en severidad (Coehlo & Ferreira 2012).

VI. Síntomas No Motores en la EP

Dentro de los síntomas no motores de la EP se incluyen la disfunción autónoma, trastornos neuroconductuales, alteraciones sensitivas, trastornos del sueño y las alteraciones cognitivas, en el siguiente apartado se hace una revisión de las alteraciones cognitivas comúnmente reportadas en pacientes con EP (Coehlo & Ferreira 2012).

Capítulo II. Características Neuropsicológicas en pacientes con EP

Evidencias sugieren que el curso longitudinal de la EP tiende a una disminución de habilidades cognitivas específicas, con aceleración de las capacidades cognitivas globales que puede evolucionar a deterioro cognitivo leve (DCL) incluso 3 años antes de la detección clínica de cuadros demenciales (Karantzoulis, Quinn, Galvin, 2013).

Además, se estima que alrededor del 80% de los pacientes con EP, cursan en algún momento de su condición con alteraciones del estado de ánimo (Aarsland, Alves, Larsen; 2005; Levin y Katzen, 2005). Entre el 40% y 60% con síntomas depresivos (Kulisevsky, 2009) y el 40% con síntomas de ansiedad (Groves y Forrest, 2005).

Por lo cual resulta de relevancia clínica la evaluación neuropsicológica y neuropsiquiátrica en pacientes con EP en diferentes estadios, mediante las que se ha identificado que la progresión patológica puede presentarse en las siguientes modalidades (Mireles, et al., 2012):

1. Cognitivamente asintomático;
2. Deterioro Cognitivo Leve (DCL) y
3. Demencia

En estadios preclínicos los pacientes generalmente se muestran cognitivamente asintomáticos. Respecto a pacientes con EP de diagnóstico reciente, las funciones cognitivas afectadas pueden incluir habilidades ejecutivas (planeación, toma de decisiones, formación de conceptos, dificultades en la memoria (estudios previos sugieren más fallas en la recuperación que en la codificación), evocación espontánea de la memoria (Beauchamp, Dagher, Panisset, Doyon; 2008), alteraciones visoespaciales (Amick et al., 2006), disminución de la velocidad motora (Camicioli, Wieler, de Frias, Martin; 2008), fluidez verbal (Howard, Binks, Moore, Playfer, 2000). y mantenimiento de la atención (Barone et al., 2001). En fases intermedias de

la EP se ve afectada la memoria procedimental y la memoria implícita (Beauchamp, et al., 2008).

Mientras que los estudios realizados en pacientes con EP avanzada sin demencia han revelado una asociación entre la duración de la enfermedad y menor desempeño cognitivo en múltiples dominios, y sería esta población la que tendría un mayor riesgo de presentar cuadros de DCL y evolucionar a cuadros de demencia.

La evaluación neuropsicológica es una herramienta útil en el reconocimiento del estado mental de los pacientes con EP. Consiste en un amplio rango de procedimientos cuantitativos y cualitativos, que permiten evaluar la presencia y extensión de alteraciones cognitivas y conductuales, que resulta propicio para la planificación y evaluación del tratamiento, así como para identificar la progresión de los síntomas cognitivos.

Para evaluar el estado cognitivo de los pacientes con EP se utilizan diversos instrumentos neuropsicológicos, destacando: las escalas como el Examen Mínimo del Estado Mental [MMSE; Folstein, Folstein y McHugh (1975)], la Escala de Demencia de Mattis [MDRS; Dubois, Slachevsky, S y Ardouin, Pillon (2000); Kelly, Jahanshahi y Dirnberger (2004); Lewis et al. (2005); Parrao-Díaz et al. (2005); Rodríguez y Trujillo; (1998); Sánchez- Rodríguez, (2002); Silberman et al. (2006); Vera-Cuesta et al. (2006)].

Pero éstas han resultado incompletas e inespecíficas en poblaciones con EP, por lo que se ha comenzado a utilizar pruebas específicas como: Mini-Mental Parkinson (MMP), Scales for Outcomes of Parkinson's disease Cognition, Parkinson's Disease, Cognitive Rating Scale (SCOPA-COG), and Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment (PANDA), las cuales han resultado apropiadas para evaluar el deterioro cognitivo en pacientes con EP (Kulisevsky, y Pagonabarraga; 2009).

Actualmente existen cuatro escalas designadas específicamente para pacientes con EP: SCOPA-COG, PDCRS, MMP y PANDA. Las escalas SCOPA-COG y PDCRS, han resultado eficaces, por su extensivo y riguroso proceso de validación. La escala SCOPA-COG principalmente evalúa defectos “frontales-subcorticales”, la escala PD-CRS además evalúa funciones “mecánicas-corticales”, permitiendo tener una mejor caracterización de los diferentes grados de deterioro en pacientes con EP en estadios tempranos. Las escalas MMP y PANDA se han designado como pruebas de escaneo (*screanning*) de deterioro cognitivo (Kulisevsky y Pagonabarraga; 2009).

El deterioro cognitivo leve (DCL) constituye una condición de alto riesgo para la aparición de la demencia, si se considera que la probabilidad que tiene un individuo de desarrollarla es de 10 a 15% anual, en comparación con sujetos de controles sanos, donde la conversión a demencia es de 1 a 2% anual (Petersen, Doody, Mohs y Rabins, 2001).

Se define DCL como un estado intermedio entre el envejecimiento normal y el patológico, considerado una situación de riesgo en el cual se observa una disminución mantenida de las funciones intelectuales o cognitivas (Petersen et al. 1999).

La detección de DCL es de importancia debido a que la perspectiva de intervención temprana puede retrasar la progresión a la demencia (Busse, 2003).

Los criterios aceptados para el diagnóstico de DCL son (Petersen y Negash, 2008):

- Quejas subjetivas de memoria preferiblemente corroboradas por un informante.
- Deterioro objetivo de memoria medido por pruebas neuropsicológicas: 1.5 desviación estándar por debajo de la normalidad.

- El desempeño en actividades de la vida diaria calificadas como sencillas están conservadas, aunque puede tener ligeras alteraciones en las actividades complejas.
- Ausencia de demencia.

Además se han descrito 2 subtipos de presentación con diferente evolución del DCL (Petersen y Negash, 2008; Montenegro et al., 2012; Petersen, et al., 2011; ver figura 8), DCL amnésico y no amnésico, que además se subdividen en dos tipos (dominio único y de múltiples dominios).

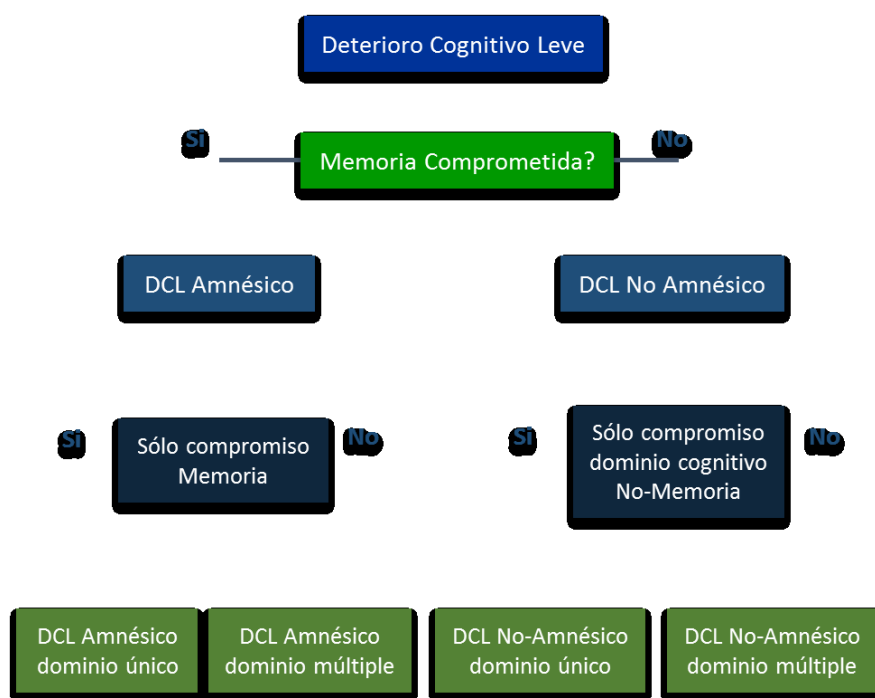


Figura 8. En la figura se muestran los subtipos de Deterioro Cognitivo Leve.

El DCL de tipo amnésico con dominio único, los pacientes se muestran con afectación exclusiva de la memoria, mientras que en el DCL amnésico-multidominio o de dominios múltiples, los pacientes muestran alteración de otras funciones cognitivas, además de la memoria.

Mientras que los pacientes con DCL no amnésico de dominio único muestran afectación exclusivamente de una única función diferente a la memoria y los pacientes con DCL no amnésico-multidominio muestran alteración de más de una función diferente a la memoria.

La Asociación Americana de Psiquiatría (APA, 2015), publicó los nuevos criterios para DCL y demencia, el primero queda sustituido por el término “trastorno neurocognitivo menor” que lo diferencia del “trastorno neurocognitivo mayor” en que las dificultades cognitivas no influyen en la capacidad de la persona para efectuar sus actividades de la vida diaria. Además engloba el deterioro producido por cualquier etiología y rango de edad, tales como traumatismo craneoencefálico o el deterioro producido debido a cuadros epilépticos u otra entidad neurológica.

Deterioro Cognitivo en la Enfermedad de Parkinson

La Sociedad de Trastornos del Movimiento (2014) a partir de una extensa revisión de la literatura reconoció que el 26% de los pacientes no dementes con EP cursan con cuadros de DCL.

Se sabe que los pacientes con EP y DCL son significativamente más grandes, tienen más años de evolución de la enfermedad, mayores síntomas de depresión y mayor uso de agonistas dopaminérgicos comparados con paciente con EP sin DCL (Barone & Aarsland; 2011).

La presentación de DCL es heterogénea en términos de los dominios afectados, y muchos pacientes muestran déficits en múltiples dominios que se han asociado con las diferencias patofisiológicas que subyacen a la enfermedad (Geurtsen, 2014).

Mediante estudios de neuroimagen funcional en los pacientes con EP y DCL se han mostrado extensas áreas de hipometabolismo en las regiones corticales posterior en comparación con

los pacientes sin DCL y se ha incluso considerado como un potencial marcador para el diagnóstico de demencia en EP (Hosokai et al., 2009).

Estudios de morfometría basada en voxel (VBM), han reportado reducciones de la concentración de materia gris interpretadas en regiones del polo temporal como el giro hipocampal y parahipocampal (Bonekampa, Yassad, Munrob, Gecklea, Yousema, et al., 2011) y en pacientes con EP estos hallazgos han sido confirmados (Biundo, Formento-Dojot, Facchini, Vallelunga, Ghezzi, et al., 2011) y se ha reportado que existe un riesgo hasta 62% mayor a evolucionar a cuadros demenciales en los próximos 4 años en pacientes con curso de DCL.

Además se reportó que el DCL de dominio único es más común que el DCL de múltiples dominios, y dentro del DCL de de dominio único, es más común que el DCL de tipo amnésico (Geurtsen, 2014).

A partir de dicho hallazgo, actualmente las guías clínicas enfatizan la importancia del monitoreo cognitivo en la evolución del paciente con EP (Secretaría de Salud, 2010), pues las revisiones sugieren que los síntomas cognitivos son incluso más incapacitantes que los síntomas motores (Weintraub, Moberg, Duda, Katz, Stern, 2004).

Pfeiffer et al. (2009) identificaron que la presencia de deterioro cognitivo y depresión explican hasta el 37% de la varianza en la discapacidad de los pacientes y esta población la que presenta mayor riesgo de evolucionar a cuadros de demencia.

Se define como demencia a la entidad neurodegenerativa que se caracteriza por el deterioro en las habilidades cognitivas, cambios emocionales y/o de personalidad que interfieren en las actividades de la vida diaria del paciente. Según el manual diagnóstico y estadístico de las enfermedades mentales, (APA, 2014) se incluyen la afectación de habilidades de memoria como uno de los criterios necesarios para el diagnóstico. Sin embargo, se sabe que existen

cuadros demenciales que no necesariamente cursan con deterioro de la memoria en sus fases iniciales, como es el caso de la demencia frontotemporal, la atrofia cortical posterior, la demencia vascular subcortical y la demencia subcortical.

En la última versión del Manual Diagnóstico de Enfermedades Psiquiátricas (DSM-V), el término demencia es eliminado y se propone en su lugar el término “trastorno neurocognitivo mayor”. Dicha desaparición potencia el reconocimiento de continuidad del deterioro cognitivo menor a mayor al aumentarse la gravedad de las manifestaciones. Además se propone la clasificación en 3 estadios: 1) leve: sin dificultades en actividades diarias (sólo en las instrumentales: pagar facturas, cumplir con actividades del hogar); 2) moderado: cuando las dificultades incluyen actividades diarias “básicas”; 3) grave: cuando está impedida la independencia (González; Buonanotte, Cáceres, 2015).

Demencia en la Enfermedad de Parkinson

La prevalencia de demencia en pacientes con EP se estima entre el 24 y 31% (Aarsland et al. 2005; Robbins et al., 2001) y representa el 3-4 % de los casos de demencia en la población general (Nitrini, Bottino, Albala, Capuñay, Ketzoian, et al., 2009). Prevalence of dementia in Latin America: a collaborative study of population-based cohorts. *International Psychogeriatrics*, 21(04), 622-630.

Los pacientes con EP tienen de 4 a 6 veces mayor riesgo de desarrollar demencia que pacientes controles pareados por edad (Hugues et al., 2000, Aarsland 2001).

En un estudio prospectivo a 8 años de evolución se reconoció que el 52% presenta demencia en los seguimientos a 4 años y el 78% a los 8 años (Aarsland et al, 2003).

En otro estudio de seguimiento a 20 años se reconoció que el 83% de los pacientes presentaron cuadros de demencia en el seguimiento a 20 años (Mariese & Wayne, 2008).

Las características clínicas de la demencia en EP incluyen un inicio insidioso y un deterioro cognitivo lento y progresivo (Goertz, et. al., 2008). El perfil cognitivo de demencia en pacientes con EP (también considerada Demencia subcortical) en estos pacientes se presenta un mayor predominio de disfunción ejecutiva, disminución de la atención y deficiencias visoespaciales. La memoria está menos comprometida el reconocimiento es mejor que el recuerdo espontáneo, las deficiencias son más en la recuperación que en la codificación (Meireles, et al., 2012; Fenelon, et al., 2010). Se han propuesto las claves en el diagnóstico diferencial entre Enfermedad de Alzheimer y Demencia por EP (tabla 2; Weintraub et al. 2005).

La evidencia científica reconoce que las alteraciones cognitivas acompañan el curso de la EP, además los pacientes con EP que cursan con DCL se encuentran en mayor riesgo de progresar cuadros demenciales, por lo que se ha enfatizado en tener criterios de diagnóstico formales para el DCL y de demencia en la EP (Dubois et al. 2007).

La Sociedad de Desordenes del movimiento (2014) reconoció que se necesita la aplicación pruebas neuropsicológicas extensas para diferenciar a los pacientes con EP que cursan con cuadros demenciales o cuadros de DCL.

La literatura es consistente respecto a que la frecuencia de DCL aumenta con factores como la edad, la duración y la gravedad de la enfermedad, bradicinesia severa, el uso de agonistas dopaminérgicos, las estrategias neuroquirúrgicas, disminución de fluencia verbal, presencia de síntomas depresivos, psicosis por drogas, entre otros, incluso mutaciones genéticas como PARK1 (Vingerhoets, Verleden, Santens, Miatton, De Reuck; 2003).

Ya que las estrategias quirúrgicas han demostrado tener efecto en el desempeño neuropsicológico y esta tesis gira en torno a los efectos neuropsicológicos de la lesión del GPi, en el siguiente capítulo se hace una breve revisión de los efectos neuropsicológicos reportados en pacientes con EP sometidos a lesión del GPi.

Tabla 2. Claves en el Diagnóstico diferencial entre demencia por Alzheimer y Demencia por Enfermedad de Parkinson.								
	Temblor en reposo	Rigidez	Dificultades en la marcha	Respuesta a L-dopa	Alteraciones cognitivas comunes	Alteraciones de memoria	Compromiso de habla	Síntomas psiquiátricos
Demencia por Enfermedad de Parkinson	Presente en el 75%	Común	Inicio tardío	Común	Dificultades atencionales, procesamiento visoespacial y funciones ejecutivos	Inicialmente solo en la recuperación de la memoria Etapas avanzadas dificultades en la codificación	Hipofonía Disartria	Alucinaciones asociadas al consumo de L-dopa
Demencia por Alzheimer	Inicio tardío	Inicio tardío	Inicio tardío	NA	Memoria episódica		Afasia parafasia	Inicio tardío

Tabla 2. Diferencias claves para el diagnóstico de demencia por Alzheimer y enfermedad de Parkinson.(Tomado y adaptado de Weintraub, et al. 2005).

Capítulo III. Efectos Neuropsicológicos posterior a la lesión del GPi.

La lesión del GPi o palidotomía, ha resultado una efectiva diana quirúrgica en el tratamiento de los síntomas avanzados de la EP y en las complicaciones inducidas por la medicación (Hyam, Joint, Green, Tipu, 2009; López, 2009; Ramírez, 2010; Trépanier, Kumar, Lozano, Lang, Saint-Cyr, 2000). Aunque se ha resaltado la ventaja de la ECP sobre la lesión del GPi, en el control de los síntomas motores en pacientes con EP (Fields, Tröster, Wilkinson, Pahwa, & Koller, 1999; López et al., 2009; Trépanier 2000). En países en vías de desarrollo como el nuestro, por las características demográficas y socioeconómicas, la palidotomía se ha mantenido vigente, pues el costo de la ECP oscila alrededor de \$700,000 mientras que la lesión del GPi en alrededor de \$16,000, por lo que la ECP resulta fuera del alcance de un gran número de pacientes.

La palidotomía es una de las técnicas utilizadas con mayor frecuencia en países en vías de desarrollo, con una prevalencia de alrededor del 52% (Jourdain & Schechtmann, 2014), lo que explica la importancia de clarificar las implicaciones cognitivas de este procedimiento.

Los estudios de seguimiento han demostrado que la palidotomía mejora los síntomas motores durante un máximo de 3 años (Fazzini, Dogali, Sterio, Edelberg, Beric, 1997; Fine, Duff, Chen, Hutchison, Lozano, Lang, 2000; Pal, Samii, Kishore, 2000).

En la evaluación de la eficacia del tratamiento, los efectos cognitivos son tan relevantes, como los efectos motores, pues dentro de los motores, los cognitivos son incluso más incapacitantes que los motores (Weintraub, Moberg, Duda, Katz, Stern, 2004).

Los hallazgos son consistentes respecto a que la palidotomía induce efectos positivos (Hyam 2009; López, 2009; Ramírez, 2010; Strutt en 2009; Trépanier 2000) en el tratamiento de los síntomas como rigidez y bradicinesia, pero existe controversia sobre los efectos neuropsicológicos.

La evaluación neuropsicológica responde a diferentes retos, como poder identificar a las personas con alto riesgo de progresión a cuadros de deterioro cognitivo y demencia, con el objetivo de desarrollar intervenciones tempranas que enlentezcan el progreso.

Diversas investigaciones han tratado de examinar el funcionamiento cognitivo antes y después de la palidotomía (Baron et al. 1996; Merello et al., 1997; Riordan et al., 1997; Soukup et al., 1997; Uitti et al., 1997; Cahn et al., 1998; Masterman et al., 1998; Perrine et al., 1998 ; Scott et al., 1998 ; Yokoyama et al., 1999; Dewey et al., 2000; Green et al., 2000; Trepanier et al., 2000; Uitti et al., 2000; Bie et al., 2001; Tröster et al., 2002; Alegret et al. 2003; Gironell, et al., 2003; Carr et al., 2003; Smeding et al., 2005 ; Strutt et al., 2009). En la tabla 3, se muestran los estudios que han considerado los efectos cognitivos en pacientes con EP sometidos a dicha estrategia quirúrgica.

Tabla 3. Efectos Cognitivos en pacientes con EP sometidos a lesión del GPi.

Estudio	Muestra	H&Y	Lesión (verificación RM)	Periodo de Seguimiento
Baron et al. 1996	15 (12)*	III-IV	127 ±35 67% GPi	Basal 3 y 12 meses
Merello et al., 1997	10 (8)*	III-V	Sí pero in datos	Basal 3 y 6 meses
Riordan et al., 1997	18	N/A	N/A	Basal 4.5 meses
Soukup et al., 1997	14	II-IV	N/A	Basal 4 meses
Uitti et al., 1997	20 (9)*	N/a	N/A	Basal 3 meses
Cahn et al., 1998	22	II-IV	38% GPi	Basal 3 meses
Masterman et al., 1998	32 (30)*	I-IV	N/A	Basal 3 meses y 6 meses
Perrine et al., 1998	30 (28)*	N/a	Confirmación sin datos	Basal 3 y 12 meses
Scott et al., 1998	20 (12)*	I-V	Satisfactoria GPi 7X 4mm	Basal 3 meses
Yokoyama et al., 1999	25	II-IV	N/A	Basal 1 y 3 meses
Dewey et al., 2000	41 (9)*	II-IV	Confirmación con Datos	Basal 2 meses
Green et al., 2000	30	III-IV	Confirmación sin datos	Basal 3 y 6 meses
Trepanier et al., 2000	42	II-IV	N/A	Basal 3, 6 y12 meses
Uitti et al., 2000	57	N/A	Confirmación sin datos	Basal 3 y12 meses
Bie et al., 2001	37 (30)*	II-V	Confirmación sin datos	Basal 6 y 12 meses
Tröster et al., 2002	45	I-IV	Sí	Basal

Efectos Neuropsicológicos en pacientes con EP sometidos a lesión del GPi

				4 meses
Alegret et al. 2003	15 (11)*	II-IV	Sí	Basal 3 meses y 4 años
Gironell, et al., 2003	8	II-IV	Sí	Basal 6 meses
Carr et al., 2003	22	II-IV	Sí	Basal 2 meses
Smeding et al., 2005	34 (14)*	II-IV	Si	Basal 6 y 12 meses
Strutt et al., 2009	20 (18)*	III-IV	N/A	Basal Entre 2.5-8 meses Entre 2.5-9.8 años

Tabla 3. Invetigaciones realizadas sobre el funcionamiento cognitivo en pacientes con EP sometidos a intervención quirurgica

Cuando se enfatiza en estudios con criterios metodológicos más duros, en los que se incluyen muestras mayores a 10 sujetos, cuenten con verificación de la lesión, valoraciones basales y seguimiento de al menos 1 año posterior a palidotomía, además incluyan evaluaciones cognitivas en al menos un dominio cognitivo regularmente afectado en el curso de la EP, los estudios se reducen (tabla 4) y los hallazgos sugieren algunos cambios cognitivos asociados al efecto de la palidotomía.

	Estudio	Diestros	Zurdos	Edad. X (DE)	Evolución X.(DE)	Escolaridad X (DE)	L- dopa/equival ente X (DE)	Palidotomía derecha	Palidotomía Izquierda
1	Baron et al. 1996	11	4	57 (12.2)	14.3 (6.3)	N/A	1162 (990)	5	10
2	Perrine et al., 1998	N/A	N/A	60 (10.0)	13.2 (4.9)	N/A	825 (NA)	14	14
3	Trepanier et al., 2000	N/A	N/A	58 (8.2)	12.8 (5)	12.6 (5)	1140.90 (506)	18	24
4	Uitti et al., 2000	N/A	N/A	64 (19)	53 (13)	N/A	N/A	N/A	N/A
5	Bie et al., 2001	N/A	N/A	60.6 (7.2)	44.4 (9.2)	N/A	961(433)	22	10
6	Alegret et al. 2003	N/A	N/A	62.82 (8.17)	18.55 (5.15)	7.18 (3.22)	1004.55(553.56)	3	8
7	Smeding et al., 2005	N/A	N/A	62.1 (8.1)	7 (6.5)	10.2 (3.1)	1260 (920)	10	4
8	Strutt et al., 2009	18	0	56.4 (12.7)	12.8 (2.2)	11.6 (2.2)	N/A	5	13

Tabla 4. Estudios que evalúan los efectos Cognitivos en pacientes con EP sometidos a lesión del GPi.

A partir de dichos estudios (tabla 5) se reconoce que entre los 3 y 6 meses posteriores a la realización de palidotomía, se perjudican los procesos de atención sostenida, regulación atencional y atención dividida (Alegret et al., 2003; Bie et al., 2001; Smeding et al., 2005; Strutt

et al., 2009; Trépanier et al., 2000), memoria verbal (Baron et al., 1996; Trépanier et al., 2000), fluidez verbal (Alegret et al., 2006; Bie et al., 2001; Trepanier et al., 2006; Uitti et al., 2000), memoria de trabajo (Alegret et al., 2003; Trépanier et al., 2000). Mejoran las capacidades visuoespaciales y disminuyen los rasgos obsesivo-compulsivos (Alegret et al., 2006), no se reconocen cambios en tareas de memoria visual, denominación, vocabulario, flexibilidad mental y estado de ánimo (Bie et al., 2001; Trépanier et al., 2000).

Tabla 5. Cambios Cognitivos post-palidotomía.

Dominio Test de evaluación	Evaluación	Basal vs 3-6 meses				Basal vs 12 meses				Basal vs >12 meses			
		↑	↓	=	NA	↑	↓	=	NA	↑	↓	=	NA
Estado Mental													
MMSE	2,8			8	1,3, 4-6			2	1,3- 8		8		1-7
MDRS	1,4, 7		1	7,4	2-3, 5- 6,8		1,7	4	2-3, 5-6, 8				1-8
Atención													
Dígitos progresión	1,4	1		4	2-3, 5-8			1,4	2-3, 5-8				1-8
Dígitos-Símbolos	2,4			4	1,3, 5-8			2,4	1,3, 5-8				1,3, 5-8
PASAT	3,7		3(4%)	7				2,3, 7					
Stroop	1,2,5,6, 7, 8		5, 7	1, 6, 8				1,2,5, 7			8	6	
TMT	2, 3,5,6, 7, 8		3(6%) , 6, 7, 8					2,3, 7				6,8	
Memoria													
Figura Rey Osterreith	3,5			3,5				5					
CVLT	1, 2,3,5,8		1, 3(33 %)	4,5,8			1,3	1,2, 4,5			8		
RAVLT	6,7			6-7				6-7					
Lenguaje													
Vocabulario (WAIS)	4			4				4					
Denominación (Bostón)	1,4,5,6, 7			1,4-7				1, 4,5,7				6	
Fluidez Verbal semántica	1-5,7		3(31 %), 4- 5	1,7			3-4	2,5,7					
Fluidez Verbal Fonológica	1,3,4-7		3 (26%) , 4,5,6	1,7			3-4	1,5-7				6	
Motor													
FTP	6			6								6	
Pegboard	1,4		4	1				4-1					
Procesamiento Visoespacial													
Diseño de Cubos	4-5			4-5				4-5					

Efectos Neuropsicológicos en pacientes con EP sometidos a lesión del GPi

Copia Figura Rey Osterreith	3,4			3,4				3-4				
Orientación de Líneas (Benton)	1,4,6-8	6		4, 7-8				4,7				6,8
Funciones Ejecutivas												
Dígitos en Regresión	1, 3,6	1	3(17 %)	6				1,3				6
Restas sucesivas (100-7)	6		6									6
WCST	2,4 5, 8			4-5,8				2, 4-5				8
Estado de ánimo												
Ansiedad	1,6			1				1				
Depresión	1,2, 46, 8			1,4,6 ,8				1,2,4			6	8
MOCI	6		6					6				

Tabla 5. MMSE: Mini-Mental State Examination, MDRS: Mattis Dementia Rating Scale, TMR: Trail Making Test; CVLT: Californian Verbal Learning Test); RAVLT: Rey's auditory verbal learning test ; WAIS: Wechsler Adult Intelligence Scale; FTT: Finger Tapping Test; *pegboard*: Localización de clavijas WCST: Wisconsin Card Sorting Test; MOCI: Maudsley Obsessional Compulsive Inventor.

Estado Mental

A partir de la aplicación del Mini-Mental Status Examination (MMSE) y Mattis Dementia Rating Scale (MDRS), no se ha revelado un patrón consistente de afectación en pacientes sometidos a palidotomía.

Baron et al., (1996), describieron una peor ejecución en la subescala de memoria en el MDRS los 6 y 12 meses posteriores al tratamiento quirúrgico, mientras que Smeding et al. (2005) no reportaron diferencias estadísticamente significativas en la misma valoración en dicho periodo, pero sí una peor ejecución 12 meses después.

Por otro lado Utti et al., (2000) y Strutt et al., (2009) no reportaron cambios después de 6 y 12 meses, en el desempeño de los pacientes en el MMSE, estos hallazgos son consistentes 12 y 18 meses post-palidotomía (Perrine et al., 1998), pero después de 4 años se reconoce un franco declive en el puntaje total de esta escala (Strutt et al., 2009).

Atención

Los efectos atencionales post palidotomía han sido probados mediante diferentes tipos de pruebas, sin que se reconozca un efecto consistente en dicho proceso. Mediante la tarea de dígitos en progresión, algunos autores consideran un incremento en el desempeño en los 6

meses posteriores (Baron et al., 1996), sin que estos datos sean replicados por Uitti et al., (2000), pero ambos trabajos confirman que los pacientes regresan a su desempeño basal, en los siguientes 12 meses.

En la tarea de dígitos y símbolos, los datos indican que no existe efecto cognitivo asociado a la lesión, hasta 1 año posterior a cirugía (Perrine et al., 1998; Uitti et al., 2000).

Por otro lado, Trepanier et al., (2000) reportaron una disminución en la ejecución de la tarea PASAT en el 4% de los pacientes a los 6 meses, sin embargo su ejecución no tuvo diferencias estadísticamente significativas 12 meses después de cirugía, otros autores no reportan diferencias estadísticamente significativas, después de 6 y 12 meses en comparación con la valoración inicial (Perrine et al., 1998; Smeding et al., 2005).

Los hallazgos obtenidos mediante paradigmas tipo Stroop, reportan una menor ejecución, 6 meses (Alegret et al., 2003; Bie et al., 2001; Smeding et al., 2005), pero sin diferencias con la línea base después de 12 meses (Perrine et al., 1998; Smeding et al., 2005). Sin embargo otros sugieren un mantenimiento en los 6 meses posteriores (Strutt et al., 2009) y un declive 4 y 5 años postcirugía (Alegret et al., 2003; Strutt et al., 2009).

A partir del paradigma Trail Making Test (TMT) los hallazgos son consistentes, reportando un declive en el desempeño dentro de los primeros 6 meses (Alegret et al., 2003; Smeding et al., 2005; Strutt et al., 2009; Trepanier, et al., 2000) pero regresan al nivel basal en los 12 meses posteriores (Perrine et al., 1998; Trepanier et al., 2000; Smeding et al., 2005), mientras que en los 4 y 5 años posteriores se reconoce un franco declive (Alegret et al., 2003; Strutt et al., 2009).

Memoria

El puntaje total de los pacientes en tareas de memoria auditiva verbal como la *Californian Verbal Learning Test* (CVLT) y la *Rey's auditory verbal learning test* (RAVLT), no muestra cambios estadísticamente significativos, después de 6 meses (Alegret et al. 2003; Bie et al., 2001; Smeding et al., 2005; Uitti et al., 2000; Strutt et al., 2009), 1 año (Alegret et al. 2003; Baron et al.,

Efectos Neuropsicológicos en pacientes con EP sometidos a lesión del GPi

1996; Bie et al., 2001; Perrine et al., 1998; Uitti et al., 2000) y 4 años después (Strutt et al., 2009).

Cuando se considera el puntaje de evocación de la memoria, se identifica un declive a los 6 meses (Baron et al., 1996) en el 33% de los pacientes (Trepanier et al., 2000), pero existe poca consistencia en el efecto a largo plazo (posterior a 12 meses), mientras que Baron et al., (1996) sugieren que incrementa el puntaje en este tipo de tareas, Trepanier et al. (2000), reportan que los pacientes regresan a su ejecución basal.

Respecto a tareas de memoria visoespacial los hallazgos no reconocen cambios ni a los 6, ni 12 meses posteriores a la realización de la palidotomía (Bie et al., 2001; Trepanier et al., 2000).

Lenguaje

En tareas de denominación y vocabulario no se identifica un efecto asociado a la lesión de GPi posterior a 6 y 12 meses (Alegret et al., 2003; Baron et al., 1996; Bie et al., 2005; Uitti et al., 2000; Smeding et al., 2005).

Pero los hallazgos son inconsistentes respecto a tareas de fluidez verbal tanto semántica como fonológica, pues algunos autores refieren una disminución significativa a los 6 meses (Alegret et al., 2006; Bie et al., 2001; Trepanier et al., 2006; Uitti et al., 2000) que progresa a los 12 meses (Trepanier et al., 2006; Uitti et al., 2000), mientras otros no reconocen un efecto en dichas tareas, después de 6 y 12 meses (Baron et al., 1996; Bie et al., 2001; Perrine et al., 1998; Smeding et al., 2005) incluso después de 4 años (Alegret et al., 2003).

Desempeño Motor

Son pocos los estudios que incluyen la ejecución de tareas motoras, algunos describen un incremento dentro de los 6 meses posteriores (Uitti et al., 2000) y a los 12 meses no se reconocen diferencias significativas con la valoración basal, pero otros hallazgos no muestran cambios en la ejecución de tareas como *tapping* y *peagboard* en los seguimientos de hasta 12 meses (Alegret et al., 2003; Baron et al., 1996).

Procesamiento Visoespacial

Se ha descrito la afectación en la ejecución de tareas de procesamiento visoespacial como diseño de cubos, copias de figuras, y orientación de líneas, en los pacientes con EP, respecto a los efectos de la ablación del GPi, Alegret et al., (2006) reportan un incremento en la ejecución de la tarea de orientación de líneas, en el seguimiento a 6 meses, y un retorno a línea base incluso después de 4 años, mientras que en tareas de diseño de cubos y copia de figuras, no se reconocen diferencias después de 6 y 12 meses (Bie et al., 2001; Trepanier et al., 2000; Uitti et al., 2005; Strutt et al., 2009) e incluso después de 5 años (Strutt et al., 2009).

Funciones Ejecutivas

Se ha descrito que la integración de las funciones ejecutivas (FE) requiere de una amplia red de conexiones entre regiones corticosubcorticales, incluyendo el circuito estriocortical, de gran afectación en el curso de la EP, por la amplia inervación dopaminérgica de la Corteza Prefrontal (CPF) que resulta de afectación subsecuente, dicha área se ha descrito integradora de procesos cognitivos complejos dirigidos a la solución de problemas novedosos, como las FE.

Los hallazgos respecto a los efectos postoperatorios asociados a palidotomía, son limitados pues son pocas las tareas consideradas para su evaluación en estudios previos (Alegret et al., 2009; Baron et al., 1996; Perrine et al., 1998; Strutt et al., 2009; Trépanier et al., 2000; Uitti et al., 2009).

A partir de la ejecución en la tarea de dígitos en regresión, los hallazgos son contradictorios, por lo menos durante los 6 primeros meses, Baron et al., (1996) reconocen un incremento en la ejecución mientras que Trépanier et al., (2000) identifican una disminución en la ejecución. En el seguimiento a 12 meses, los hallazgos sugieren que la ejecución regresa a los rangos basales (Baron et al., 1996, Trépanier et al., 2000) y no se identifican diferencias significativas en seguimientos de hasta 5 años (Alegret et al., 2003).

Efectos Neuropsicológicos en pacientes con EP sometidos a lesión del GPi

En la tarea de restas sucesivas se reconoce una disminución en la ejecución después de 6 meses que es consistente incluso a 4 años de seguimiento (Alegret et al., 2003).

Respecto a la ejecución de los pacientes palidotomizados en tareas de flexibilidad mental, como el *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST), los hallazgos parecieran ser consistentes, sin mostrar efectos tanto a los 6 y 12 meses (Bie et al., 2001; Perrine et al., 1998; Strutt et al., 2009; Uitti et al., 2000) e incluso en seguimientos de hasta 5 años (Strutt et al., 2009).

Estado de Ánimo

En cuanto a los niveles de ansiedad y depresión, los hallazgos no identifican cambios asociados a la lesión del GPi tanto a los 6 meses como a los 12 meses (Alegret et al., 2003; Baron et al., 1998; Perrine et al., 1998; Strutt et al., 2009; Uitti et al., 2000) y 5 años (Strutt et al., 2009).

Por otro lado, Alegret et al. (2003) identificaron una disminución de rasgos obsesivos compulsivos evaluados a través del MOCI, que fueron consistentes en los seguimientos a 6, 12 meses y 5 años.

En resumen respecto a los hallazgos relacionados con los efectos neuropsicológicos por la realización de palidotomía después de 12 meses, no existe consenso, pues mientras algunas investigaciones sugieren que el patrón de desempeño cognitivo se mantiene (Trepanier et al., 2006; Uitti et al., 2000), otros reconocen cambios (Baron et al., 1996; Bie et al., 2001; Perrine et al., 1998; Smeding et al., 2005). La no confirmación de la localización de la lesión que limitan la interpretación de estos resultados y el reconocimiento de los efectos neuropsicológicos a largo plazo asociados a la lesión del GPi (Riordan, Flashman, Roberts, 1997; Masterman, DeSalles, Baloh, Frysinger, Foti, et al., 1998; Yokoyama, Imamura, Sugiyama, Shigeru, Yokota et al., 1999; Gironell, Kulisevsky, Rami, García-Sánchez, Pascual-Sedano et al., 2003; Carr, Honey, Phil, Sinden, Phillips, et al., 2003; Hyam, Joint, Green, Tipu, 2010).

Evidenciando la necesidad de estudios controlados que permitan identificar la evolución de los efectos neuropsicológicos en pacientes sometidos a lesión del GPi y reconocer si pese a la

mejora de los síntomas motores, provoca efectos neuropsicológicos negativos que incluso podrían agravarse y derivar en cuadros de DCL y potenciar cuadros de demencia a largo plazo y tener mayor repercusión en la calidad de vida del paciente que inclusive las mismas alteraciones motoras.

V. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La lesión del GPi ha resultado un efectivo tratamiento de los síntomas motores en pacientes en etapas avanzadas de la EP (Fazzini, Dogali, Sterio, Edelberg, Beric, 1997; Fine, Duff, Chen, Hutchison, Lozano, Lang, 2000; Pal, Samii, Kishore, 2000), sin embargo los efectos cognitivos no han sido claramente definidos.

En la evaluación de la eficacia del tratamiento, los efectos cognitivos son tan relevantes, como los efectos motores, pues dentro de los motores, los cognitivos son incluso más incapacitantes que los motores (Weintraub, Moberg, Duda, Katz, Stern, 2004).

La palidotomía es una de las técnicas utilizadas con mayor frecuencia en países en vías de desarrollo, con una prevalencia de alrededor del 52% (Jourdain & Schechtmann, 2014), lo que explica la importancia de clarificar las implicaciones cognitivas de este procedimiento.

OBJETIVO GENERAL:

Realizar una evaluación prospectiva de los efectos neuropsicológicos de un grupo de pacientes intervenidos quirúrgicamente mediante lesión del GPi y compararlos con un grupo control.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Describir y comparar los efectos clínicos (UPDRS) de pacientes con EP (H&Y III, IV) sometidos a lesión de GPi y comparar con un grupo control en los seguimientos: basal a 12 y 18 meses.

Efectos Neuropsicológicos en pacientes con EP sometidos a lesión del GPi

2. Describir y comparar las características Neuropsicológicas en pacientes con EP (H&Y III, IV) sometidos a lesión de GPi y comparar con un grupo control en los seguimientos los seguimientos: basal a 12 y 18 meses.
3. Reconocer y comparar la incidencia de Desempeño Neuropsicológico Normal, DCL y Demencia en pacientes con EP (H&Y III, IV) sometidos a lesión de GPi y comparar con un grupo control en los seguimientos: basal a 12 y 18 meses.
4. Reconocer la relación entre evolución de Deterioro Cognitivo Leve a Demencia y sustancia gris en pacientes sometidos a lesión de Gpi.

Preguntas de Investigación

Efecto Motor

¿Existen diferencias en los síntomas motores en pacientes con EP (H&Y III-IV) sometidos a lesión del GPi y el grupo control?

Efecto Neuropsicológico

¿Existen diferencias en el desempeño neuropsicológico en pacientes con EP (H&Y III-IV) sometidos a lesión del GPi y el grupo control?

Interacción materia gris, demencia y lesión del GPi

¿Los pacientes con EP (H&Y III-IV) sometidos a lesión del GPi acompañado de DCL tienen un mayor riesgo de evolucionar a un cuadro demenciales que el grupo control y esta se asocia a reducciones en la concentración de materia gris asociadas a DCL?

VI. MÉTODO

Tipo y diseño de estudio:

Cuasiexperimental. Longitudinal. Prospectivo. Comparativo.

Muestra:

Dos grupos de pacientes con EP avanzada, evaluados con la escala H&Y (estadios III-IV), refractarios a tratamiento con L-dopa, candidatos a intervención quirúrgica (lesión del GPi):

16 pacientes sometidos a lesión del GPi

16 pacientes candidatos a lesión del GPi pero que no aceptaron operarse

Criterios de Inclusión:

Pacientes con EP avanzada (según los criterios del banco de cerebros UKPDBBS), en estadios III y IV (H&Y), con respuesta a L-dopa, candidatos a lesión del GPi que deseen participar en el protocolo de investigación.

Criterios de Exclusión:

Pacientes con EP poco avanzada (estadios I-II; H&Y) ó muy avanzada (estadio V; H&Y).

Pacientes tratados previamente quirúrgicamente.

Alteración neurológica agregada

Alteraciones psiquiátricas

Pacientes con riesgo quirúrgico ASA III o IV.

Alteraciones visuales y/o auditivas no corregidas.

Pacientes con contraindicación para realizar Imagen por Resonancia Magnética

Abandono voluntario en el protocolo de investigación.

Descripción de las variables:

Variables de agrupación:

Lesión del GPi

Variables dependientes:

Características motoras, neuropsicológicas, psiquiátricas y volumen de la materia gris.

PROCEDIMIENTO

Reclutamiento:

Los pacientes candidatos a cirugía fueron reclutados del Servicio de Neurocirugía Funcional, Esterotaxia y Radiocirugía del Hospital General de México.

Asignación:

Los pacientes candidatos a cirugía fueron asignados a dos grupos: pacientes candidatos a lesión del GPi que aceptaron operarse (tratamiento quirúrgico; lesión del GPi). Y pacientes candidatos pero que no aceptaron operarse (tratamiento farmacológico).

Seguimiento Basal:

La evaluación completa de cada paciente se realizó en dos sesiones independientes de 1 hora cada una, en el Servicio de Neurocirugía Funcional, Esterotaxia y Radiocirugía del Hospital General de México.

- En la primera sesión se realizó la valoración motora UPDRS (por especialista en trastornos del movimiento) y se aplicó una entrevista clínica para obtener los datos generales del paciente (que se confirmaron en el expediente), posteriormente se aplicaron los instrumentos: Mini Mental Parkinson, Inventario de Depresión y Ansiedad.
- En la segunda sesión se aplicó la batería NEUROPSI breve y las pruebas de Funciones Ejecutivas (Wisconsin Card Sorting Test, Stroop y Torre de Londres).

Además se citó al paciente para realizar estudio de Resonancia Magnética Funcional en estado basal.

Seguimiento 12 y 18 meses

Se llevó a cabo el mismo procedimiento que en el seguimiento basal, excepto la resonancia magnética que se llevo a cabo 6 meses después de la cirugía para corroborar el sitio de la lesión.

CONSIDERACIONES ÉTICAS.

El presente protocolo siguió los preceptos publicados en la declaración de Helsinki.

Fue sometido a la aceptación del Comité de ética del Hospital General de México.

Todos los participantes firmaron una carta de consentimiento informado, en el que se detalló en qué consistía su participación y los riesgos que se pudieran presentar (al ser la evaluación neuropsicológica una técnica no invasiva, el riesgo de participar en la evaluación fue nulo).

Los participantes fueron libres de permanecer o retirarse del protocolo en cualquier momento.

INSTRUMENTOS

Evaluación Motora

- UPDRS (Fahn & Elton, 1987). Permite evaluar la severidad de los síntomas parkinsonianos. Permite obtener 4 puntuaciones que evalúan: 1) funcionamiento mental, 2) higiene, 3) alimentación y sueño, 4) funciones motoras, complicaciones del tratamiento, y obtener una puntuación global.

Evaluación Neuropsicológica

- Mini-Mental Parkinson (MMP; Folstein, Folstein, McHugh, 1975). En 2007, la Sociedad de Desordenes del Movimiento, propuso esta prueba como instrumento de diagnóstico de demencia en pacientes con EP. Este instrumento permite evaluar las funciones cognitivas frecuentemente afectadas en el curso de la EP (orientación, registro y memoria visual, evocación de memoria visual, fluidez verbal alternada, cambio de set y semejanzas). Su aplicación tarda aproximadamente 10 minutos. Dentro de las ventajas del MMP incluyen

Efectos Neuropsicológicos en pacientes con EP sometidos a lesión del GPi
el tiempo de administración rápida y el potencial para detectar cambios cognitivos tempranos en la EP.

- NEUROPSI breve (Ostrosky, Ardila, Rosselli; 2000). Se trata de una prueba neuropsicológica que permite valorar una gran cantidad de funciones cognitivas (orientación, atención, memoria, lenguaje, procesamiento visoespacial y funciones ejecutivas). Su administración es individual y de duración aproximada en pacientes con trastornos cognitivos de entre 35 a 40 minutos. Cuenta con perfiles de acuerdo a la edad y escolaridad en población mexicana. Se ha reportado una alta sensibilidad (91.6%) para identificar cuadros de demencia y confiabilidad test-retest (90.2%), lo que resulta de gran utilidad en estudios de seguimiento pues no existen efectos de práctica.
- WCST (Heaton, R., Chelune, G. Talley, J., Kay, G. Curtis, G; 1981). Este instrumento evalúa la generación de conceptos y la búsqueda de la regla mediante la retroalimentación recibida. Demanda flexibilidad cognitiva, planificación y atención sostenida.
- STROOP (Stroop, 1935). Mediante el uso de este instrumento, se rastrea funcionamiento ejecutivo, específicamente regulación atencional, atención dividida, inhibición y sensibilidad a la interferencia.
- TORRE DE LONDRES (Shallice, 1982) Este instrumento permite evaluar principalmente la secuenciación, planeación y flexibilidad cognitiva, en la resolución de problemas complejos.
- Inventario de Ansiedad y Depresión de Beck (BDI; Beck y Steer, 1985; adaptación mexicana: Jurado, Villegas, Méndez, Rodríguez, Lopereña, Varela, 1988; BAI; Beck, Epstein, Brown, 1988); adaptación mexicana: Robles, Varela, Jurado, Pérez, 2001. Estos instrumentos han sido sugeridos por la Academia Americana de Neurología (AAN, 2006)

González Osornio María Guadalupe
para el examen neuropsiquiátrico de las personas con EP. Permiten evaluar síntomas de depresión y ansiedad.

Neuroimagen

Se realizó estudio de Resonancia Magnética en el periodo basal y en los pacientes sometidos a lesión del GPi seis meses después, para verificar el sitio y tamaño de la lesión. Para la adquisición de imágenes se utilizó un resonador de 1.5 T (Signa, GE Medical Systems, Milwaukee, WI, USA). Por cada sujeto se adquirió una imagen axial 3D potenciada en T1 con los siguientes parámetros: TR=566.7 ms; TE=13 ms; matriz de adquisición=512 x 512 x 100; tamaño del voxel=0.469 mm x 0.469 mm x 2 mm; grosor del slice=2 mm; flip angle=80°.

Preprocesamiento de las imágenes y obtención del volumen

La segmentación volumétrica de las imágenes T1 de cada sujeto se realizó mediante el software FreeSurfer v5.3 (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>) implementado en una máquina virtual para Windows. Los pasos para obtener las estimaciones de volumen fueron los ejecutados por el algoritmo “recon-all” de FreeSurfer y fueron los siguientes:

1. Corrección de movimiento.
2. Corrección de la intensidad no uniforme.
3. Transformación afín de la imagen corregida por movimiento y por intensidad al atlas MNI305, se obtuvo la equivalencia de las coordenadas MNI en el sistema de Talairach.
4. Normalización de las fluctuaciones de intensidad.
5. Remoción del cráneo, se generó una máscara que contiene sólo al cerebro.
6. Segmentación subcortical automática en 6 etapas: a) Registro lineal al template GCA (Gaussian Classifier Atlas); b) Normalización canónica; c) Registro canónico; d) Remoción de cuello; e) Registro con cráneo; f) Etiquetado subcortical.
7. Cálculo de estadísticos (que permitió obtener el volumen promedio de la parcelación) de las estructuras subcorticales.

8. Segunda normalización para corregir intensidad.
9. Segmentación de materia blanca.
10. Cortado/rellenado: el cerebro medio se corta del cerebro, los hemisferios se separan y se binarizan.
11. Una vez obtenidos los estadísticos subcorticales se procedió a la reconstrucción de la corteza cerebral mediante el modelo de la superficie, se reconstruyó la superficie de materia blanca, posteriormente la superficie pial, ambas superficies se suavizaron, se registró a una esfera, se infló y posteriormente se calculó el grosor de materia gris (distancia en mm entre la superficie pial y la superficie de materia blanca), después se parceló la corteza cerebral de acuerdo al atlas de Desikan, al tener el valor de la superficie y del grosor cortical de cada parcela se estimó el volumen en cm³ de cada región cortical. Este procedimiento permitió obtener estimaciones volumétricas por cada sujeto.

Los análisis se centraron en un subconjunto de las regiones corticales del atlas Desikan y regiones subcorticales que tradicionalmente se consideran elementos clave de los siguientes 4 sistemas: (1) El sistema frontoestriatal y/o de control cognitivo (cíngulo anterior, la circunvolución frontal media caudal, la circunvolución rostral frontal media, la circunvolución frontal superior, pars triangularis, pars opercularis, pars orbitalis, (2) el sistema de memoria temporal medial (polo temporal, corteza entorrinal, parahipocampo, el hipocampo, y la amígdala); (3) el sistema de análisis espacial dorsal (parietal superior y parietal inferior) y (4) el sistema basado en objetos ventral (polo superior temporal, giro fusiforme medial temporal, corteza occipital lateral, cuneus, y giro lingual).

Procedimiento Quirúrgico

Se llevó a cabo con anestesia local con lidocaína simple al 2%, se fijó el marco estereotáctico Leibinger (Inomed, Freiburg, Alemania) al cráneo alineándolo con la línea orbitomedial. Se realizó una tomografía computada helicoidal con medio de contraste. Se obtuvieron cortes

axiales para identificar el plano entre la comisura anterior (AC) y la comisura posterior (PC); los cortes fueron efectuados de 2 mm de grosor sin espacio entre ellos y paralelos al nivel AC-PC y se calcularon las coordenadas con el software Praezis Plus V 3.0. (Inomed, Alemania) por método indirecto (X= 18 a 22 mm laterales, Y= 3.0 mm delante del punto medio comisural y Z= 3 a 4 mm bajo el plano comisural) y se ajustó por método de visualización directa. Una vez que el sitio de lesión se determinó se realizó un trépano 5 mm anterior a la sutura coronal, 30 a 35 mm lateral a la línea media, en dirección anteroposterior 60-70° de la línea AP-PC y 10-20° del plano medio sagital para la dirección mediolateral. Se utilizó un marco esteroetáctico Richert-Mundinger (Inomed Freiburg, Alemania). La evaluación intraoperatoria fue clínica mediante la observación de efectos adversos y de disminución de rigidez y bradicinesia contralateral al sitio operado durante una estimulación bipolar a 100 Hz desde 0.5 hasta 3.0 voltios. Una vez identificado éstos, se realizó la lesión del área cerebral seleccionada (GPi) mediante termocoagulación por radiofrecuencia a 85°C durante 90 segundos con un equipo N50 (Inomed Freiburg, Alemania).

La localización y extensión de las lesiones en todos los casos fue corroborada mediante la resonancia magnética postoperatoria.

ANÁLISIS DE DATOS

- *Reclutamiento*

Para evaluar las características de toda la población reclutada se realizó estadística descriptiva se obtuvieron las características demográficas (edad, escolaridad, años de evolución de la EP), motoras (UPDRS III ON, Equivalencia L-dopa (mg/día)), psiquiátricas (BAI, BDI), y cognitivas (Neuropsi, MMP, TOL, Stroop, WCST).

Se evaluó el desempeño de la muestra general en función del rango de edad y escolaridad según su ejecución en la prueba Neuropsi Breve y se reconoció el rango del desempeño cognitivo normal.

Efectos Neuropsicológicos en pacientes con EP sometidos a lesión del GPi

Siguiendo los criterios de Deterioro cognitivo (DCL), se analizó el perfil de paciente por paciente y se reconoció la presencia o ausencia de DCL y se identificó el subtipo de DCL clasificándolo en amnésico y no amnésico y a su vez, se subclasificó en de dominio único o de múltiples dominios.

- *Muestra basal*

Para evaluar las características de la muestra basal se realizó estadística descriptiva se obtuvieron las características demográficas (edad, escolaridad, años de evolución de la EP), motoras (UPDRS III ON, Equivalencia L-dopa (mg/día)), psiquiátricas (BAI, BDI), y cognitivas (Neuropsi, MMP, TOL, Stroop, WCST).

Se evaluó el desempeño de la muestra general en función del rango de edad y escolaridad según su ejecución en la prueba Neuropsi Breve y se reconoció el rango del desempeño cognitivo normal.

Siguiendo los criterios de DCL, se analizó el perfil de paciente por paciente y se reconoció la presencia o ausencia de DCL y se identificó el subtipo de DCL clasificándolo en amnésico y no amnésico y a su vez, se subclasificó en de dominio único o de múltiples dominios.

- *Asignación*

Para comparar las diferencias entre la población asignada a dos grupos: a) grupo que se asignó al grupo que sólo recibió tratamiento Farmacológico (Control) y b) el grupo que fue asignado a tratamiento quirúrgico (Lesión del GPi), para comparar las medias de las características demográficas (edad, escolaridad, años de evolución de la EP), motoras (UPDRS III ON, Equivalencia L-dopa (mg/día)), psiquiátricas (BAI, BDI), y cognitivas (Neuropsi, MMP, TOL, Stroop, WCST), se realizó una prueba t de student. Se estableció como nivel de significancia $p < 0.05$.

Para evaluar la incidencia en cuadros de DCL y demencia de los pacientes sometidos a lesión del GPi, se analizó cada uno de los perfiles de ejecución de los pacientes y se estableció si

cumplió con los criterios de DCL o demencia, el tipo de DCL se clasificó en amnésico de un solo dominio; amnésico de múltiples dominios; no amnésico de un solo dominio y no amnésico de múltiple dominio

- *Seguimiento a 12 meses*

Para comparar los efectos del tratamiento farmacológico y la lesión del GPi, se calculó la diferencia entre cada paciente entre su desempeño basal y el desempeño en el seguimiento a 12 meses, se promediaron los valores de las características demográficas (edad, escolaridad, años de evolución de la EP), motoras (UPDRS III ON, Equivalencia L-dopa (mg/día)), psiquiátricas (BAI, BDI), y cognitivas (Neuropsi, MMP, TOL, Stroop, WCST), incidencia DCL y se utilizó el análisis estadístico de Wilcoxon. Se estableció como nivel de significancia $p < 0.05$.

Para evaluar las diferencias entre la ejecución pre y post-operatoria para cada grupo, se realizó la prueba de Wilcoxon, para cada grupo (farmacológico y lesión del GPi) para las características motoras (UPDRS III ON, Equivalencia L-dopa (mg/día)), psiquiátricas (BAI, BDI), y cognitivas (Neuropsi, MMP, TOL, Stroop, WCST) y para el puntaje total del H-Y, UPDRS, Neuropsi, MMP, BAI, BDI, TOL, Stroop, WCST), Se estableció como nivel de significancia $p < 0.05$.

Para evaluar las diferencias entre la ejecución pre y post-operatoria, entre los grupos, se realizó la prueba U de Mann para muestras independientes, para cada subescala y para el puntaje total del H-Y, UPDRS, Neuropsi, MMP, BAI, BDI, TOL, Stroop, WCST), Se estableció como nivel de significancia $p < 0.05$.

- *Seguimiento a 18 meses*

Para evaluar los cambios entre el desempeño basal y los seguimientos a 12 y 18 meses asociados al tratamiento farmacológico y a la lesión del GPi, se realizó el análisis estadístico de Friedman y se realizó un análisis poshoc de Wilcoxon por pares de medición (Basal vs 12 meses; basal vs 12 meses; 12 meses vs 18 meses).

Efectos Neuropsicológicos en pacientes con EP sometidos a lesión del GPi

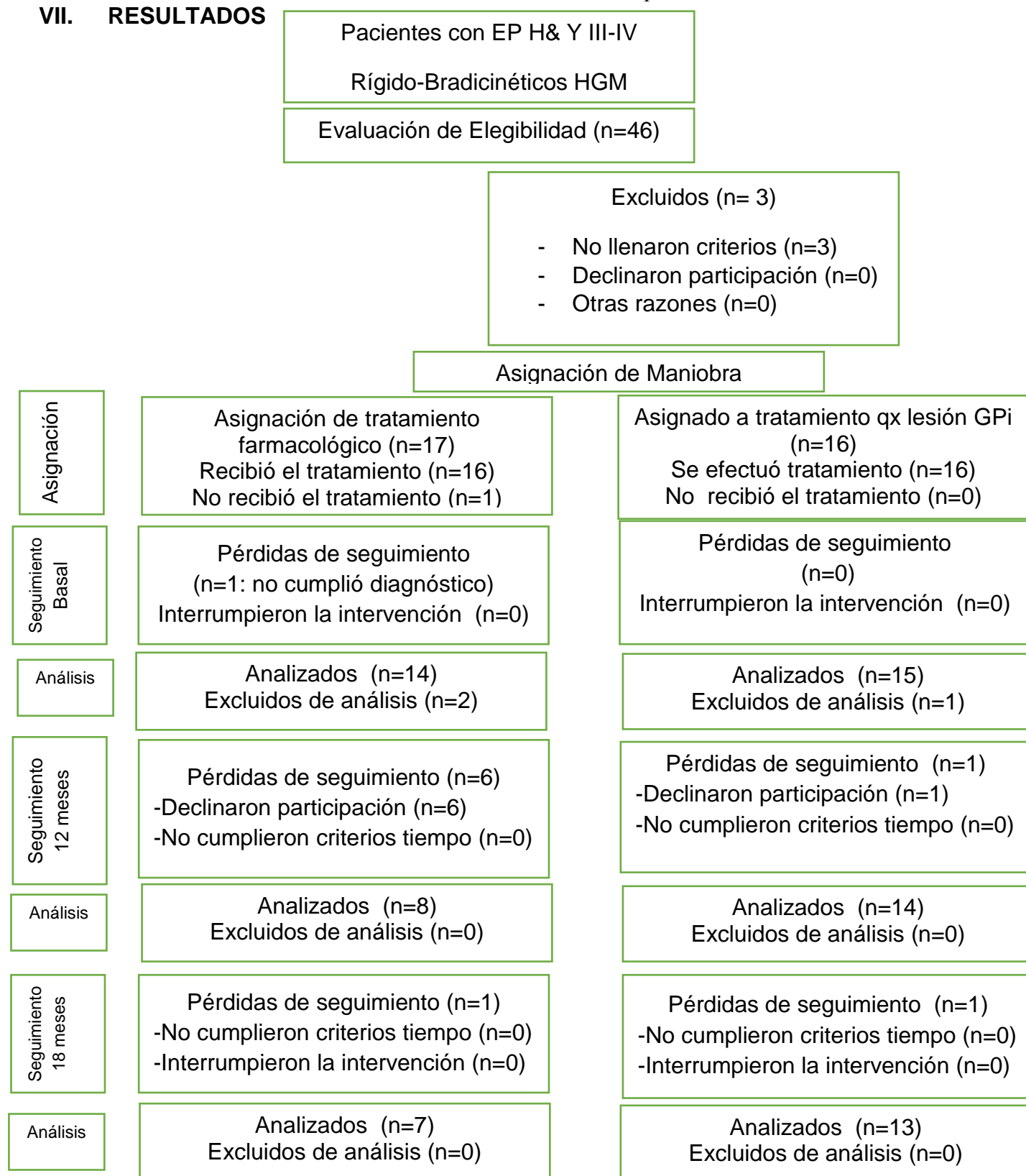
Para evaluar las diferencias entre la ejecución pre y post-operatoria para cada grupo, se realizó la prueba de Wilcoxon, para cada grupo (farmacológico y lesión del GPi) para cada subescala y para el puntaje total del H-Y, UPDRS, Neuropsi, MMP, BAI, BDI, TOL, Stroop, WCST), Se estableció como nivel de significancia $p < 0.05$.

Para evaluar las diferencias entre la ejecución pre y post-operatoria, entre los grupos, se realizó la prueba U de Mann para muestras independientes, para cada subescala y para el puntaje total del H-Y, UPDRS, Neuropsi, MMP, BAI, BDI, TOL, Stroop, WCST), Se estableció como nivel de significancia $p < 0.05$.

Para evaluar la incidencia en cuadros de DCL y demencia de los pacientes sometidos a lesión del GPi, se realizó el mismo procedimiento que en el seguimiento basal y se correlacionaron con los volúmenes regionales. Se corrieron correlaciones parciales se realizaron considerando los volúmenes regionales en las 4 redes se correlacionan de manera diferente con las medidas de MMSE, Total NEUROPSI, DCL y tipo de DCL. Se estableció como nivel de significancia una $p < 0,05$.

Para evaluar si el grupo de pertenencia se asocia a la evolución de demencia, se realizó una ji cuadrada. Se estableció como nivel de significancia una $p < 0,05$.

VII. RESULTADOS



En la Figura, se presenta el CONSORT en el cual se detalla el número de pacientes que se evaluaron en total en la fase de reclutamiento de la muestra y también se presenta la cantidad de pacientes excluidos y la razón por las que no se incluyeron en la muestra total.

Reclutamiento

En la fase de reclutamiento se evaluaron 46 pacientes, de los cuáles se excluyeron 3 por presencia de demencia vascular, parkinsonismo y parálisis bulbar progresiva. La muestra reclutada quedo conformada por 43 pacientes: 30 hombres y 13 mujeres, edad (X=61 años; DE=10.99), años de evolución (X= 6.71; DE=3.82), con dosis equivalente a L-dopa (X=873.27 mg/día; DE=425.53), UPDRS III ON (X=23.05; DE=10.43), H&Y (I: 2; II: 5; III=21; IV=11), las características demográficas se presentan en la tabla 6.

Tabla 6. Características Demográficas de la población reclutada

Muestra	Edad X (DE)	Sexo (H/M)	Escolaridad X (DE)	Años de Evolución X (DE)	UPDRS III ON X (DE)	Estadio H& Y	Equivalencia L-dopa (mg/día) X (DE)
n=43	61,27(10,92)	H:30 M:13	12.19(5,12)	6.71(3,82)	23.05 (10,43)	I: 2 II: 5 III: 21 IV: 11 V: 0	873,27 (425,53)
Rango	43,00-78,00	n/A	1-18	1,00- 15,00	2,00- 38,00	n/A	300,00- 1687,50

Tabla 6. Se muestran las características demográficas de la muestra reclutada. X: media; DE: desviación estándar; UPDRS III: puntaje en la escala UPDRS en el apartado III, mg/día: miligramos por día.

De los 43 pacientes se reconoció que la media de la muestra presentaba síntomas moderados de ansiedad (BAI X= 18.48), síntomas leves de depresión (BDI X= 15.26; y un desempeño cognitivo normal (NEUROPSI X=91.30) (Tabla 7).

Tabla 7. Características Neuropsicológicas y Psiquiátricas

Muestra	BAI X (DE)	BDI X (DE)	MMP X (DE)	NEUROPSI X (DE)
43	18,48 (13,56)	15,26 (11,75)	26,02 (4,37)	91, 30 (16,88)

Tabla 7. Se muestran las características neuropsicológicas y psiquiátricas de toda la muestra. X: media; DE: desviación estándar; BAI: Inventario de Ansiedad de Beck, BDI: Inventario de Depresión de Beck; MMP: Mini-Mental-Parkinson; NEUROPSI: Evaluación Neuropsicológica Breve.

En la tabla 8, se muestran las frecuencias según la severidad de los totales de las pruebas y escalas neuropsicológicas y psiquiátricas de toda la muestra.

Tabla 8. Características Neuropsicológicas y Psiquiátricas

Muestra	BAI Severidad	BDI Severidad	MMP rango	NEUROPSI Severidad
43	Normal: 4 Leve: 20 Moderado:11 Severo: 8	Normal: 14 Leve: 14 Moderado:8 Severo:6	SSD:32 CSD:11	Normal: 25 Leve: 9 Moderado: 9 Severo:0

Tabla 8. Se muestran las frecuencias según la severidad de los totales de las pruebas y escalas neuropsicológicas y psiquiátricas de toda la muestra. X: media; DE: desviación estándar; BAI: Inventario de Ansiedad de Beck (Normal: 0-5, Leve: 6-15, Moderado: 16-30, Severo: 31-63). BDI: Inventario de Depresión de Beck (Normal: 0-9, Leve: 10-16, Moderado: 17-29, Severo: 30-36), MMP: Mini-Mental-Parkinson (SSD) Sin sospecha de deterioro cognitivo ≥ 24 ; (CSD) Con sospecha de deterioro cognitivo ≤ 24 . NEUROPSI: Evaluación Neuropsicológica Breve severidad.

En la figura 9, se muestran las frecuencias de ausencia o sospecha de deterioro cognitivo según el puntaje del Mini-Mental-Parkinson.

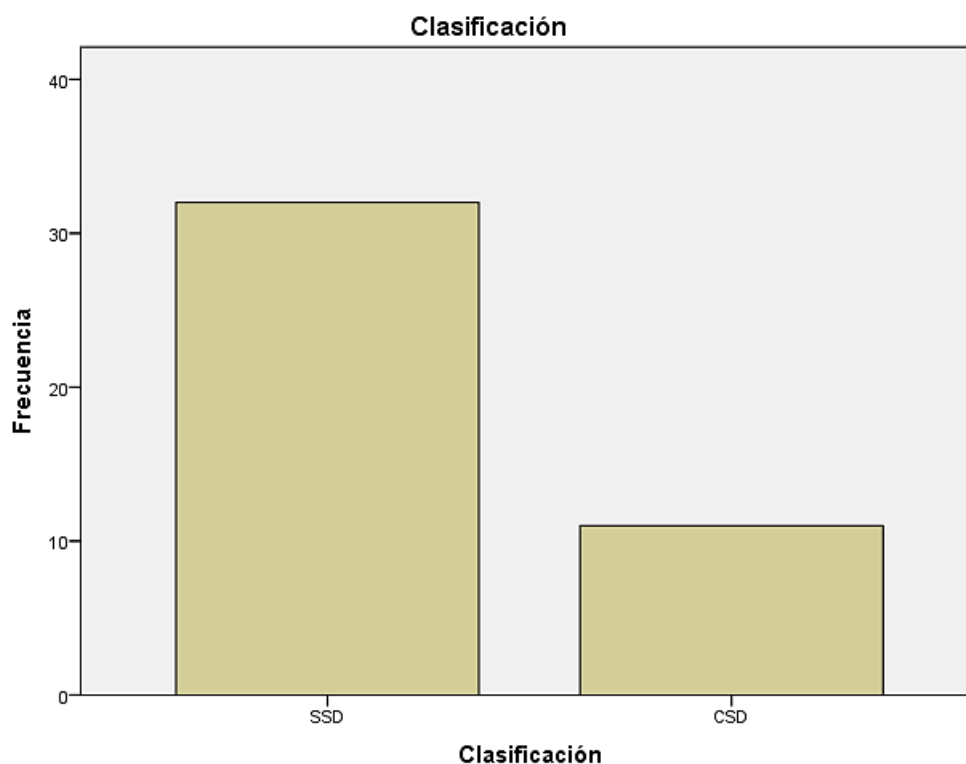


Figura 9. Se representa en las barras la frecuencia de la muestra reclutada en los que se sospecha de deterioro cognitivo según los puntajes obtenidos en el MMP: Mini-Mental-Parkinson. CSD: Con sospecha de deterioro (11); SSD: Sin sospecha de deterioro (32).

En la figura 10, se muestran las frecuencias de desempeño según los puntajes obtenidos en el NEUROPSI breve.

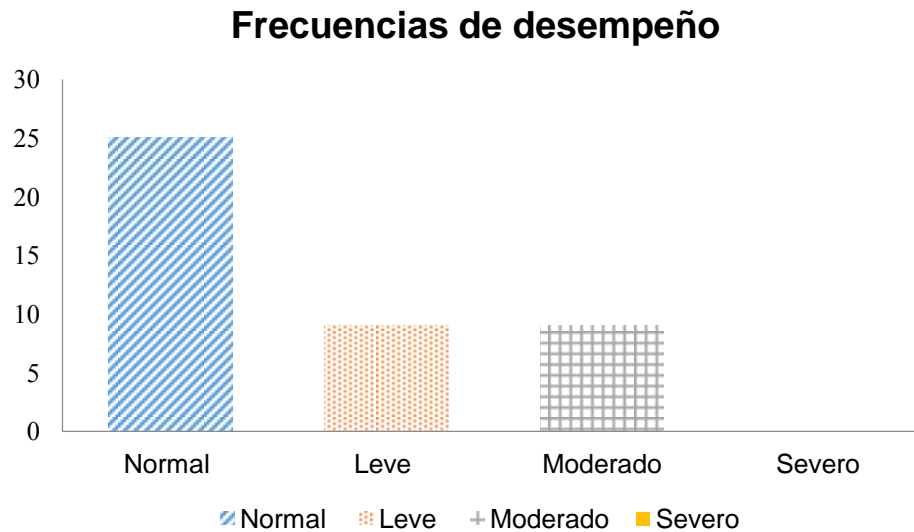


Figura 10. Se representa las frecuencias de desempeño según los puntajes obtenidos en la batería Neuropsicológica NEUROPSI. Normal: Desempeño Normal (25) Leve: alteraciones Leves (9) Moderado: Alteraciones Moderadas (9) Severo: Alteraciones Severas (0).

Se evaluó el desempeño de la muestra general en función del rango de edad y escolaridad según su ejecución en la prueba Neuropsi Breve (Tabla 10 y Figura 11) y se reconoció la presencia de Alteraciones Moderadas en el procesamiento visoespacial (Copia de Figura), alteraciones moderadas en la comprensión verbal y en la secuenciación de movimientos alternos, así como en la recuperación espontánea de la huella mnésica así como ante el uso de claves.

Tabla 10. Puntajes de cada una de las subpruebas del NEUROPSI (Rangos según el perfil) de la muestra reclutada

Variable	Media	Rango
NEUROPSI Orientación	5,93	Normal
NEUROPSI Dígitos en regresión	3,48	Normal
NEUROPSI Detección visual	10,11	Normal
NEUROPSI Resta	4,32	Normal
NEUROPSI Curva memoria	4,41	Normal
NEUROPSI Copia figura	9,40	Moderado
NEUROPSI Denominación	7,74	Normal
NEUROPSI Repetición	4,09	Normal
NEUROPSI Comprensión	5,23	Moderado

NEUROPSI Fluidez verbal semántica	18,62	Normal
NEUROPSI Fluidez verbal fonológica	9,09	Normal
NEUROPSI Lectura	2,60	Normal
NEUROPSI Dictado	1,00	Normal
NEUROPSI Copia	1,00	Normal
NEUROPSI Semejanzas	4,66	Normal
NEUROPSI Cálculo	2,07	Normal
NEUROPSI Secuenciación	,42	Normal
NEUROPSI Cambio de posición derecha	,83	Normal
NEUROPSI Cambio de posición izquierda	1,11	Normal
NEUROPSI Movimientos alternos	1,00	Moderado
NEUROPSI Movimientos opuestos	1,60	Normal
NEUROPSI Evocación figura	7,22	Normal
NEUROPSI Evocación espontanea	1,74	Moderado
NEUROPSI Evocación claves	2,39	Moderado
NEUROPSI Evocación reconocimiento	4,81	Normal

Tabla 10. Puntajes de cada una de las subpruebas del NEUROPSI (Rangos según el perfil) de la muestra reclutada). Se observa el sombreado en los puntajes arrojados como “Moderado”.

NEUROPSI
EVALUACION NEUROPSICOLOGICA BREVE EN ESPAÑOL
 (Dra. Feggy Ostrosky-Solis; Dr. Alfredo Ardila y Dra. Mónica Rosselli).

RANGO DE EDAD: 51 -65
NOMBRE

NIVEL DE ESCOLARIDAD: 10-24 AÑOS DE ESTUDIO
EDAD **SEXO**

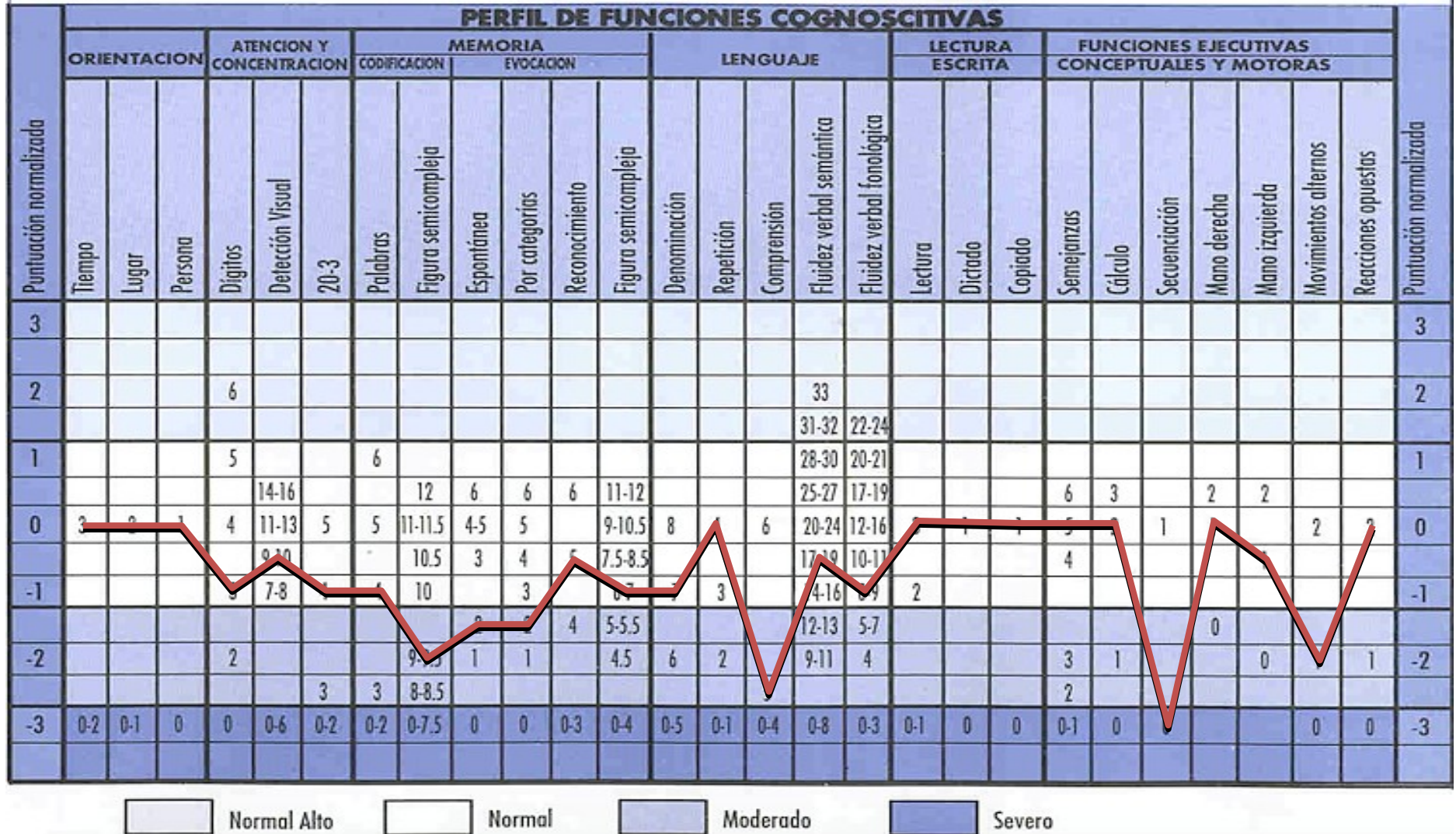


Figura 11. Se representa el perfil de desempeño en NEUROPSI. En la línea se muestra el desempeño general de toda la muestra en las subpruebas de la Batería Neuropsicológica NEUROPSI breve.

Se evaluó el desempeño de la muestra reclutada en las pruebas de FE (WCST, Stroop y TOL) (Tabla 11).

Tabla 11. Puntajes de cada una de las pruebas de FE de la muestra reclutada.

Tarea	X	DE	Percentil
Stroop Color-Palabra	50.03	18.12	85
WCST errores	12.45	7.00	87
WCST perseveraciones	19.00	13.00	45
TOL tiempo inicio	92.50	23.29	79
TOL tiempo ejecución	440.37	280.99	10
TOL movimientos	64.56	37.44	3

Tabla 11. Se muestran la media, desviación estándar y percentiles de los puntajes de cada una de las subpruebas de FE de la muestra reclutada. X: media; DE: desviación estándar; WCST: Wisconsin Card Sorting Test; TOL: Torre de Londres. Los rangos percentiles se distribuyen de la siguiente manera: >75: Arriba del promedio; 26-75: Promedio; 16-5: Alteraciones moderadas; <2: Alteraciones Severas.

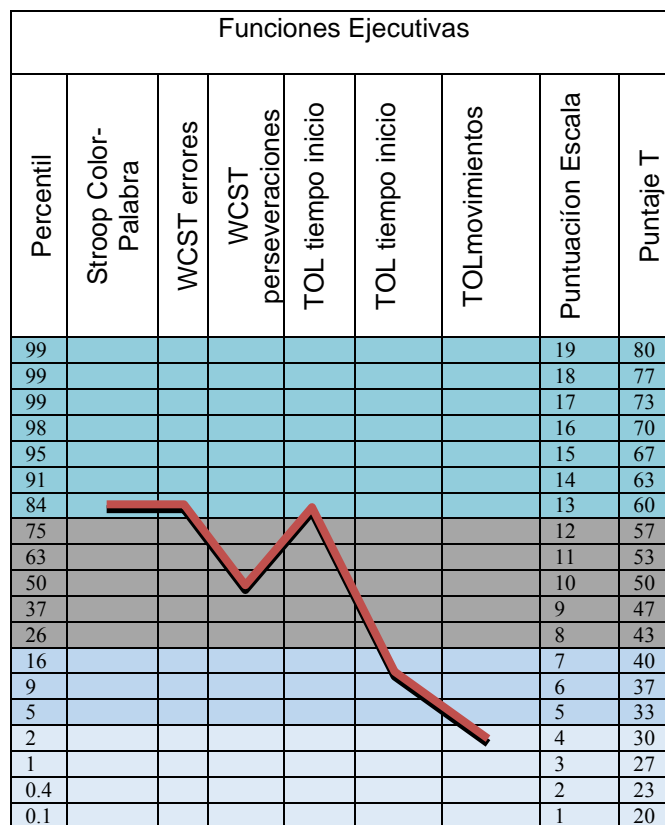


Figura 12. En la línea se representa el perfil de desempeño de los pacientes en las subpruebas de FE. WCST: Wisconsin Card Sorting Test; TOL: Torre de Londres. Los rangos percentiles se distribuyen de la siguiente manera: >75: Arriba del promedio; 26-75: Promedio; 16-5: Alteraciones moderadas; <2: Alteraciones Severas.

Efectos Neuropsicológicos en pacientes con EP sometidos a lesión del GPi

Se analizó el perfil de paciente por paciente y se caracterizó su desempeño cognitivo en desempeño normal, presencia de DCL y presencia de Demencia (figura 13).

DESEMPEÑO NEUROPSICOLÓGICO

Normal DCL Demencia

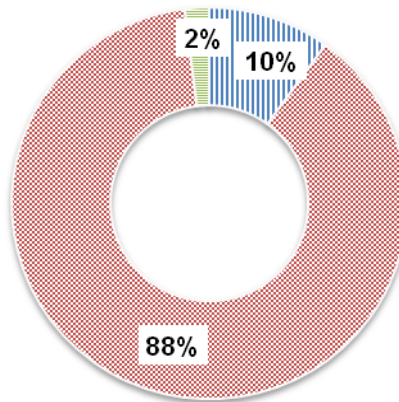


Figura 13. En la figura se muestra el porcentaje de la muestra con desempeño neuropsicológico normal (10%), Deterioro Cognitivo Leve (88%) y demencia (2%).

Seguendo los criterios de DCL en subtipos (DCL de tipo amnésico y no amnésico), se analizó el subtipo de DCL lo que se grafica en la figura 14.

Subtipo DCL

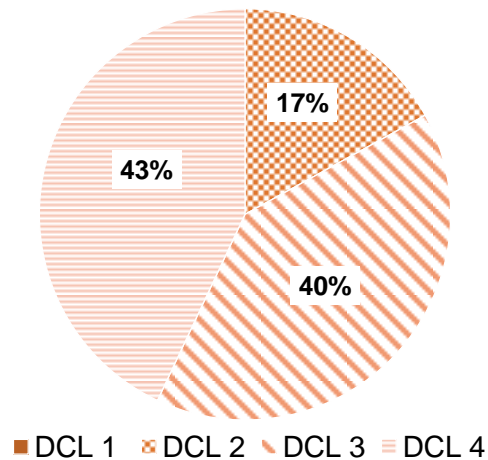


Figura 14. En la figura se muestra el porcentaje por subtipo de DCL de la muestra con DCL. DCL 1: amnésico de dominio único; DCL 2: amnésico de dominio múltiple; DCL 3: no amnésico de dominio único; DCL 4; No amnésico de dominio múltiple.

Muestra Basal

La muestra basal quedó conformada por 33 pacientes, 17 asignados al grupo de tratamiento farmacológico y 16 a tratamiento quirúrgico (lesión del GPi). Del grupo control 1 sujeto fue asignado a ECP y no completo la evaluación neuropsicológica por lo que se excluyó de la muestra. Del grupo experimental se excluyó un paciente pues había recibido tratamiento quirúrgico previo.

La muestra final en estado basal quedo conformada por 32 pacientes con EP H& Y III-IV, Rígido-Bradícinéticos del Hospital General de México. En la tabla 12 se muestran las medias y desviaciones estándar de las características demográficas de toda la muestra en estado basal.

Tabla 12. Características Demográficas

Muestra	Edad X (DE)	Escolaridad X (DE)	Años de Evolución X (DE)	UPDRS III ON X (DE)	Equivalencia L-dopa (mg/día) X (DE)
n=32	59.67 (10.77)	11.90 (5.07)	6.46 (2.90)	26.29 (8.13)	735.41 (3.43)

Tabla 12. Se muestran las características demográficas de toda la muestra. X: media; DE: desviación estándar; UPDRS III: puntaje en la escala UPDRS en el apartado III, mg/día: miligramos por día.

De los 32 pacientes se reconoció que la media de la muestra presentaba síntomas moderados de ansiedad (BAI X= 17.52), síntomas leves de depresión (BDI X= 15.54; y un desempeño cognitivo global normal (NEUROPSI x=92.26) (Tabla 13).

Tabla 13. Características Neuropsicológicas y Psiquiátricas

Muestra	BAI X (DE)	BDI X (DE)	MMP X (DE)	NEUROPSI X (DE)
n=32	17.54 (12.74)	15.54 (11.63)	26.35 (4.79)	92.26 (16.31)

Tabla 13. Se muestran las características neuropsicológicas y psiquiátricas de toda la muestra. X: media; DE: desviación estándar; BAI: Inventario de Ansiedad de Beck, BDI: Inventario de Depresión de Beck; MMP: Mini-Mental-Parkinson; NEUROPSI: Evaluación Neuropsicológica Breve

Tabla 14. Características Neuropsicológicas y Psiquiátricas

Muestra	BAI Severidad	BDI Severidad	MMP Severidad	NEUROPSI Severidad
32	Normal: 2 Leve: 16 Moderado: 10 Severo: 4	Normal: 10 Leve: 11 Moderado:6 Severo:5	SSD:24 CSD:8	Normal: 17 Leve: 7 Moderado:8

Tabla 14. Se muestran las frecuencias según la severidad de los totales de las pruebas y escalas neuropsicológicas y psiquiátricas de toda la muestra. X: media; DE: desviación estándar; BAI: Inventario de Ansiedad de Beck (Normal: 0-5, Leve: 6-15, Moderado: 16-30, Severo: 31-63). BDI: Inventario de Depresión de Beck (Normal: 0-9, Leve: 10-16, Moderado: 17-29, Severo: 30-36), MMP: Mini-Mental-Parkinson (SSD) Sin sospecha de deterioro cognitivo ≥ 24 ; (CSD) Con sospecha de deterioro cognitivo ≤ 24 . NEUROPSI: Evaluación Neuropsicológica Breve.

Se evaluó el desempeño de la muestra basal en función del rango de edad y escolaridad según su ejecución en la prueba Neuropsi Breve (Tabla 15 y Figura 15) y se reconoció la presencia de Alteraciones Moderadas en el procesamiento visoespacial (Copia de Figura), alteraciones moderadas en la comprensión verbal, secuenciación (abstracción) y en la secuenciación de movimientos alternos, así como en la recuperación espontánea de la huella mnésica así como ante el uso de claves.

Tabla 15. Puntajes de cada una de las subpruebas del NEUROPSI (Rangos según el perfil) de los pacientes del grupo sometido a tratamiento farmacológico.

Variable	Media	Rango
NEUROPSI Orientación	5,93	Normal
NEUROPSI Dígitos en regresión	3,37	Normal
NEUROPSI Detección visual	9,96	Normal
NEUROPSI Resta	4,28	Normal
NEUROPSI Curva memoria	4,40	Normal
NEUROPSI Copia figura	9,25	Moderado
NEUROPSI Denominación	7,90	Normal
NEUROPSI Repetición	4,00	Normal
NEUROPSI Comprensión	5,16	Moderado
NEUROPSI Fluidez verbal semántica	18,25	Normal

NEUROPSI Fluidez verbal fonológica	8,71	Normal
NEUROPSI Lectura	2,51	Normal
NEUROPSI Dictado	1,00	Normal
NEUROPSI Copia	1,00	Normal
NEUROPSI Semejanzas	4,58	Normal
NEUROPSI Cálculo	2,16	Normal
NEUROPSI Secuenciación	,34	Severo
NEUROPSI Cambio de posición derecha	,84	Normal
NEUROPSI Cambio de posición izquierda	1,03	Normal
NEUROPSI Movimientos alternos	.78	Moderado
NEUROPSI Movimientos opuestos	1,53	Normal
NEUROPSI Evocación figura	7,15	Normal
NEUROPSI Evocación espontanea	1,56	Moderado
NEUROPSI Evocación claves	2,21	Moderado
NEUROPSI Evocación reconocimiento	4,81	Normal

Tabla 15. Puntajes de cada una de las subpruebas del NEUROPSI (Rangos según el perfil) de la muestra reclutada). Se observa el sombreado en los puntajes arrojados como “Moderado o Severo”.



Figura 15. En la figura se representa el perfil de desempeño en NEUROPSI. En la línea se muestra el desempeño general de toda la muestra en las subpruebas de la Batería Neuropsicológica NEUROPSI breve.

Asignación.

Se asignaron 29 pacientes a dos grupos, que cumplieron con los criterios de inclusión, el grupo de pacientes que recibió tratamiento farmacológico y el grupo que fue sometido a lesión del GPi y se compararon sus características demográficas y compararon las 2 muestras mediante la prueba U de Mann Whitney (tabla 16), solo se reconocieron diferencias estadísticamente significativas en el puntaje UPDRS ON en donde el grupo sometido a cirugía mostró un mayor puntaje que el grupo sometido a tratamiento farmacológico.

Tabla 16. Características Demográficas

Muestra n= 29 Grupo	Edad Media (DE)	Se- xo H/M	Escolari- dad Media (DE)	Años de Evoluci- ón Media (DE)	Esta- dio H&Y	UPDRS III ON Media (DE)	Equivalen- cia L-dopa (mg/día) Media (DE)
Farmacológico n= 14	64.64 (9.68)	H:12 M: 2	12.39 (5.81)	6.42 (4.20)	I: II: III:9 IV:6 V:	19.75 (7.64)	785.37 (386.08)
Lesión del GPi n= 15	58.22 (10.37)	H:7 M:8	10.40(5.27)	5.80 (1.56)	I: II: III:8 IV: 7 V:	29.46 (7.68)	658.85 (321.73)
p	.123	--	.217	.780	--	.004*	.395

Tabla 16. Se muestran las características demográficas de ambos grupos. Mediana y Rango; UPDRS III: puntaje en la escala UPDRS en el apartado III, mg/día: miligramos por día. Se realizó una prueba de U de Mann para muestras independientes con un nivel de significancia *p>.05

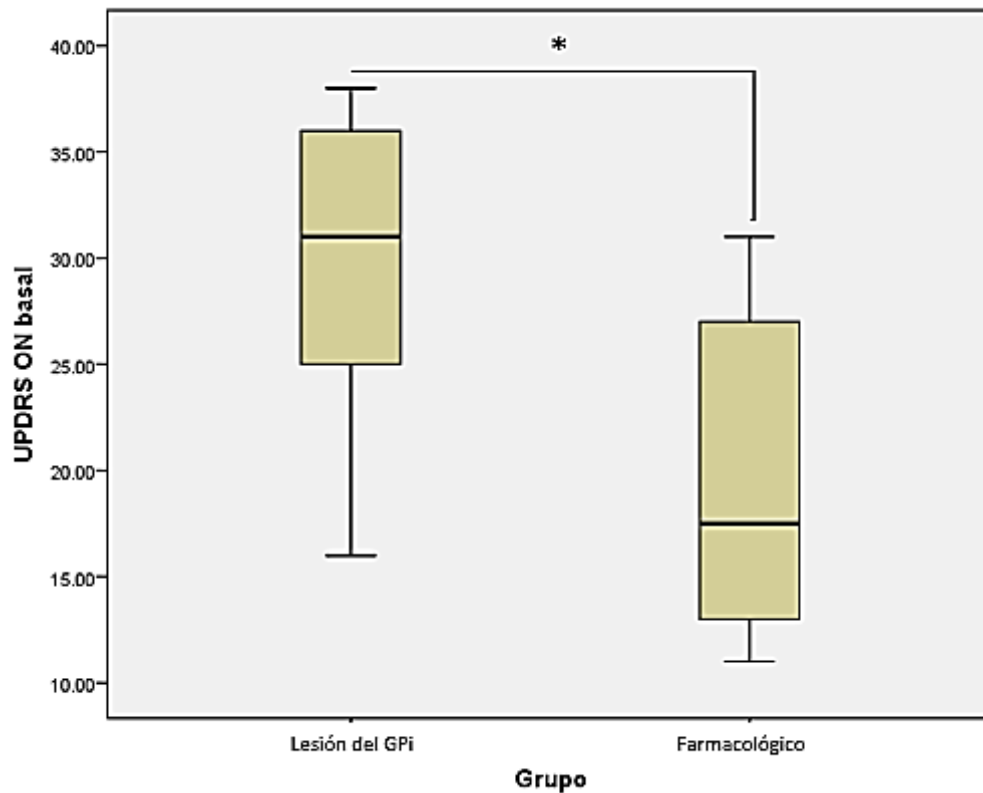


Figura 16. Gráfica muestra la diferencia entre el grupo experimental y el grupo control en el Puntaje de la Escala UPDRS ON (capítulo III). En el que se encontró una diferencia estadísticamente significativa. Se realizó una prueba de U de Mann para muestras independientes con un nivel de significancia $*p > .05$

Se comparó el desempeño de ambos grupos en los inventarios de ansiedad, depresión y en el puntaje total del Mini-Mental Parkinson y NEUROPSI Breve (tabla 17), encontrando diferencias significativas ($p=0.02$) en el Inventario de Ansiedad, en el que el grupo sometido a cirugía mostró síntomas más elevados que el grupo sometido a tratamiento farmacológico (Tabla 17).

Tabla 17. Características Neuropsicológicas y Psiquiátricas

Muestra n=29 Grupo	BAI Mediana (Rango)	BDI Mediana (Rango)	MMP Mediana (Rango)	NEUROPSI Mediana (Rango)
Farmacológico n= 14	10 (22)	11 (29)	27.5 (12)	93 (64)
Lesión del GPi n= 15	16 (47)	16 (48)	28 (17)	93 (47)
p	.020*	.118	.780	.561

Tabla 17. Se muestran las características Neuropsicológicas y Psiquiátricas de ambos grupos. Mediana y Rango; BAI: Inventario de Ansiedad de Beck, BDI: Inventario de Depresión de Beck; MMP: Mini-Mental-Parkinson; NEUROPSI: Evaluación Neuropsicológica Breve. Se realizó una prueba de U de Mann para muestras independientes con un nivel de significancia $*p>.05$

Se comparó el desempeño neuropsicológico de los pacientes con EP de cada grupo (cada una de las subpruebas del MiniMental MMP, Neuropsi) y se reconocieron diferencias significativas solamente en la tarea de Movimientos alternos en el que el grupo sometido a lesión del GPi mostró una mayor afectación que el grupo sometido a tratamiento farmacológico ($p=0.033$) (tabla 18).

Tabla 18. Puntajes de los pacientes del grupo sometido a tratamiento farmacológico y a lesión en GPi

Variable	Farmacológico MEDIANA (rango)	Lesión MEDIANA (rango)	p
MMPT Total	27.5 (12)	28 (17)	.780
NEUROPSI Orientación	6 (1)	6 (1)	.983
NEUROPSI Dígitos en regresión	3 (3)	3 (4)	.847
NEUROPSI Detección visual	9 (15)	13 (11)	.057
NEUROPSI Resta	5 (5)	4 (2)	.331
NEUROPSI Curva memoria	5 (2)	5 (3)	.591
NEUROPSI Copia figura	10 (6)	10 (7)	.780
NEUROPSI Denominación	8 (3)	8 (0)	.747
NEUROPSI Repetición	4 (0)	4 (0)	1.00
NEUROPSI Comprensión	6 (3)	5 (3)	.586
NEUROPSI Fluidez verbal semántica	17 (21)	17 (27)	.880
NEUROPSI Fluidez verbal fonológica	8.5 (11)	7 (15)	.201
NEUROPSI Lectura	3 (7)	3 (3)	.880
NEUROPSI Dictado	1 (0)	1 (0)	1.00
NEUROPSI Copia	1 (0)	1 (0)	1.00
NEUROPSI Semejanzas	5 (4)	5 (5)	.496
NEUROPSI Cálculo	2 (2)	2 (2)	.786
NEUROPSI Secuenciación	0 (1)	0 (1)	.762
NEUROPSI Cambio de posición derecha	1 (2)	1 (2)	.715

Efectos Neuropsicológicos en pacientes con EP sometidos a lesión del GPi

NEUROPSI Cambio de posición izquierda	1 (2)	1 (2)	.847
NEUROPSI Movimientos alternos	1 (2)	0 (2)	.033
NEUROPSI Movimientos opuestos	2 (2)	2 (2)	1.00
NEUROPSI Evocación figura	8 (8)	8 (8)	.949
NEUROPSI Evocación espontánea	1 (4)	2 (4)	.847
NEUROPSI Evocación claves	2.5 (6)	2 (4)	.747
NEUROPSI Evocación reconocimiento	5 (6)	5 (3)	.914
Neuropsi Total	93 (64)	93 (47)	.561

Tabla 18. Puntajes de los pacientes del grupo sometido a tratamiento farmacológico y a lesión en GPi en UPDRS ON, dosis de L-Dopa, BAI, BDI, MMP, NEUROPSI, WSCT, Stroop y TOL. Se realizó una prueba de U de Mann para muestras independientes con un nivel de significancia $*p > .05$

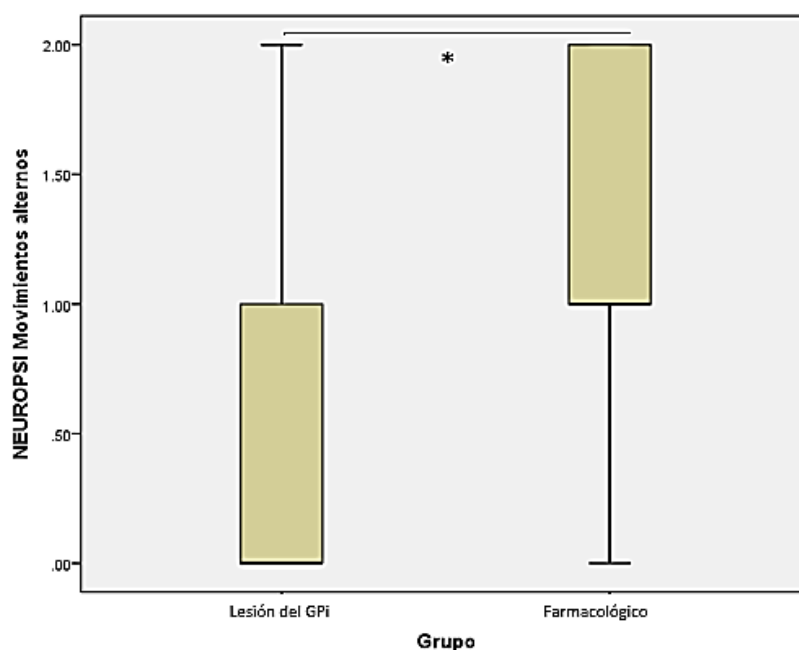


Figura 17. Gráfica muestra la diferencia entre el grupo sometido a lesión del GPi y el grupo que recibió tratamiento farmacológico, en el Puntaje de la subprueba de Movimientos alternos, en la que se encontró una diferencia estadísticamente significativa. Se realizó una prueba de U de Mann para muestras independientes con un nivel de significancia $*p > .05$

NEUROPSI
EVALUACION NEUROPSICOLOGICA BREVE EN ESPAÑOL
 (Dra. Feggy Ostrosky-Solis; Dr. Alfredo Ardila y Dra. Mónica Rosselli).

RANGO DE EDAD: 51 -65

NIVEL DE ESCOLARIDAD: 10-24 AÑOS DE ESTUDIO

NOMBRE

EDAD

SEXO

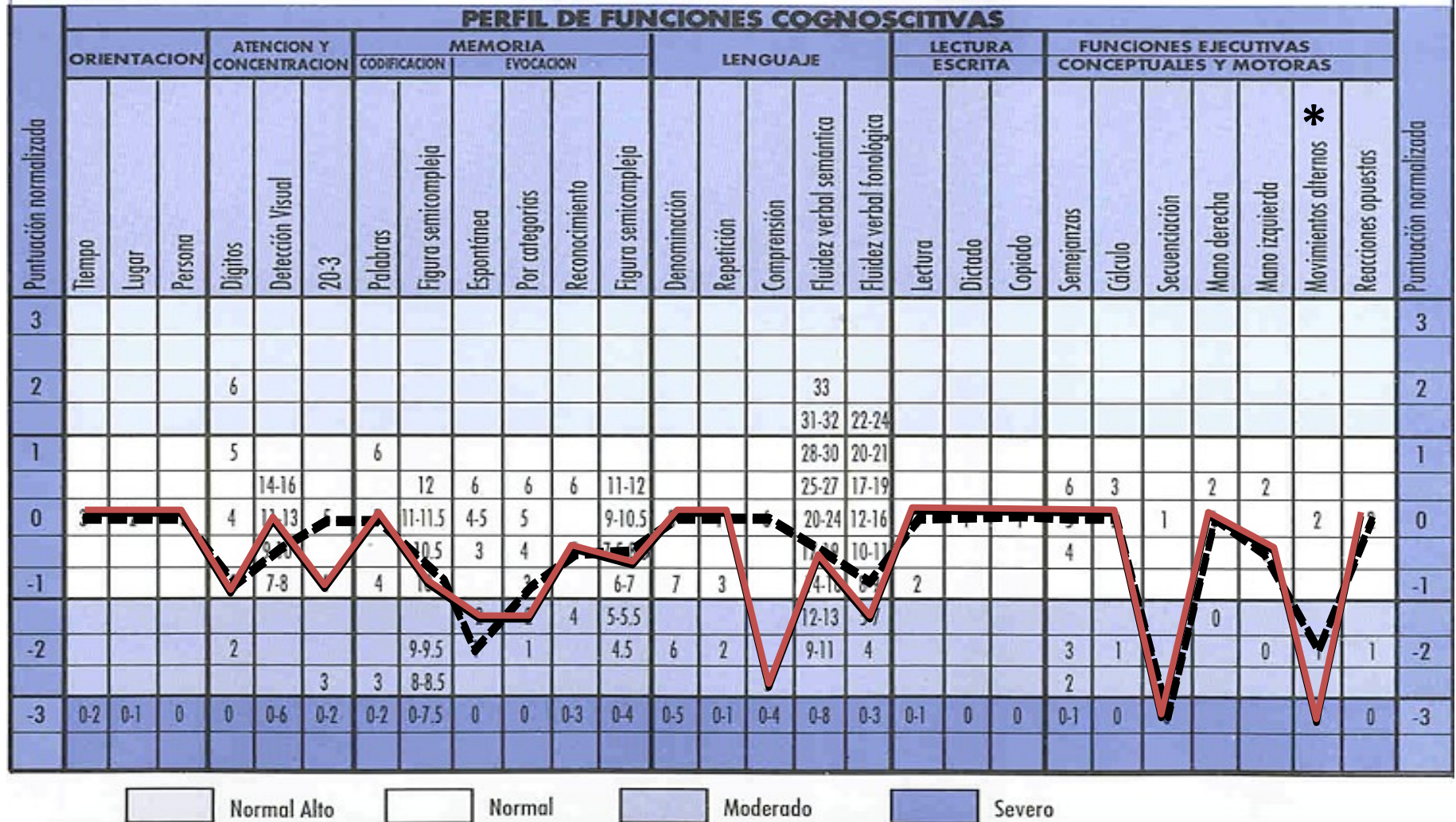


Figura 18. Perfil de ejecución de ambos grupos en la prueba NEUROPSI Breve. En la línea punteada se representa las medianas de la Bateria NEUROPSI para el grupo farmacológico y en la línea continua el grupo sometido a lesión en GPI.

Tabla 19. Puntajes de cada una de las pruebas de FE de de ambos grupos.

Variable	Farmacológico		Lesión		p
	MEDIA (DE)	Percentil	MEDIA (DE)	Percentil	
Stroop Color-Palabra	19 (44)	10	26.5 (45)	30	.379
WCST errores	62.63(43)	9	54.3(29)	13	.134
WCST perseveraciones	42.27(152)	12	35.57(160)	18	.979
TOL tiempo inicio	53 (76)	51	48.5 (86)	44	.413
TOL tiempo ejecución	423 (566)	13	386.5 (475)	21	.449
TOL movimientos	89 (79)	1	84 (77)	1	.740

En la tabla 19 se muestran la media, DE (desviación estándar) y percentiles de los puntajes de cada una de las subpruebas de FE de la muestra reclutada. X: media; DE: desviación estándar; WCST: Wisconsin Card Sorting Test; TOL: Torre de Londres. Los rangos percentiles se distribuyen de la siguiente manera: >75: Arriba del promedio; 26-75: Promedio; 16-5: Alteraciones moderadas;y <2: Alteraciones Severas.

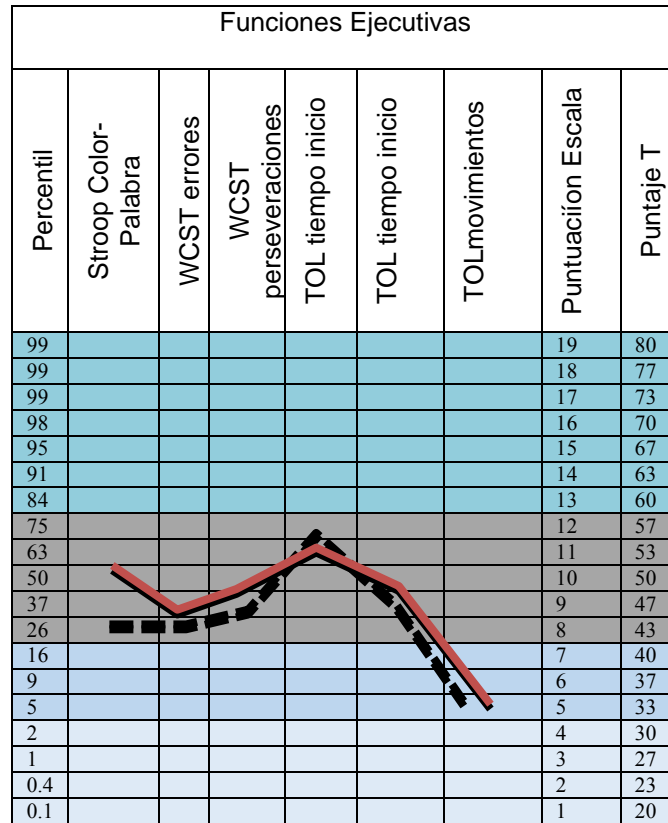


Figura 19. En la línea se representa el perfil de desempeño de los pacientes, en la línea punteada se representa las medianas para el grupo farmacológico y en la línea continua el grupo sometido a lesión en GPi de las subpruebas de las FE. WCST: Wisconsin Card Sorting Test; TOL: Torre de Londres. Los rangos percentiles se distribuyen de la siguiente manera: >75: Arriba del promedio; 26-75: Promedio; 16-5: Alteraciones moderadas;y <2: Alteraciones Severas.

Se analizó el perfil de paciente por paciente y se caracterizó su desempeño cognitivo en desempeño normal, presencia de DCL y presencia de Demencia (figura 20).

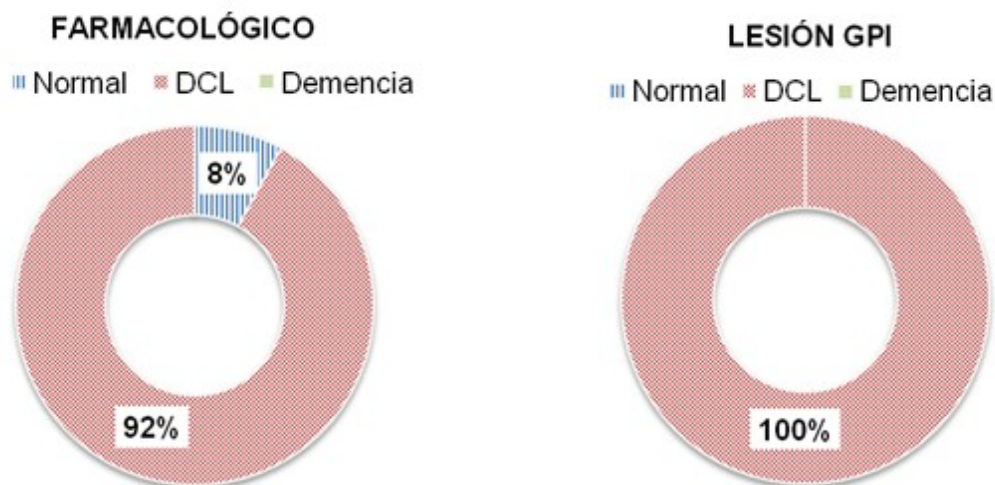


Figura 20. En la figura se muestran el porcentaje de la muestra con desempeño neuropsicológico normal, Deterioro Cognitivo Leve y demencia. a) para el grupo farmacológico y b) para el grupo sometido a lesión en GPI.

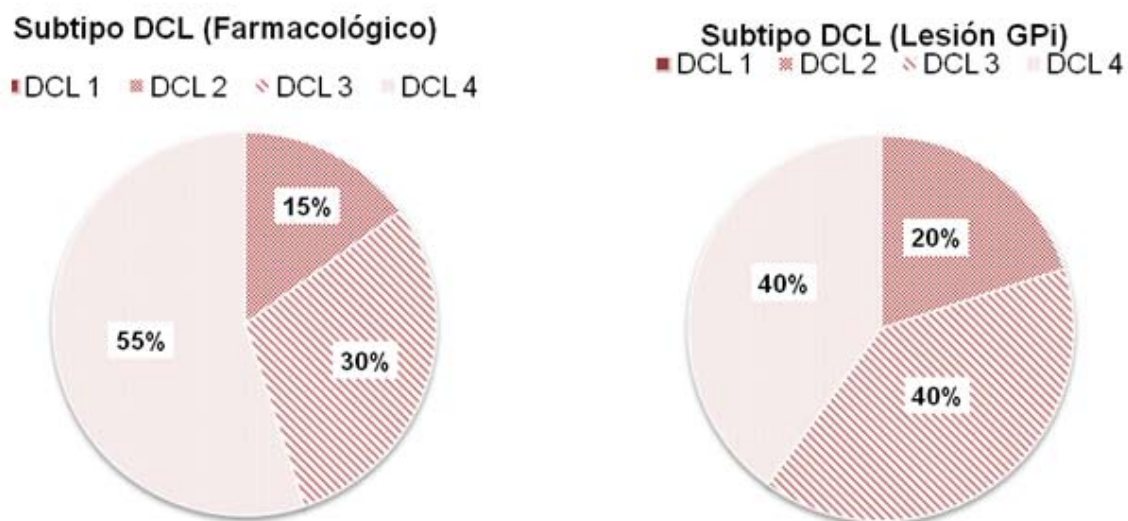


Figura 21. En la figura se muestra el porcentaje por subtipo de DCL de la muestra con DCL. DCL 1: amnésico de dominio único; DCL 2: amnésico de dominio múltiple; DCL 3: no amnésico de dominio único; DCL 4; No amnésico de dominio múltiple. a) para el grupo farmacológico y b) para el grupo sometido a lesión en GPI.

Seguimiento a 12 meses

Con el objetivo de comparar el desempeño neuropsicológico de los pacientes con EP sometidos a tratamiento farmacológico en cada una de las escalas clínicas y subpruebas del MiniMental MMP, Neuropsi y Funciones Ejecutivas se realizó una prueba de Wilcoxon para muestras relacionadas, comparando el desempeño basal contra el desempeño a 12 meses de seguimiento (tabla 20).

Se encontraron diferencias significativas en el puntaje UPDRS ON donde en el seguimiento a 12 meses el grupo sometido a tratamiento farmacológico mostró un deterioro (incrementó su puntaje) con un nivel de significancia ($p=0.02$) así como en la tarea de semejanza ($p=0.05$).

Tabla 20. Puntajes de los pacientes del grupo sometido a tratamiento farmacológico en el seguimiento basal y a 12 meses.

	Farmacológico				
	Basal		12 meses		p
	Media	DS	Media	DS	
UPDRS ON basal	17.5	6.13	21.5	6.28	0.02
Equivalencia L-dopa basal	902.72	374.75	948.57	396.46	0.59
BAI	11.3	7.16	13.7	12.3	0.55
BDI	12.4	8.8	16.4	12.46	0.23
NEUROPSI Orientación espacio	2	0	2	0	1
NEUROPSI Orientación persona	1	0	1	0	1
NEUROPSI Orientación total	6	0	5.9	0.31	0.31
NEUROPSI Dígitos en regresión	3.6	1.07	4	0.94	0.1
NEUROPSI Detección visual aciertos	8.6	5.64	9	5.16	0.61
NEUROPSI Resta 20-3	4.2	1.75	3.7	1.56	0.31
NEUROPSI Promedio	4.3	0.94	4.4	0.96	0.65
NEUROPSI Copia de figura	9.4	1.89	9.6	1.77	0.66
NEUROPSI Denominación	7.7	0.94	7.7	0.67	1
NEUROPSI Repetición	4	0	4	0	1
NEUROPSI Comprensión	5.2	1.3	4.8	1.22	0.41
NEUROPSI Fluidez verbal semántica	18.9	7.17	17.9	5.56	0.23
NEUROPSI Fluidez verbal fonológica	7.9	5.19	9.6	3.56	0.23
NEUROPSI Lectura	2.6	2.06	2	1.11	0.23
NEUROPSI Escritura DICTADO	1	0	1	0	1

NEUROPSI Escritura COPIA	1	0	1	0	1
NEUROPSI Semejanzas	4.7	1.48	5.3	0.94	0.05
NEUROPSI Cálculo	2.2	0.83	1.6	1.17	0.15
NEUROPSI Secuenciación	0.44	0.52	0.33	0.5	0.56
NEUROPSI Secuenciación derecha	0.8	0.78	1.2	0.78	0.15
NEUROPSI Secuenciación izquierda	1	0.81	0.9	0.73	0.7
NEUROPSI Movimientos alternos	1	0.81	0.8	0.63	0.31
NEUROPSI Reacciones opuestas	1.5	0.7	1.4	0.69	0.73
NEUROPSI Memoria visoespacial	7.3	2.83	7.1	2.42	0.77
NEUROPSI Memoria verbal espontánea aciertos	1.9	1.59	1.5	1.64	0.31
NEUROPSI Memoria verbal recuerdo claves	2.3	1.33	2.4	2.01	1
NEUROPSI Memoria verbal recuerdo reconocimiento	5	1.49	4.9	1.28	0.78
NEUROPSI TOTAL	88.3	18.8	88.7	18.83	0.77

Tabla 20. Puntajes de los pacientes del grupo sometido a tratamiento farmacológico en el seguimiento basal y a 12 meses en UPDRS ON, dosis de L-Dopa, BAI, BDI, MMP, NEUROPSI, WSCT, Stroop y TOL. Se realizó una prueba de Wilcoxon para muestras relacionadas con un nivel de significancia $*p>.05$

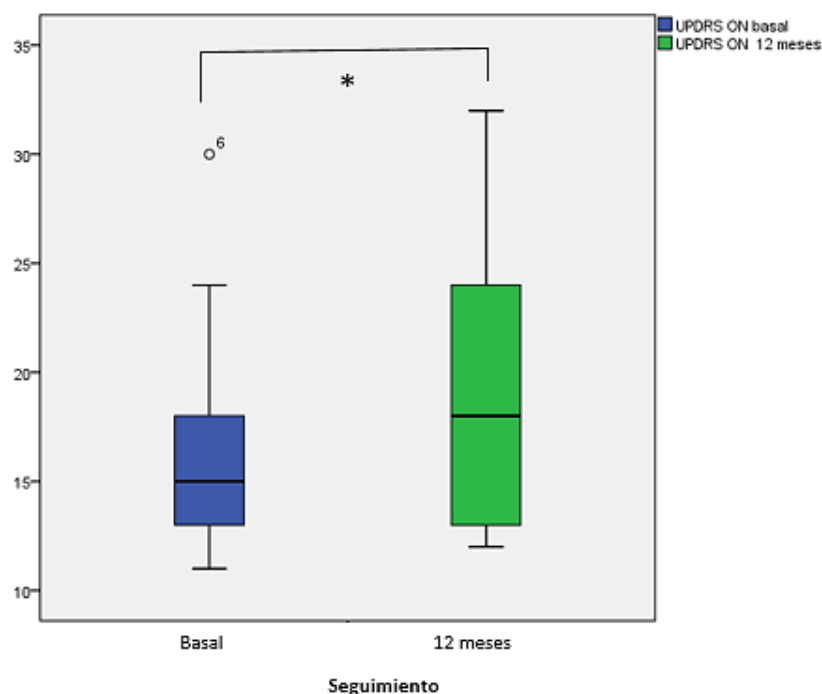


Figura 22. Gráfica muestra la diferencia entre la evaluación basal y en el seguimiento a 12 meses, en el Puntaje de la Escala UPDRS ON (capítulo III), del grupo que recibió tratamiento farmacológico. En el que se encontró una diferencia estadísticamente significativa. Se realizó una prueba de Wilcoxon para muestras relacionadas con un nivel de significancia $*p>.05$

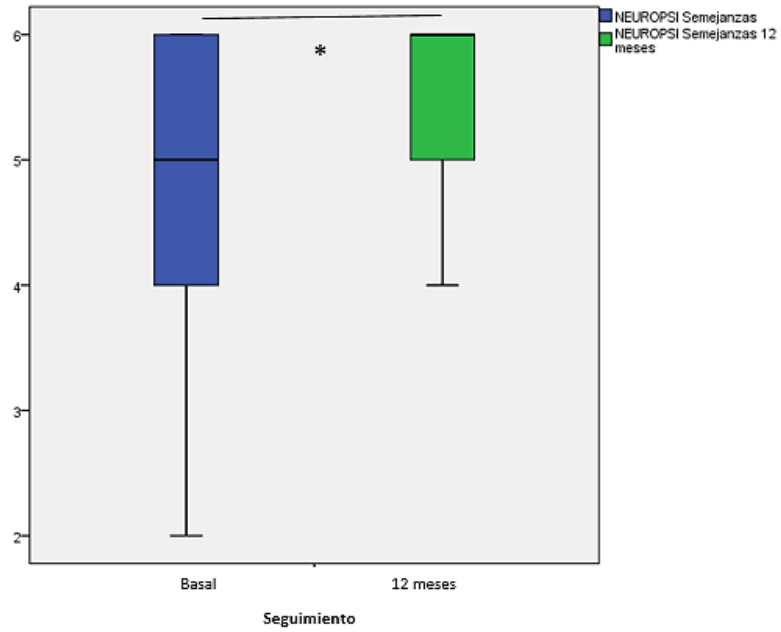


Figura 23. Gráfica muestra la diferencia entre la evaluación basal y en el seguimiento a 12 meses, en el Puntaje de la subprueba de semejanzas del grupo que recibió tratamiento farmacológico. En el que se encontró una diferencia estadísticamente significativa. Se realizó una prueba de Wilcoxon para muestras relacionadas con un nivel de significancia $*p > .05$

NEUROPSI EVALUACION NEUROPSICOLOGICA BREVE EN ESPAÑOL

(Dra. Feggy Ostrosky-Solis; Dr. Alfredo Ardila y Dra. Mónica Rosselli).

RANGO DE EDAD: 51-65

NIVEL DE ESCOLARIDAD: 10-24 AÑOS DE ESTUDIO

NOMBRE

EDAD

SEXO

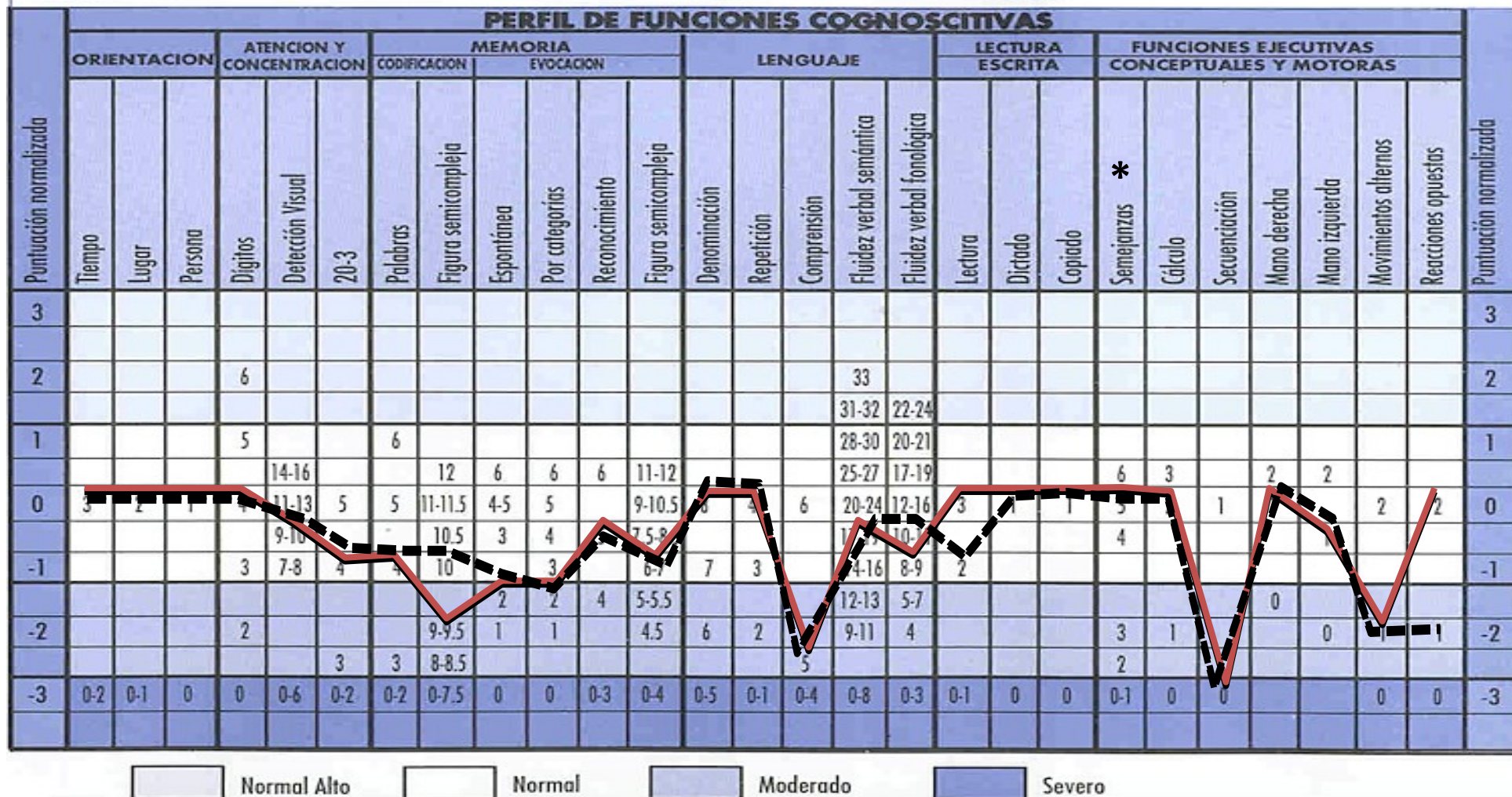


Figura 24. Gráfica muestra la diferencia entre la evaluación basal y en el seguimiento a 12 meses, en las subprueba de Bateria Neuropsicológica NEUROPSI breve, del grupo que recibió tratamiento farmacológico. En la línea continua se representa las medianas de la Bateria NEUROPSI para la evaluación basal y en la línea punteada el seguimiento a 12 meses. Se realizó una prueba de Wilcoxon para muestras relacionadas con un nivel de significancia $*p > .05$

Tabla 21. Puntajes de cada una de las pruebas de FE de los pacientes del grupo sometido a tratamiento farmacológico en el seguimiento basal y a 12 meses.

Tarea	Basal		Post 12 meses		p
	Media (DE)	Percentil	Media (DE)	Percentil	
Stroop Color-Palabra	28.14 (16.59)	20	32.42 (7.59)	30	.46
WCST errores	10.50 (6.50)	91	6.25 (1.66)	97	.08
WCST perseveraciones	14.55 (10.06)	61	16.12 (11.19)	54	.83
TOL tiempo inicio	66.70 (40.74)	59	71.14 (48.20)	60	.14
TOL tiempo ejecución	478.95 (338.48)	10	387.57 (220.55)	26	1.0
TOL movimientos	95.30 (22.14)	1	85.28 (14.22)	1	.39

Tabla 21. Se muestran la media y DE (desviación estándar) y percentiles de los puntajes de cada una de las subpruebas de FE de la muestra reclutada; WCST: Wisconsin Card Sorting Test; TOL: Torre de Londres. Los rangos percentiles se distribuyen de la siguiente manera: >75: Arriba del promedio; 26-75: Promedio; 16-5: Alteraciones Severas. Se realizó una prueba de Wilcoxon para muestras relacionadas con un nivel de significancia *p>.05

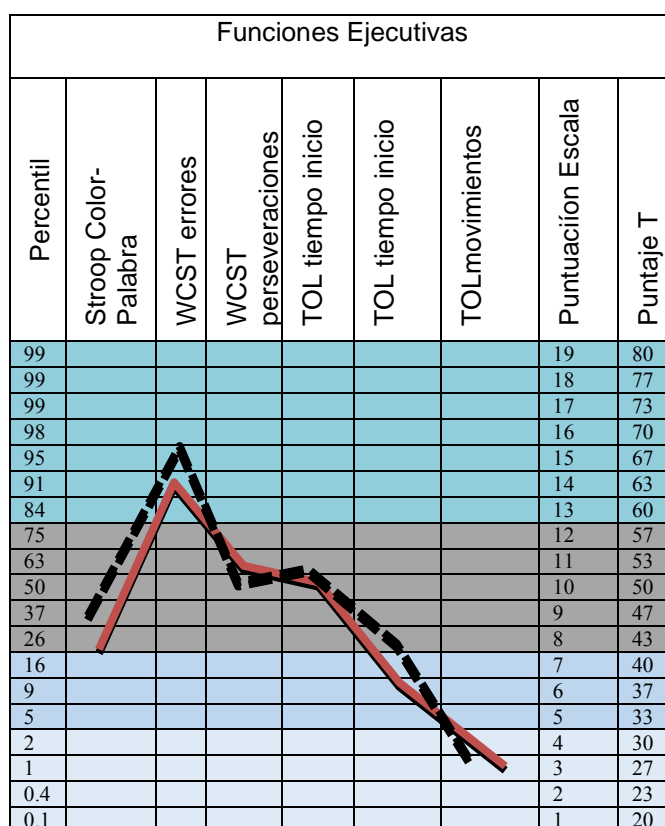


Figura 25. Gráfica muestra la diferencia entre la evaluación basal (negro) y en el seguimiento a 12 meses (línea punteada), del grupo sometido a tratamiento farmacológico, en las subpruebas de Batería Neuropsicológica NEUROPSI breve, del grupo que recibió tratamiento farmacológico. WCST: Wisconsin Card Sorting Test; TOL: Torre de Londres. Los rangos percentiles se distribuyen de la siguiente manera: >75: Arriba del promedio; 26-75: Promedio; 16-5: Alteraciones moderadas; y <2: Alteraciones Severas. Se realizó una prueba de Wilcoxon para muestras relacionadas con un nivel de significancia *p>.05

De los pacientes que recibieron tratamiento farmacológico, se analizó el perfil de paciente por paciente y se caracterizó su desempeño cognitivo en la evaluación basal y en el seguimiento a 12 meses, se clasificó en desempeño normal, presencia de DCL y presencia de Demencia (figura 24).

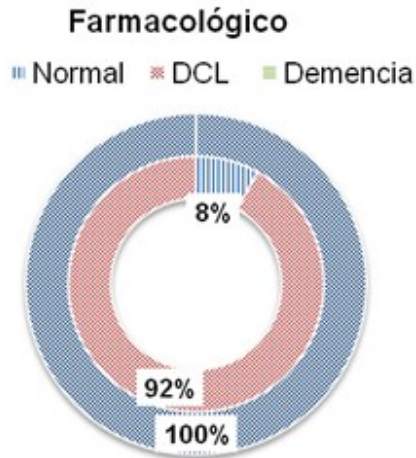


Figura 26. En la figura se muestran el porcentaje del grupo que recibió tratamiento farmacológico en la evaluación basal (círculo interno) y el seguimiento a 12 meses. Se caracterizó en el desempeño neuropsicológico normal, Deterioro Cognitivo Leve y demencia. Dentro (evaluación basal), Fuera (seguimiento 12 meses).

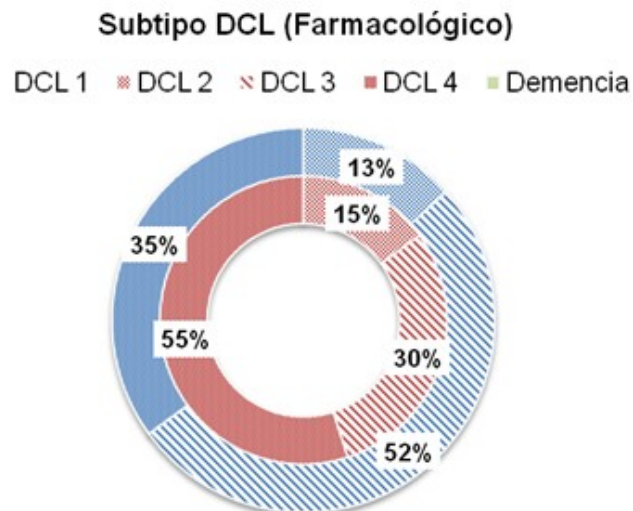


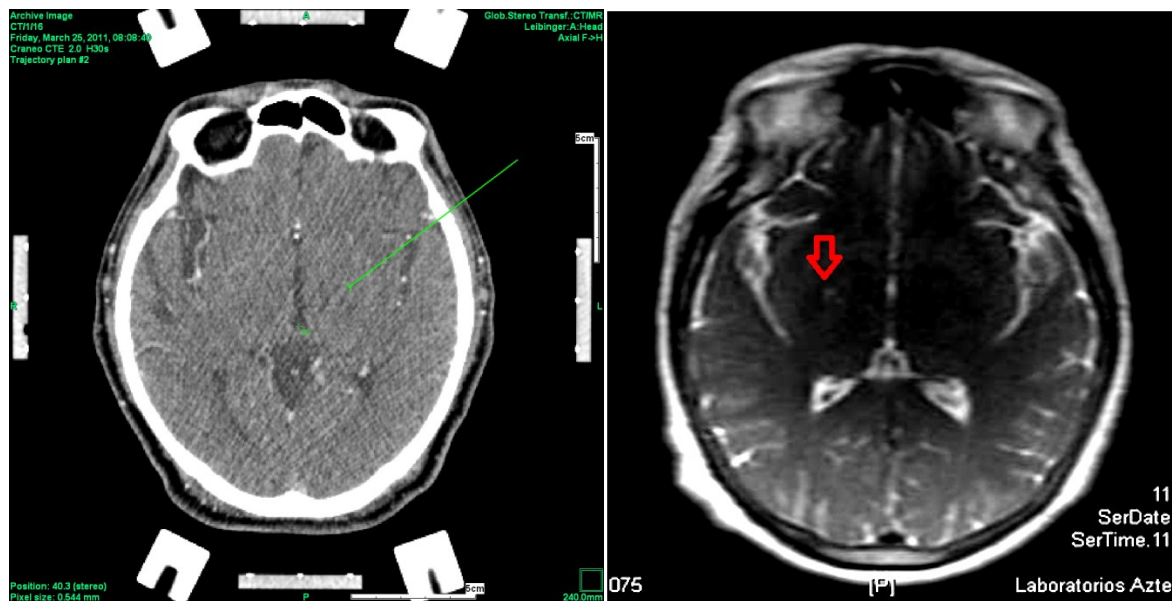
Figura 27. En la figura se muestra el porcentaje por subtipo de DCL de la muestra con DCL. DCL 1: amnésico de dominio único; DCL 2: amnésico de dominio múltiple; DCL 3: no amnésico de dominio único; DCL 4; No amnésico de dominio múltiple, del grupo que recibió

Efectos Neuropsicológicos en pacientes con EP sometidos a lesión del GPi
 tratamiento farmacológico en la evaluación basal y el seguimiento a 12 meses. Dentro
 (evaluación basal), Fuera (seguimiento 12 meses).

De acuerdo al análisis de las resonancias magnéticas postoperatorias efectuadas,
 la variación entre el sitio planeado para la palidotomía y el sitio observado no fue
 estadísticamente significativa. Se apreció una mayor variación en la coordenada
 antero-posterior (0.83 mm) (Tabla 22).

Coordenada	Planeada Media DE (mm)	Efectuada Media DE (mm)	Delta Media (mm)	Valor de p (t-pareada)
X	20.23 ± 1.07	20.83 ± 1.78	0.60	0.410
Y	2.78 ± 0.89	3.61 ± 2.17	0.83	0.320
Z	-2.66 ± 1.22	-3.40 ± 2.01	-0.74	0.244

Tabla 22. Se aprecian los valores de tendencia central y sus dispersiones entre el sitio planeado y observado para la palidotomía.



A.

B.

Figura 28. A. Se muestra una imagen de la planeación estereotáctica de una palidotomía izquierda. B. Imagen de IRM obtenida después de la cirugía en donde se observa la lesión señalada con una flecha, del lado derecho.

Con el objetivo de comparar el desempeño neuropsicológico de los pacientes con EP sometidos a lesión del GPi en cada una de las escalas clínicas y subpruebas del MiniMental MMP, Neuropsi y Funciones Ejecutivas se realizó una prueba de Wilcoxon para muestras relacionadas, comparando el desempeño basal contra el desempeño a 12 meses de seguimiento (tabla 23).

Se encontraron diferencias significativas en el puntaje UPDRS ON donde en el seguimiento a 12 meses el grupo sometido a tratamiento farmacológico mostró un incremento (decremento su puntaje) con un nivel de significancia ($p=0.002$). Además se reconoció que los pacientes mejoraron en las tareas de movimientos alternos ($p=0.01$), memoria verbal espontánea ($p=0.01$) y memoria verbal recuerdo por claves ($p=0.003$), además disminuyeron los síntomas de ansiedad ($p=0.04$).

Tabla 23. Puntajes de los pacientes del grupo sometido a lesión del GPi en el seguimiento basal y a 12 meses.

	Lesión				
	Basal		12 meses		p
	Media	DS	Media	DS	
UPDRS ON basal	29.35	7.96	18.28	6.53	0.002
Equivalencia L-dopa basal	658.85	321.73	663.5	302.28	0.76
BAI	24	16.82	17.92	13.23	0.04
BDI	20.85	14.62	19.07	15.95	0.28
NEUROPSI Orientación espacio	2	0	2	0	1
NEUROPSI Orientación persona	1	0	1	0.39	1
NEUROPSI Orientación total	5.9	0.26	5.85	0.53	0.65
NEUROPSI Dígitos en regresión	3.4	1.15	3.14	1.16	0.15
NEUROPSI Detección visual aciertos	12.07	3.75	10.21	3.59	0.04
NEUROPSI Resta 20-3	4.35	0.74	4.35	0.84	1
NEUROPSI Promedio	4.64	0.74	4.42	0.93	0.4
NEUROPSI Copia de figura	9.42	2.1	9.57	1.5	0.64
NEUROPSI Denominación	8	0	8	0	1
NEUROPSI Repetición	4	0	4	0	1
NEUROPSI Comprensión	5.21	0.89	5.28	0.82	0.72
NEUROPSI Fluidez verbal semántica	18.42	6.89	18.07	5.92	0.64
NEUROPSI Fluidéz verbal fonológica	8.3	4.25	7	4.78	0.14

Efectos Neuropsicológicos en pacientes con EP sometidos a lesión del GPi

NEUROPSI Lectura	2.5	0.79	2.41	0.9	0.31
NEUROPSI Escritura DICTADO	1	0	0.91	0.28	0.31
NEUROPSI Escritura COPIA	1	0	0.83	0.38	0.15
NEUROPSI Semejanzas	4.92	1.32	4.64	1.39	0.4
NEUROPSI Cálculo	2.28	0.611	2.21	0.8	0.76
NEUROPSI Secuenciación	0.33	0.49	0.38	0.5	0.56
NEUROPSI Secuenciación derecha	0.85	0.66	0.92	0.73	0.7
NEUROPSI Secuenciación izquierda	1.14	0.66	1.35	0.74	0.36
NEUROPSI Movimientos alternos	0.5	0.75	0.92	0.73	0.01
NEUROPSI Reacciones opuestas	1.5	0.75	1.71	0.61	0.31
NEUROPSI Memoria visoespacial	7.57	2.82	7.64	2.61	0.94
NEUROPSI Memoria verbal espontánea aciertos	1.78	1.36	2.85	1.65	0.01
NEUROPSI Memoria verbal recuerdo claves	2.14	1.65	3.78	1.8	0.003
NEUROPSI Memoria verbal recuerdo reconocimiento	5.14	0.86	5.5	0.65	0.24
NEUROPSI TOTAL	93.71	14.76	93.21	18.96	0.9
STROOP Total interferencia PT	51.33	10.96	56.6	9.8	0.11
WCST errores % Punt. T	54.3	9.57	42.75	39.75	0.52
WCST Perseveraciones % Punt. T	43	38.08	44	40.8	0.61
WCST Peseveraciones diferidad % Punt. T.	35.57	52.35	60.16	12.67	0.11
WCST Errores de manto % Punt. T.	30.84	85.66	35.33	70.94	0.6
TOL Tiempo de iniciación percentil	56.91	23.01	57.09	24.43	0.83
TOL Total Número de movimientos percentil	4.83	8.5	2.81	6.03	0.1
TOL Tiempo de ejecución percentil	22.91	20.95	19.18	20.24	0.16
TOL Total de errores percentil	33.63	28.58	45.18	24.59	0.5

Tabla 23. Puntajes de los pacientes del grupo sometido a Lesión del GPi en el seguimiento basal y a 12 meses en UPDRS ON, dosis de L-Dopa, BAI, BDI, MMP, NEUROPSI, WCST, Stroop y TOL. Se realizó una prueba de Wilcoxon para muestras relacionadas con un nivel de significancia $*p > .05$

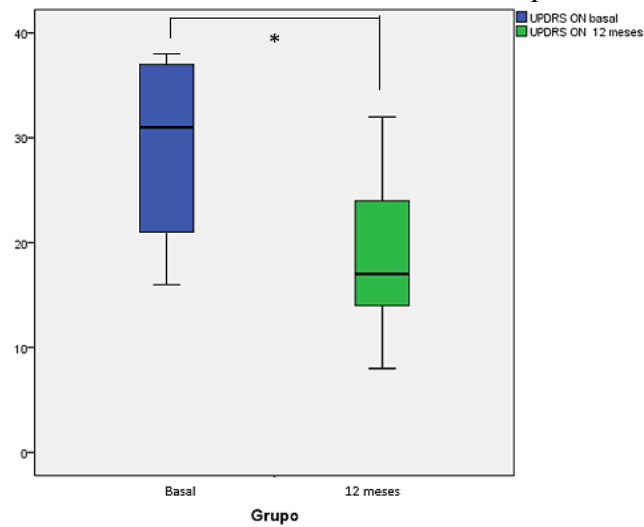


Figura 29. Gráfica muestra la diferencia entre la evaluación basal y en el seguimiento a 12 meses, en el Puntaje de la Escala UPDRS ON (capítulo III), del grupo que se sometió a lesión del GPi. En el que se encontró una diferencia estadísticamente significativa. Se realizó una prueba de Wilcoxon para muestras relacionadas con un nivel de significancia $*p > .05$

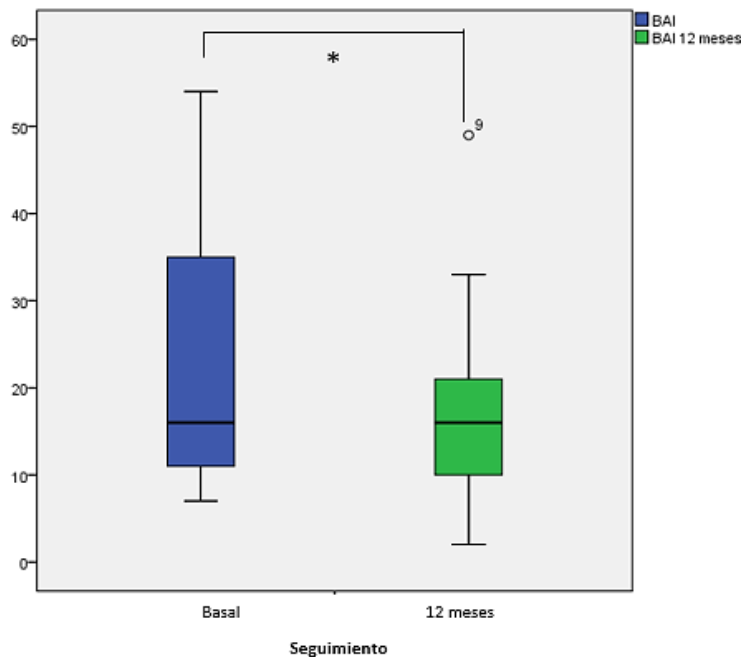


Figura 30. Gráfica muestra la diferencia entre la evaluación basal y en el seguimiento a 12 meses, en el Puntaje del Inventario de Ansiedad de Beck (BAI) del grupo que se sometió a lesión del GPi. En el que se encontró una diferencia estadísticamente significativa. Se realizó una prueba de Wilcoxon para muestras relacionadas con un nivel de significancia $*p > .05$

Efectos Neuropsicológicos en pacientes con EP sometidos a lesión del GPi

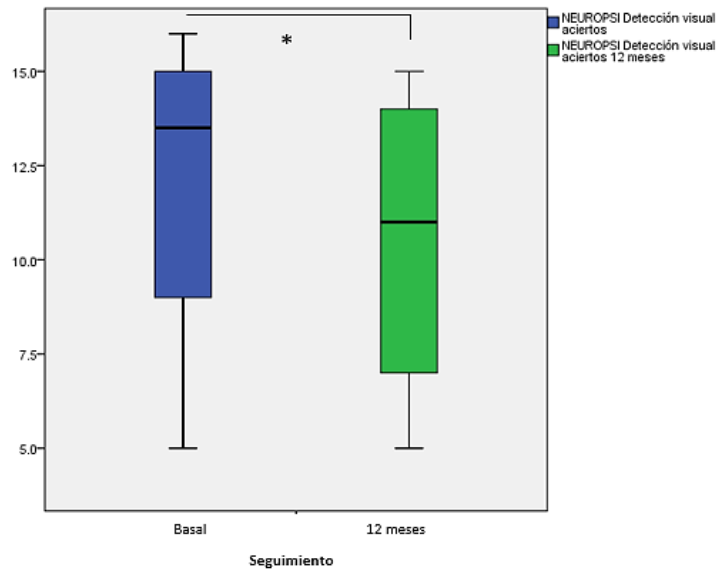


Figura 31. Gráfica muestra la diferencia entre la evaluación basal y en el seguimiento a 12 meses, en el Puntaje de la subprueba de detección visual de la batería Neuropsi, del grupo que se sometió a lesión del GPi. En el que se encontró una diferencia estadísticamente significativa. Se realizó una prueba de U de Mann para muestras independientes con un nivel de significancia $*p > .05$

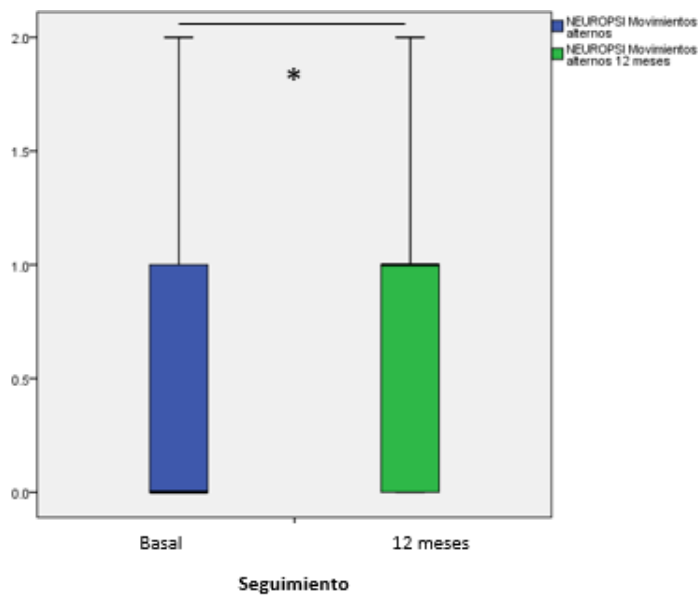


Figura 32. Gráfica muestra la diferencia entre la evaluación basal y en el seguimiento a 12 meses, en el Puntaje de la subprueba de movimientos alternos de la batería Neuropsi, del grupo que se sometió a lesión del GPi. En el que se encontró una diferencia estadísticamente significativa. Se realizó una prueba de Wilcoxon para muestras relacionadas con un nivel de significancia $*p > .05$

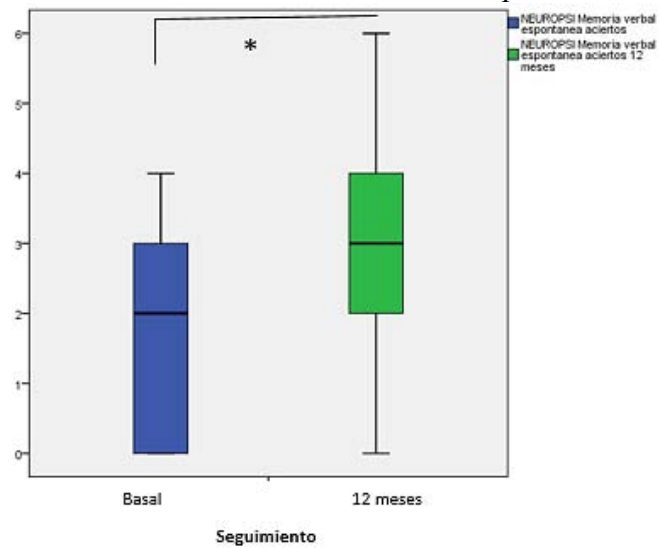


Figura 33. Gráfica muestra la diferencia entre la evaluación basal y en el seguimiento a 12 meses, en los aciertos de la subprueba de memoria verbal espontánea de la batería Neuropsi, del grupo que se sometió a lesión del GPi. En el que se encontró una diferencia estadísticamente significativa. Se realizó una prueba de Wilcoxon para muestras relacionadas con un nivel de significancia $*p > .05$

NEUROPSI
EVALUACION NEUROPSICOLOGICA BREVE EN ESPAÑOL
 (Dra. Feggy Ostrosky-Solis; Dr. Alfredo Ardila y Dra. Mónica Rosselli).

RANGO DE EDAD: 51 -65
NOMBRE

NIVEL DE ESCOLARIDAD: 10-24 AÑOS DE ESTUDIO
EDAD **SEXO**

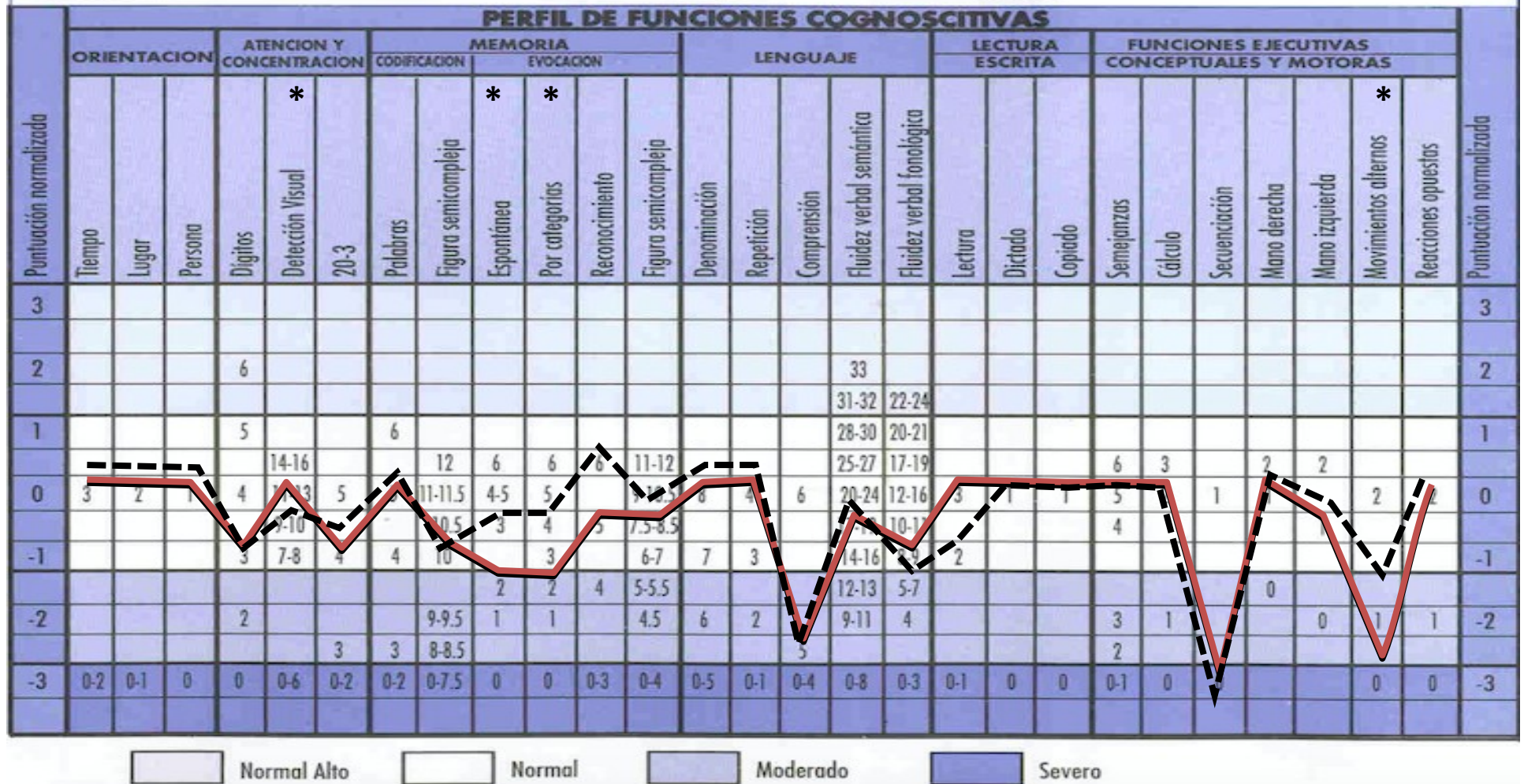


Figura 34. Gráfica muestra la diferencia entre la evaluación basal y en el seguimiento a 12 meses, en las subprueba de Bateria Neuropsicológica NEUROPSI breve, del grupo que se sometió a lesión del Gpi. Se realizó una prueba de U de Mann para muestras independientes con un nivel de significancia $*p > .05$. En la línea continua se representa las medianas de la Bateria NEUROPSI para la evaluación basal y en la línea punteada el seguimiento a 12 meses.

Tabla 24. Puntajes de cada una de las pruebas de FE de los pacientes del grupo sometido a lesión del GPI en el seguimiento basal y a 12 meses.

Lesión del GPI	Basal		Post 12 meses		p
	Media (DE)	Percentil	Media (DE)	Percentil	
Tarea					
Stroop Color-Palabra	28.83 (12.15)	20	30.60 (7.93)	30.28	.28
WCST errores	15.46 (6.89)	82	14.75 (7.75)	84	.72
WCST perseveraciones	9.46 (4.37)	76	8.33 (5.94)	80	.61
TOL tiempo inicio	61.0 (32.57)	56	57.54 (27.35)	51	.72
TOL tiempo ejecución	376.08 (131.93)	26	441.90 (245.14)	10	.57
TOL movimientos	87.16 (25.24)	1	96.90 (18.09)	1	.1.

Tabla 24: Se muestran la mediana, rangos y percentiles de los puntajes de cada una de las subpruebas de FE de la muestra reclutada; WCST: Wisconsin Card Sorting Test; TOL: Torre de Londres. Los rangos percentiles se distribuyen de la siguiente manera: >75: Arriba del promedio; 26-75: Promedio; 16-5: Alteraciones Severas.

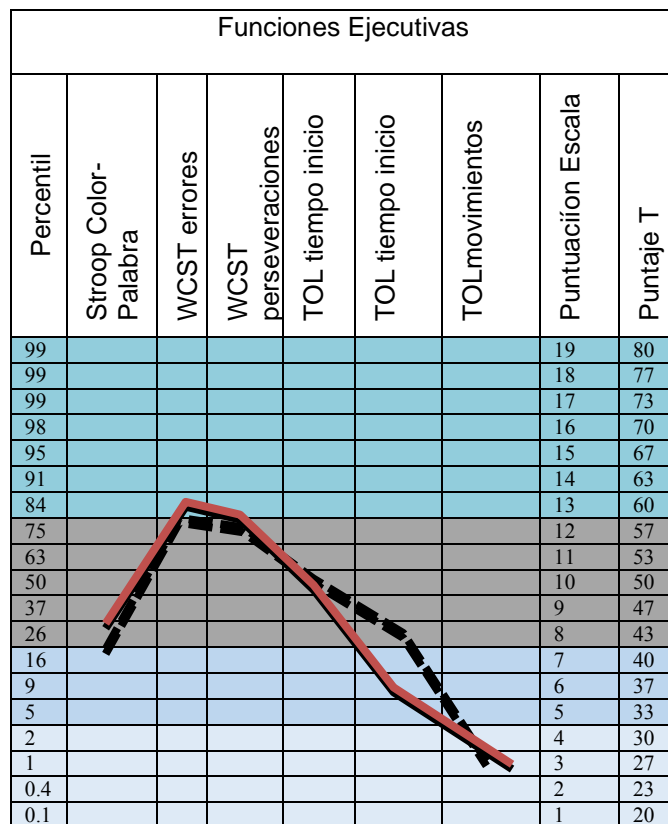


Figura 33. Gráfica muestra la diferencia entre la evaluación basal y en el seguimiento a 12 meses, del grupo sometido a lesión, en las subpruebas de Batería Neuropsicológica NEUROPSI breve, del grupo que recibió tratamiento farmacológico. WCST: Wisconsin Card Sorting Test; TOL: Torre de Londres. Los rangos percentiles se distribuyen de la siguiente manera: >75: Arriba del promedio; 26-75: Promedio; 16-5: Alteraciones moderadas; <2: Alteraciones Severas.

Efectos Neuropsicológicos en pacientes con EP sometidos a lesión del GPi

De los pacientes que se sometieron a lesión del GPi, se analizó el perfil de paciente por paciente y se caracterizó su desempeño cognitivo en la evaluación basal y en el seguimiento a 12 meses, se clasificó en desempeño normal, presencia de DCL y presencia de Demencia (figura 34).

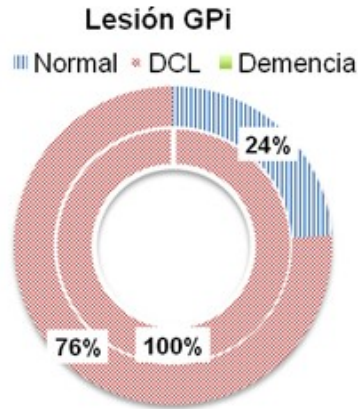


Figura 34. En la figura se muestran el porcentaje del grupo que recibió tratamiento farmacológico en la evaluación basal (círculo dentro) y el seguimiento a 12 meses. (círculo externo). Se caracterizó en desempeño neuropsicológico normal, Deterioro Cognitivo Leve y demencia.

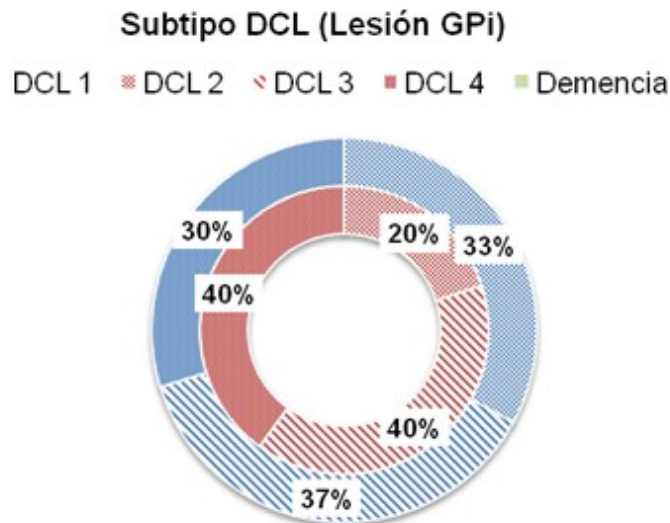


Figura 35. En la figura se muestra el porcentaje por subtipo de DCL de la muestra con DCL. DCL 1: amnésico de dominio único; DCL 2: amnésico de dominio múltiple; DCL 3: no amnésico de dominio único; DCL 4; No amnésico de dominio múltiple, del grupo que recibió tratamiento farmacológico en la evaluación basal y el seguimiento a 12 meses. En la evaluación basal (círculo dentro) y el seguimiento a 12 meses. (círculo externo).

Para comparar los efectos del tratamiento farmacológico y la lesión del GPi, se calculó la diferencia entre cada paciente entre su desempeño basal y el desempeño en el seguimiento a 12 meses, se promediaron esos valores y se utilizó como análisis estadístico una U de Mann Whitney (tabla 25).

Tabla 25. Diferencias de ambos grupos entre el desempeño basal y el seguimiento a 12 meses.

	Farma	Lesión	
	Dif 12 meses	Dif 12 meses	p
UPDRS ON	-10.71	2.66	.00
BAI	-6.38	2.40	0.14
BDI	-1.78	4.0	0.03
MMPT Total	1.57	.70	0.47
Neuropsi Total	0.21	.40	0.79
NEUROPSI Orientación	-0.5	-0.07	0.75
NEUROPSI Dígitos en regresión	1.84	-0.28	0.07
NEUROPSI Detección visual	-1.5	-1.85	0.10
NEUROPSI Resta	6.4	0	0.58
NEUROPSI Curva memoria	-1.2	-0.21	0.47
NEUROPSI Copia figura	93	0.14	0.93
NEUROPSI Denominación	11.3	0	1
NEUROPSI Repetición	-0.07	0	1
NEUROPSI Comprensión	-0.28	0.07	0.78
NEUROPSI Fluidez verbal semántica	-1.85	-0.35	0.70
NEUROPSI Fluidez verbal fonológica	0	-1.35	0.75
NEUROPSI Lectura	-0.21	-0.16	0.65
NEUROPSI Dictado	0.14	-0.09	0.76
NEUROPSI Copia	0	-0.16	0.55
NEUROPSI Semejanzas	0	-0.28	0.09
NEUROPSI Cálculo	0.07	-0.07	0.36
NEUROPSI Secuenciación	-0.35	0.08	0.55
NEUROPSI Cambio de posición derecha	-1.35	0.07	0.43
NEUROPSI Cambio de posición izquierda	-0.16	0.21	0.54
NEUROPSI Movimientos alternos	-0.09	0.42	0.04

Efectos Neuropsicológicos en pacientes con EP sometidos a lesión del GPi

NEUROPSI Movimientos opuestos	-0.16	0.21	0.34
NEUROPSI Evocación figura	-0.28	0.07	0.84
NEUROPSI Evocación espontanea	-0.07	1.07	0.19
NEUROPSI Evocación claves	0.08	1.64	0.15
NEUROPSI Evocación reconocimiento	0.07	0.35	0.17
WCST aciertos	0.42	1.84	0.74
WCST errores	-2.22	-1.16	0.59
WCST perseveraciones	0.21	-1.5	0.65
WCST perseveraciones diferidas	0.77	0.41	0.29
WCSTerrores de mantenimiento	0.66	0.33	0.54
Stroop interferencia	0.07	6.4	0.05
TOL tiempo inicio	1.07	-1.2	0.08
TOL tiempo ejecución	1.64	93	0.89
TOL movimientos	0.35	11.3	0.27

Tabla 25. Puntajes de los promedio de las diferencias de los pacientes de ambos grupos en UPDRS ON, dosis de L-Dopa, BAI, BDI, MMP, NEUROPSI, WCST, Stroop y TOL. Se realizó una prueba de U de Mann para muestras independientes con un nivel de significancia $*p>.05$

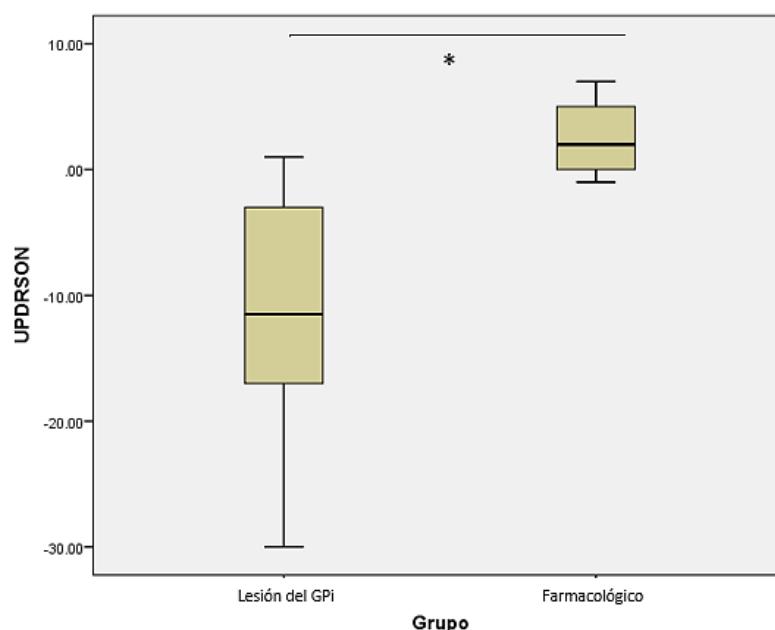


Figura 36. Gráfica muestra la diferencia entre el grupo sometido a lesión del GPi y el grupo que recibió tratamiento farmacológico, en el Puntaje de la Escala UPDRS ON (capítulo III), en el seguimiento a 12 meses. En el que se encontró una diferencia estadísticamente significativa. Se realizó una prueba de U de Mann para muestras independientes con un nivel de significancia $*p>.05$

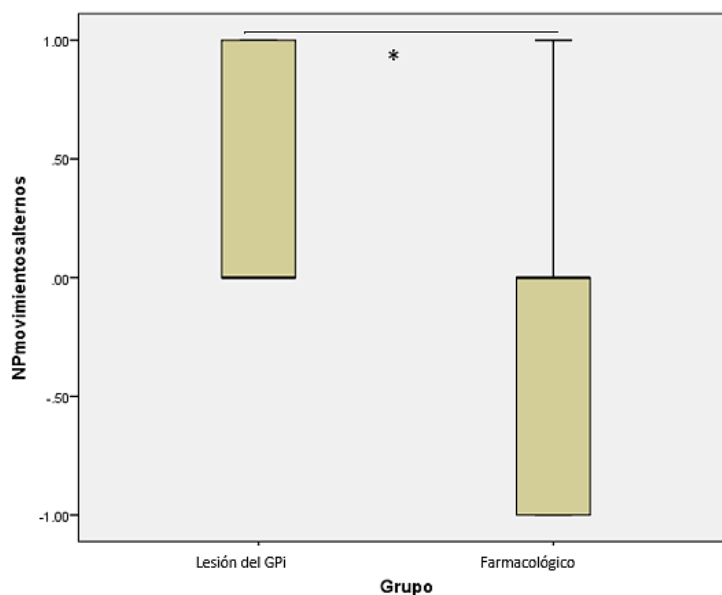


Figura 37. Gráfica muestra la diferencia entre el grupo sometido a lesión del GPI y el grupo que recibió tratamiento farmacológico, en el Puntaje de la subprueba de Movimientos alternos, en el seguimiento a 12 meses, en la que se encontró una diferencia estadísticamente significativa. Se realizó una prueba de U de Mann para muestras independientes con un nivel de significancia $*p>.05$

Seguimiento a 18 meses

Para evaluar los cambios entre el desempeño basal y los seguimientos a 12 y 18 meses asociados al tratamiento farmacológico y a la lesión del GPI, se realizó el análisis estadístico de Friedman y se realizó un análisis *poshoc* de Wilcoxon por pares de medición (Basal vs 12 meses; basal vs 12 meses; 12 meses vs 18 meses).

Para el grupo sometido a tratamiento farmacológico (tabla 26) se reconoció un incremento significativo en el puntaje UPDRS ON cuando se comparó el desempeño basal vs 12 meses ($p=0.05$), el desempeño basal vs 18 meses ($p=0.02$) y 12 meses vs 18 meses ($p=0.06$). Además se reconoció que empeoran en las tareas de memoria de trabajo de los 12 a los 18 meses “dígitos en regresión” ($p=0.02$) y “resta 20-3” ($p=0.02$).

Tabla 26. Diferencias en la ejecución de los pacientes sometidos a tratamiento farmacológico entre el desempeño basal, el seguimiento a 12 meses y 18 meses.

Subprueba	Farmacológico							BAS AL/12	BASA L/18	12 / 18 MESES
	BASAL		12 MESES		18 MESES		P			
	Medi a	DS	Medi a	DS	Medi a	DS				
UPDRS ON	16	4.73	19.16	7.25	21.5	6.2849	0.01	0.05	0.02	0.06
Equivalencia L-dopa	525	318.19	750	636.39	812.5	618.71	0.15			
BAI	10.71	5.9	9.28	4.27	10.42	4.68	0.43			
BDI	12.42	9.36	15.85	13.55	11.14	10.44	0.85			
MMPT	24.85	4.25	25.28	5.21	24.42	7.32	0.63			
NEUROPSI Orientación tiempo	3	0	2.85	0.37	3	0	0.36			
NEUROPSI Orientación Espacio	2	0	2	0	2	0	1			
NEUROPSI Orientación Persona	1	0	1	0	1	0	1			
NEUROPSI Orientación Total	6	0	5.85	0.37	6	0	0.36			
NEUROPSI Dígitos en regresión	3.42	0.78	3.85	0.89	2.85	0.89	0.00			0.02
NEUROPSI Resta 20-3	3.85	2.03	3.28	1.7	2.85	0.89	0.93			0.02
NEUROPSI Detección visual aciertos	7.57	6.26	8.28	5.28	10	2.82	0.33			
NEUROPSI Detección visual errores	1.71	3.72	0.42	1.13	1	1.91	1			
NEUROPSI Promedio	4.28	0.95	4.28	1.11	4	2.58	0.84			
NEUROPSI intrusiones	1.28	2.56	0.57	1.13	0.57	1.13	0.36			
NEUROPSI Perseveraciones	1	1.1547	3.28	3.25137	13.14	33.01226	0.07			
NEUROPSI Copia de figura	8.85	1.86	9.28	1.7	8.42	4.07	0.76			
NEUROPSI Denominación	7.57	1.13	7.71	0.75	7.71	0.75	0.36			
NEUROPSI Repetición	4	0	4	0	4	0	1			
NEUROPSI Comprensión	4.83	1.47	4.83	1.16	5.16	0.75	0.58			
NEUROPSI Fluidéz verbal semántica	20.14	7.4	18.85	6.3	17.28	7.78	0.06			
NEUROPSI Fluidéz verbal fonológica	8.85	3.71	6.85	5.39	9.57	4.82	0.21			
NEUROPSI Lectura	2.66	2.58	1.83	1.32	1.83	1.32	0.77			
NEUROPSI Escritura COPIA	1	0	1	0	0.8333	0.4	0.36			
NEUROPSI Escritura DICTADO	1	0	1	0	1	0	1			
NEUROPSI Semejanzas	4.83	1.16	5.33	1.03	5	1.67	0.2			

González Osornio María Guadalupe

NEUROPSI Cálculo	2.16	0.75	1.83	0.98	2	0.89	0.6			
NEUROPSI Secuenciación	0.33	0.51	0.16	0.4	0.33	0.51	0.36			
NEUROPSI Secuenciación derecha	0.85	0.89	1.28	0.75	1	0.57	0.59			
NEUROPSI Secuenciación izquierda	1.14	0.69	1.14	0.69	1.43	0.37	0.64			
NEUROPSI Movimientos alternos	1.14	0.69	0.85	0.37	1.43	0.37	0.6			
NEUROPSI Reacciones opuestas	1.42	0.78	1.57	0.78	1.44	0.37	0.64			
NEUROPSI Memoria visoespacial	6.85	3.07	6.85	1.77	5.5	4.44	0.7			
NEUROPSI Memoria verbal espontanea aciertos	1.42	1.61	2	1.91	1.42	1.81	0.42			
NEUROPSI Memoria verbal recuerdo intrusiones	0	0	0.28	0.48	0.28	0.48	0.26			
NEUROPSI Memoria verbal recuerdo perseveraciones	0	0	0.28	0.75	0.14	0.37	0.36			
NEUROPSI Memoria verbal recuerdo claves	2	1.41	2.71	2.28	2.71	1.6	0.6			
NEUROPSI Memoria verbal recuerdo reconocimiento	4.85	1.77	5	1.52	4.85	1.46	0.54			
NEUROPSI Total	84	18.85	86.71	20.87	84	24.63	0.25			

Tabla 26. Puntajes de los promedio de las diferencias de los pacientes sometidos a tratamiento farmacológico en UPDRS ON, dosis de L-Dopa, BAI, BDI, MMP, NEUROPSI, WSCT, Stroop y TOL. Se realizó una prueba de Friedman para muestras relacionadas (basal, 12 meses, 18 meses) con un nivel de significancia $*p > .05$ se realizó un análisis poshoc de Wilcoxon ($*p > .05$) por pares de medición (Basal vs 12 meses; basal vs 12 meses; 12 meses vs 18 meses).

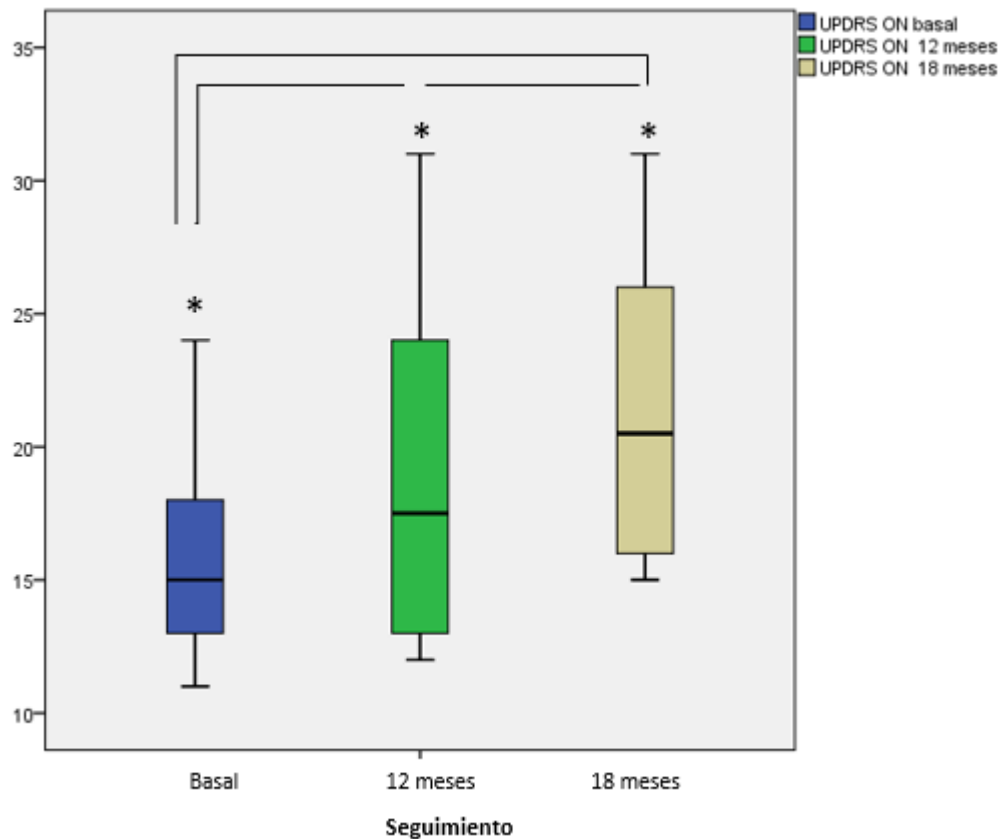


Figura 38. Gráfica muestra la diferencia entre la evaluación basal y en el seguimiento a 12 y 18 meses, en el Puntaje de la Escala UPDRS ON (capítulo III), del grupo que recibió tratamiento farmacológico. En el que se encontró una diferencia estadísticamente significativa. Se realizó una prueba de Friedman para muestras relacionadas (basal, 12 meses, 18 meses) con un nivel de significancia $*p > .05$ se realizó un análisis poshoc de Wilcoxon ($*p > .05$) por pares de medición (Basal vs 12 meses; basal vs 18 meses; 12 meses vs 18 meses).

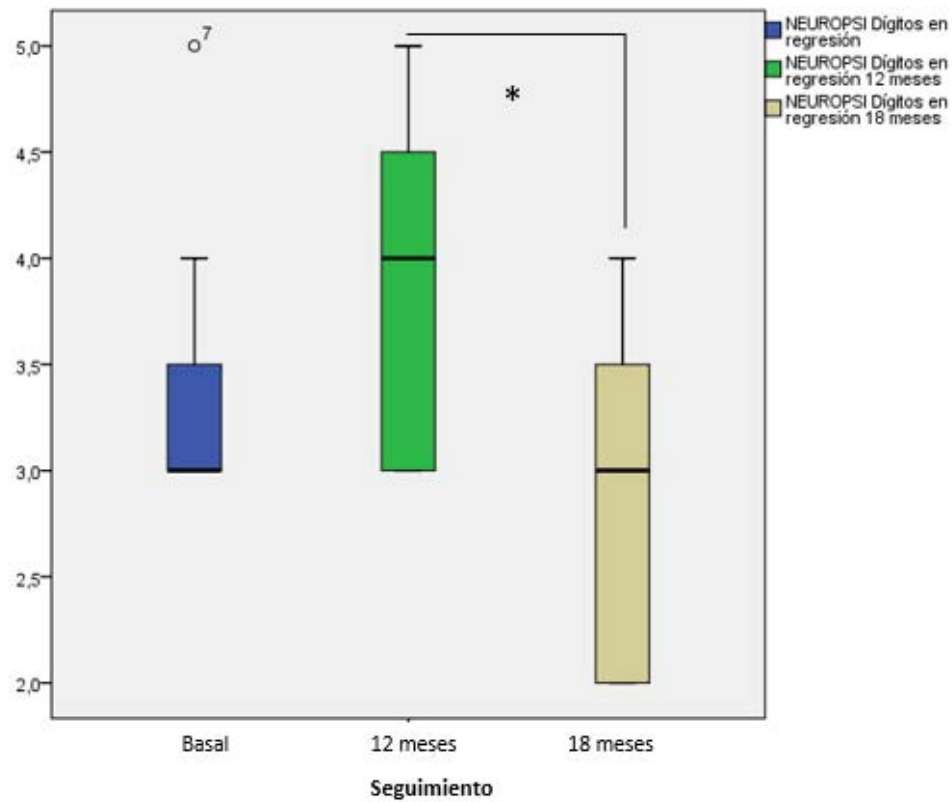


Figura 39. Gráfica muestra la diferencia entre la evaluación basal y en el seguimiento a 12 y 18 meses, en la subprueba Dígitos en regresión de la Batería Neuropsicológica Beve en Español Neuropsi, del grupo que recibió tratamiento farmacológico. En el que se encontró una diferencia estadísticamente significativa. Se realizó una prueba de Friedman para muestras relacionadas (basal, 12 meses, 18 meses) con un nivel de significancia $*p > .05$ se realizó un análisis poshoc de Wilcoxon ($*p > .05$) por pares de medición (Basal vs 12 meses; basal vs 12 meses; 12 meses vs 18 meses).

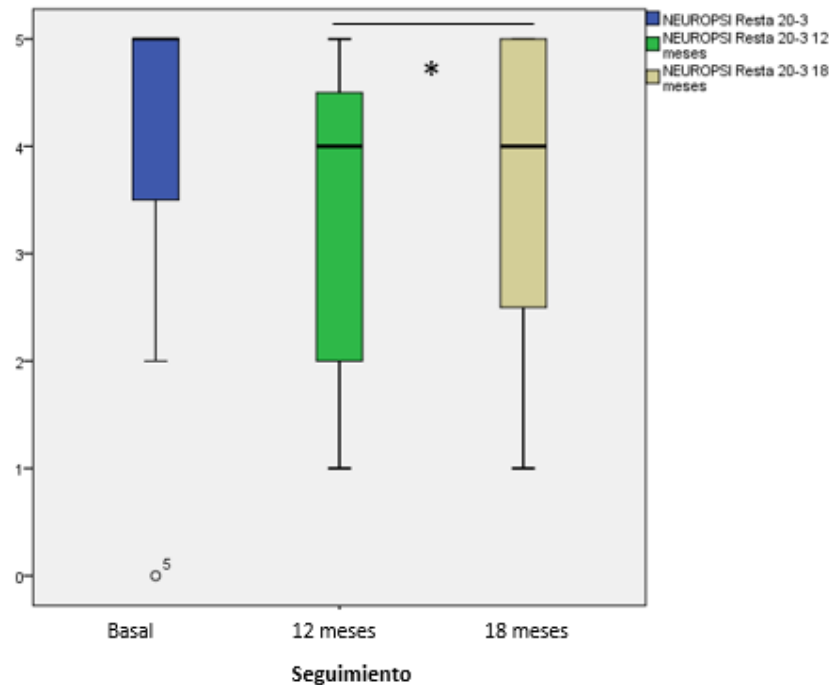


Figura 40. Gráfica muestra la diferencia entre la evaluación basal y en el seguimiento a 12 y 18 meses, en la subprueba de Resta (20-3) de la Batería Neuropsicológica Beve en Español Neuropsi, del grupo que recibió tratamiento farmacológico. En el que se encontró una diferencia estadísticamente significativa. Se realizó una prueba de Friedman para muestras relacionadas (basal, 12 meses, 18 meses) con un nivel de significancia $*p > .05$ se realizó un análisis poshoc de Wilcoxon ($*p > .05$) por pares de medición (Basal vs 12 meses; basal vs 12 meses; 12 meses vs 18 meses).

NEUROPSI EVALUACION NEUROPSICOLOGICA BREVE EN ESPAÑOL

(Dra. Feggy Ostrosky-Solis; Dr. Alfredo Ardila y Dra. Mónica Rosselli).

RANGO DE EDAD: 51 -65

NIVEL DE ESCOLARIDAD: 1 0-24 AÑOS DE ESTUDIO

NOMBRE

EDAD

SEXO

Puntuación normalizada	PERFIL DE FUNCIONES COGNOSCITIVAS																								Puntuación normalizada			
	ORIENTACION			ATENCIÓN Y CONCENTRACION			MEMORIA					LENGUAJE					LECTURA ESCRITA			FUNCIONES EJECUTIVAS CONCEPTUALES Y MOTORAS								
							CODIFICACION		EVOCAION																			
	Tiempo	Lugar	Persona	Digitos	Detección Visual	20-3	Palabras	Figura semicompleja	Espontánea	Por categorías	Reconocimiento	Figura semicompleja	Denominación	Repetición	Comprensión	Fluidez verbal semántica	Fluidez verbal fonológica	Lectura	Dictado	Copiado	Semejanzas	Cálculo	Secuenciación	Mano derecha		Mano izquierda	Movimientos alternos	Reacciones opuestas
3																											3	
2				6											33												2	
1				5			6								31-32	22-24											1	
0	3	2	1	4	11-13	5	5	11-11.5	4-5	5		9-10.5	8	4	6	20-24	12-16	3	1	1	5	2	1	1	2	2	0	
-1				3	7-8	4	4	10		3		6-7	7	3	14-16	8-9	2				4			1		-1		
-2				2				9-9.5	2	2	4	5-5.5			12-13	5-7							0			-2		
-3	0-2	0-1	0	0	0-6	0-2	0-2	0-7.5	0	0	0-3	0-4	0-5	0-1	0-4	0-8	0-3	0-1	0	0	0-1	0	0		0	0	-3	

Normal Alto
 Normal
 Moderado
 Severo

Batería Neuropsicológica NEUROPSI breve, del grupo que recibió tratamiento farmacológico. Se realizó una prueba de Friedman para muestras relacionadas (basal, 12 meses, 18 meses) con un nivel de significancia $*p > .05$ se realizó un análisis poshoc de Wilcoxon ($*p > .05$) por pares de medición (Basal vs 12 meses; basal vs 12 meses; 12 meses vs 18 meses). Se representa las medianas de la Bateria NEUROPSI para la evaluación en la línea negra la evaluación basal, en la línea roja el seguimiento a 12 meses y en la línea verde el seguimiento a 18 meses.

Tabla 27. Diferencias en la ejecución de los pacientes sometidos a tratamiento farmacológico entre el desempeño basal, el seguimiento a 12 meses y 18 meses.

Farmacológico													
	BASAL			12 MESES			18 MESES						
	X	DS	PC	X	DS	PC	X	DS	PC	P	BA SA L/ 12	BA SA L /18	12 ME SE S/ 18
Stroop Color-Palabra	27.8	8.34	20	30.40	8.20	20	30.20	8.20	20	.50			
WCST errores	10.5	5.10	91	6.33	1.50	97	11.16	2.31	90	.04		.03	.03
WCST perseveraciones	21.3	12.1	42	18.0	11.0	46	14.66	7.94	58	.66			
TOL tiempo inicio	57.7	25.2	51	77.3	49.6	69	79.83	42.1	71	.31			
TOL tiempo ejecución	423.1	128.9	13	417.0	226.0	13	401.6	163.4	21	.84			
TOL movimientos	94.83	16.72	1	86.1	15.36	1	96.83	19.3	1	.60			

Tabla 27 se muestran la mediana, rangos y percentiles de los puntajes de cada una de las subpruebas de FE de la muestra reclutada; WCST: Wisconsin Card Sorting Test; TOL: Torre de Londres.

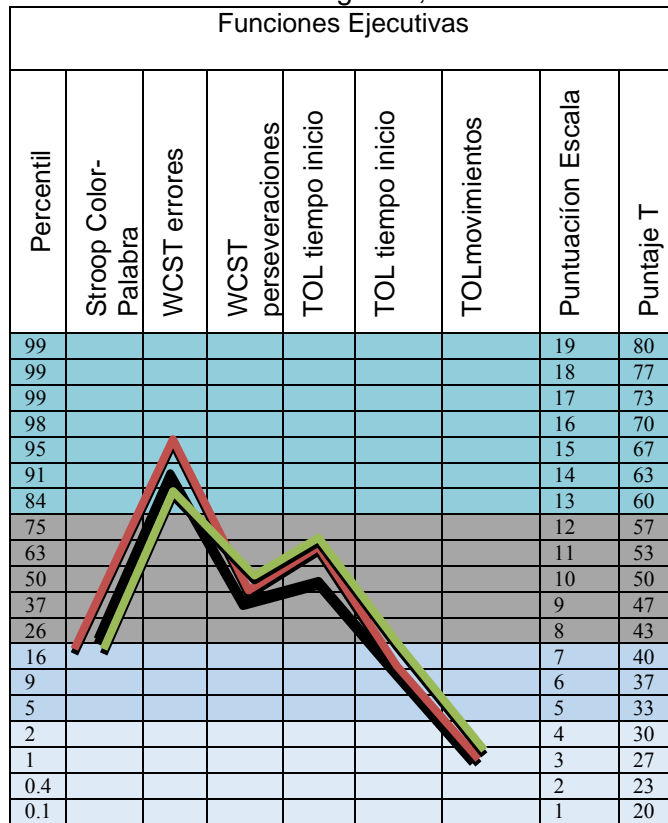


Figura 42. Gráfica muestra la diferencia entre la evaluación basal y en el seguimiento a 12 meses, del grupo sometido a lesión, en las subprueba de Batería Neuropsicológica NEUROPSI breve, del grupo que recibió tratamiento farmacológico. WCST: Wisconsin Card Sorting Test; TOL: Torre de Londres. Los rangos percentiles se distribuyen de la siguiente manera: >75: Arriba del promedio; 26-75: Promedio; 16-5: Alteraciones moderadas; y <2: Alteraciones Severas.

De los pacientes que recibieron tratamiento farmacológico, se analizó el perfil de paciente por paciente y se caracterizó su desempeño cognitivo en la evaluación basal y en el seguimiento a 12 y 18 meses, se clasificó en desempeño normal, presencia de DCL y presencia de Demencia (figura 37).

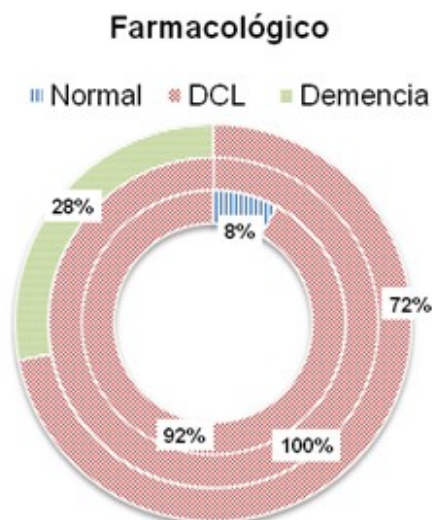


Figura 43. En la figura se muestran el porcentaje del grupo que recibió tratamiento farmacológico en la evaluación basal y el seguimiento a 12 y 18 meses. Se caracterizó en desempeño neuropsicológico normal, Deterioro Cognitivo Leve y demencia.

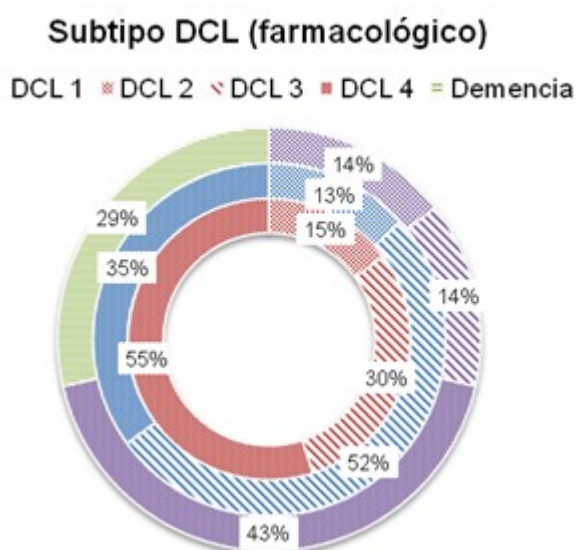


Figura 44. En la figura se muestra el porcentaje por subtipo de DCL de la muestra con DCL. DCL 1: amnésico de dominio único; DCL 2: amnésico de dominio múltiple; DCL 3: no amnésico de dominio único; DCL 4; No amnésico de dominio múltiple, del grupo que recibió tratamiento farmacológico en la evaluación basal y el seguimiento a 12 y 18 meses.

Para el grupo sometido a lesión del GPi (tabla 28) se reconoció un decremento significativo en el puntaje UPDRS ON cuando se comparo el desempeño basal vs 12 meses ($p=0.016$), el desempeño basal vs 18 meses ($p=0.02$) y 12 meses vs 18 meses ($p=0.06$). Además se reconoció que mejoraron en las tareas de movimientos alternos cuando se comparo el desempeño basal vs el desempeño a 12 meses ($p=0.01$) y el desempeño basal vs 18 meses ($p=0.05$), memoria verbal espontánea cuando se comparó el desempeño basal vs 12 meses ($p=0.01$) y en el recuerdo por claves ($p=0.007$).

Tabla 28. Diferencias en la ejecución de los pacientes sometidos a lesión del GPi entre el desempeño basal, el seguimiento a 12 meses y 18 meses.

	Lesión							BA-SAL / 12	BA-SAL / 18	12 MESES / 18
	BASAL		12 MESES		18 MESES		P			
	Me-dia	DS	Media	DS	Me-dia	DS				
UPDRS ON	32.2	6.67	19.2	7.29	21.79	41.11	0.07			
Equivalencia L-dopa	537.5	229.8	419	328.09	443.5	362.74	0.22			
BAI	21.45	16.4	14	9.06	15.27	12.17	0.11			
BDI	20.16	15.64	15.91	14.9	20.5	18.49	0.01	0.03	0.75	0.16
MMPT	26.33	5.38	28	3.78	26.25	4.22	0.2			
NEUROPSI Orientación tiempo	3	0	2.91	0.28	3	0	0.36			
NEUROPSI Orientación Espacio	2	0	2	0	2	0	1			
NEUROPSI Orientación Persona	1	0	1	0.42	1	0	1			
NEUROPSI Orientación Total	5.91	0.28	5.85	0.57	6	0	0.6			
NEUROPSI Dígitos en regresión	3.41	1.24	3.14	1.26	3.41	0.79	0.33			
NEUROPSI Resta 20-3	4.41	0.66	4.5	0.79	4.58	0.99	0.65			
NEUROPSI Detección visual aciertos	12.33	3.25	10.33	3.39	9.08	4.81	0.06			
NEUROPSI Detección visual errores	1.16	2.85	1.25	2.41	1.58	2.39	0.61			
NEUROPSI Promedio	4.66	0.77	4.41	0.99	4.75	0.96	0.51			
NEUROPSI intrusiones	0.08	0.28	0.5	0.79	0.33	0.88	0.09			

NEUROPSI Perseveraciones	0.75	1.05	0.66	0.77	0.58	0.66	0.9			
NEUROPSI Copia de figura	9.25	2.22	9.66	1.55	9.08	2.71	0.53			
NEUROPSI Denominación	8	0	8	0	8	0	1			
NEUROPSI Repetición	4	0	4	0	4	0	1			
NEUROPSI Comprensión	5.25	0.96	5.41	0.79	5.66	0.49	0.27			
NEUROPSI Fluidez verbal semántica	18.5	7.47	18.58	6.15	18.75	5.95	0.52			
NEUROPSI Fluidez verbal fonológica	8.66	4.53	7.33	5.1	7.83	3.92	0.24			
NEUROPSI Lectura	2.8	0.63	2.5	0.97	2.4	0.69	0.17			
NEUROPSI Escritura COPIA	1	0	0.9	0.31	1	0	0.36			
NEUROPSI Escritura DICTADO	1	0	0.9	0.31	1	0	0.36			
NEUROPSI Semejanzas	4.83	1.4	4.5	1.44	5	1.53	0.26			
NEUROPSI Cálculo	2.33	0.65	2.25	0.86	2.08	0.51	0.79			
NEUROPSI Secuenciación	0.33	0.49	0.38	0.5	0.5	0.52	0.77			
NEUROPSI Secuenciación derecha	1	0.6	1.08	0.66	1.08	0.66	0.91			
NEUROPSI Secuenciación izquierda	1.16	0.71	1.33	0.77	1.25	0.86	0.91			
NEUROPSI Movimientos alternos	0.5	0.79	1	0.73	1	0.85	0.02	0.01	0.05	1
NEUROPSI Reacciones opuestas	1.5	0.79	1.66	0.65	1.58	0.66	0.88			
NEUROPSI Memoria visoespacial	7.58	3.05	7.83	2.72	7.29	3.27	0.93			
NEUROPSI Memoria verbal espontánea aciertos	2	1.34	3.1	1.52	2.24	1.37	0.05	0.02	0.61	0.15
NEUROPSI Memoria verbal recuerdo intrusiones	0.83	0.83	0.66	0.98	0.33	0.88	0.15			
NEUROPSI Memoria verbal recuerdo perseveraciones	0.08	0.28	0	0	0.41	1.16	0.36			
NEUROPSI Memoria verbal recuerdo claves	2.41	1.62	4.16	1.64	3	2.25	0.03	0.007	0.27	0.08
NEUROPSI Memoria verbal recuerdo reconocimiento	5	0.85	5.58	0.51	4.91	1.88	0.26			
NEUROPSI Total	94.66	15.69	94.83	19.98	92.12	18.52	0.56			

Tabla 28. Diferencias en la ejecución de los pacientes sometidos a lesión del GPi entre el desempeño basal, el seguimiento a 12 meses y 18 meses. Las diferencias se muestran sombreadas.

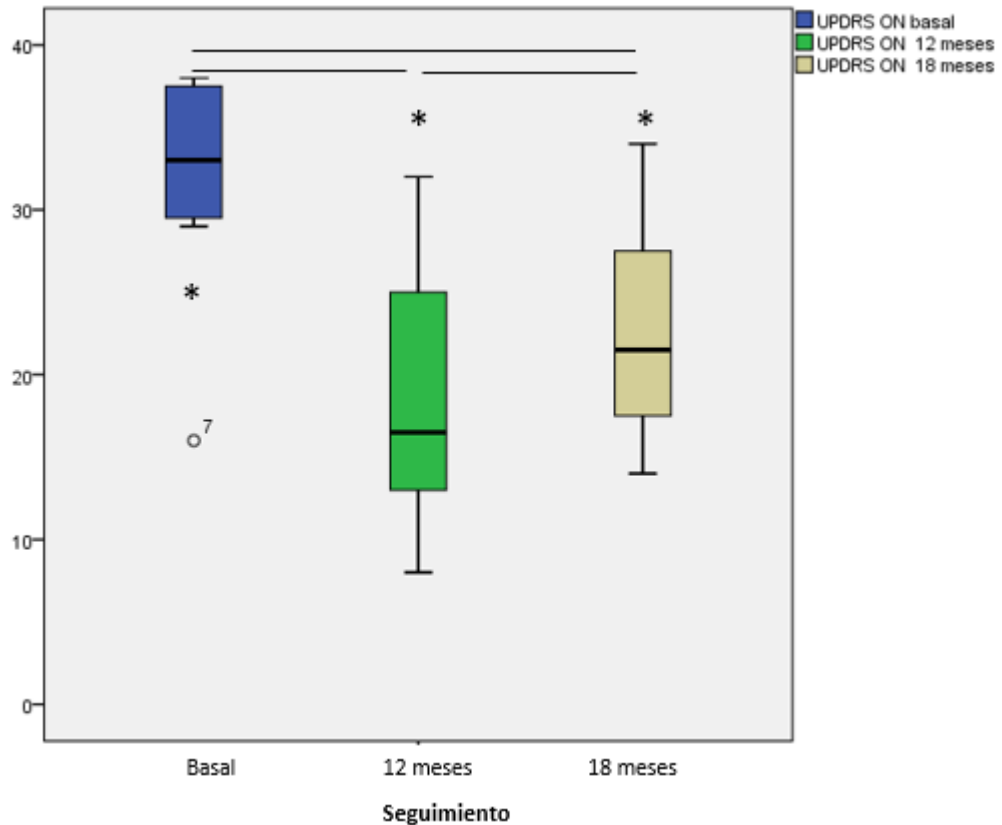


Figura 45. Gráfica muestra la diferencia entre la evaluación basal y en el seguimiento a 12 y 18 meses, en el Puntaje de la Escala UPDRS ON (capítulo III), del grupo que se sometió a lesión del GPi. En el que se encontró una diferencia estadísticamente significativa. Se realizó una prueba de Friedman para muestras relacionadas (basal, 12 meses, 18 meses) con un nivel de significancia $*p > .05$ se realizó un análisis poshoc de Wilcoxon ($*p > .05$) por pares de medición (Basal vs 12 meses; basal vs 18 meses; 12 meses vs 18 meses).

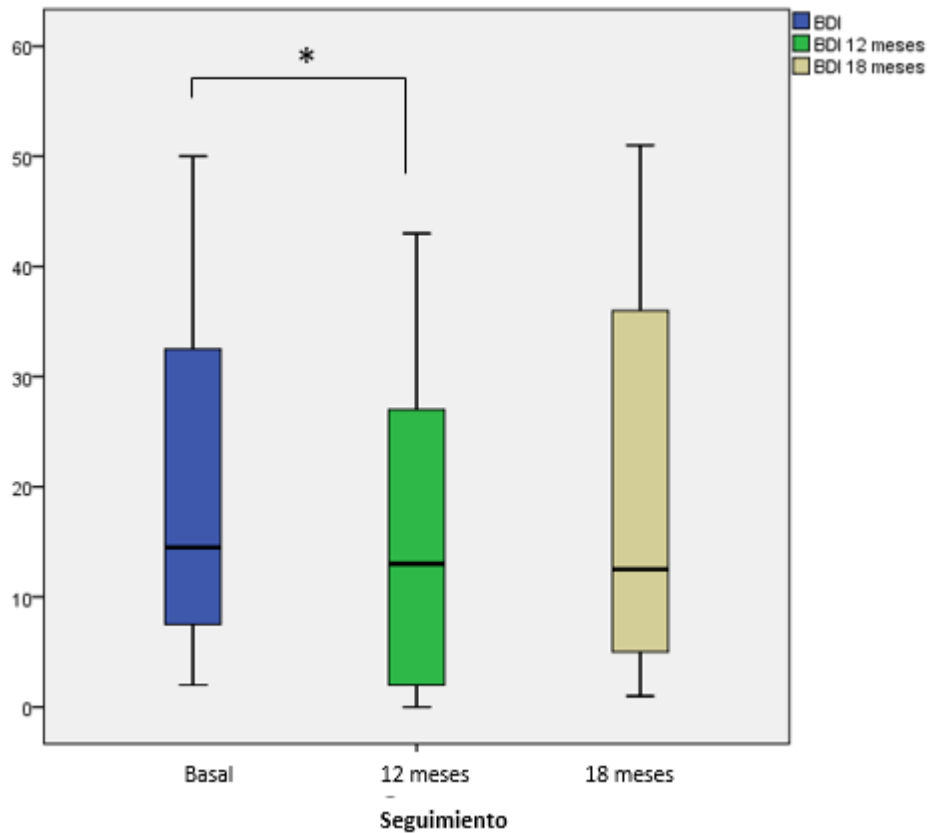


Figura 46. Gráfica muestra la diferencia entre la evaluación basal y en el seguimiento a 12 y 18 meses, en el puntaje total del Inventario de Depresión de Beck (BDI) del grupo que recibió tratamiento farmacológico. En el que se encontró una diferencia estadísticamente significativa. Se realizó una prueba de Friedman para muestras relacionadas (basal, 12 meses, 18 meses) con un nivel de significancia $*p > .05$ se realizó un análisis poshoc de Wilcoxon ($*p > .05$) por pares de medición (Basal vs 12 meses; basal vs 12 meses; 12 meses vs 18 meses).

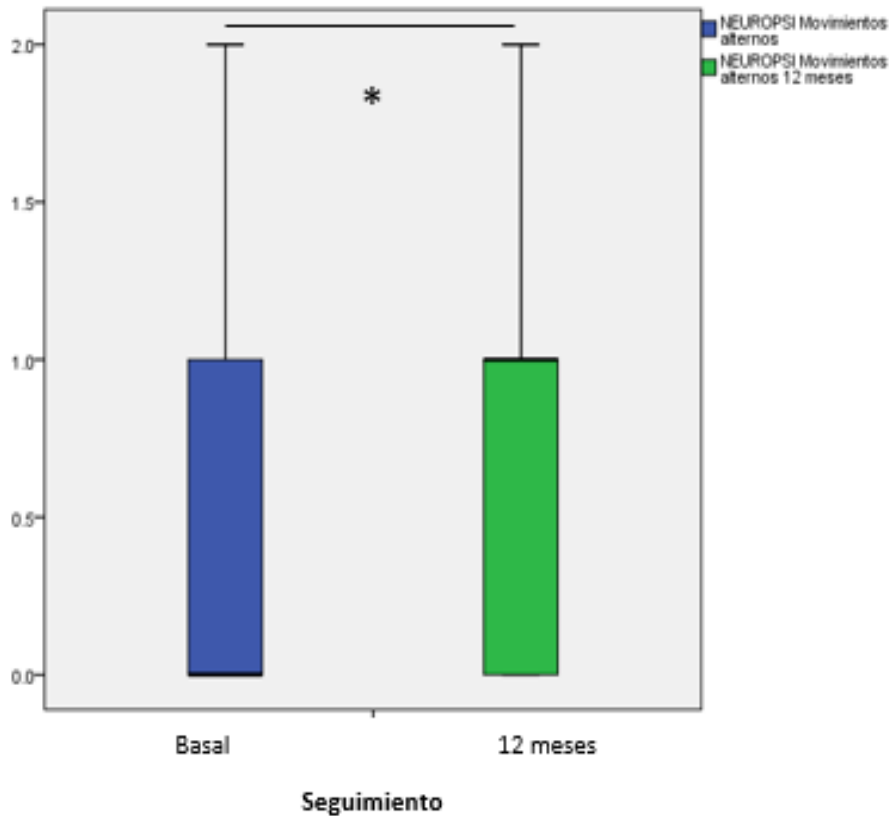


Figura 47. Gráfica muestra la diferencia entre la evaluación basal y en el seguimiento a 12 y 18 meses, en la subprueba de movimientos alternos de la batería neuropsicológica breve en español Neuropsi, del grupo que recibió tratamiento farmacológico. En el que se encontró una diferencia estadísticamente significativa. Se realizó una prueba de Friedman para muestras relacionadas (basal, 12 meses, 18 meses) con un nivel de significancia $*p > .05$ se realizó un análisis poshoc de Wilcoxon ($*p > .05$) por pares de medición (Basal vs 12 meses; basal vs 12 meses; 12 meses vs 18 meses).

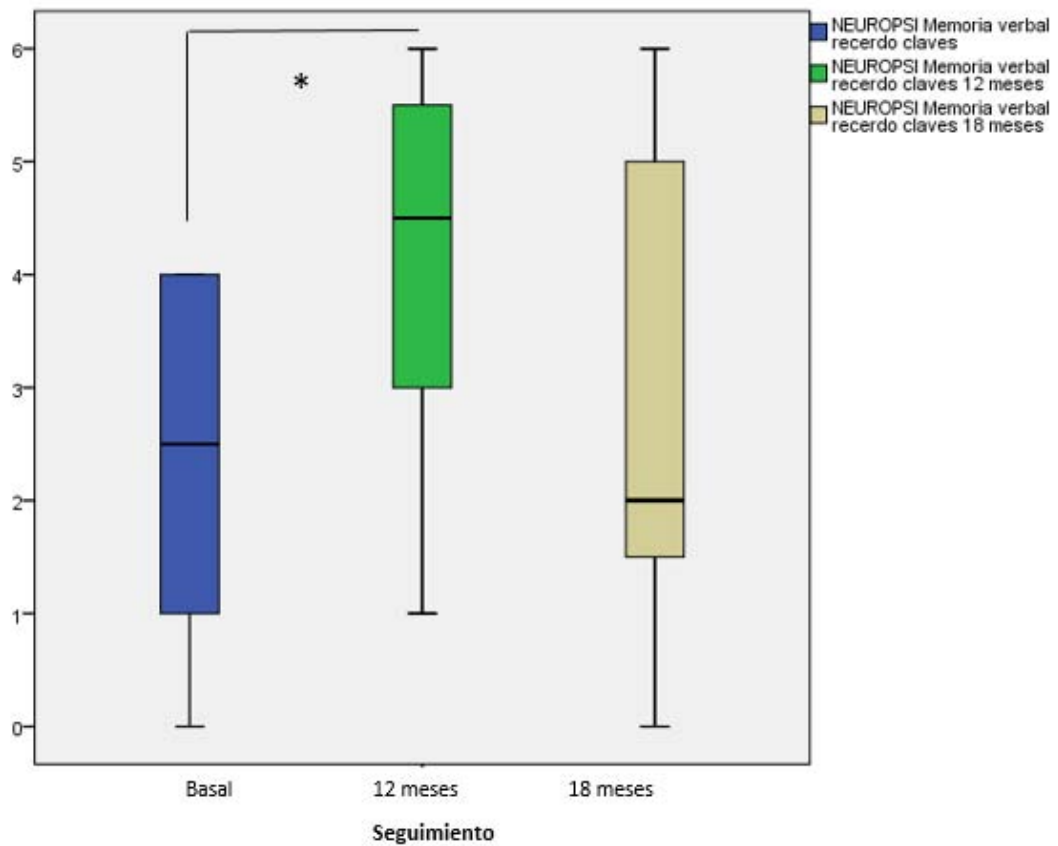


Figura 48. Gráfica muestra la diferencia entre la evaluación basal y en el seguimiento a 12 y 18 meses, en la subprueba de memoria por claves, de la batería neuropsicológica breve en español Neuropsi, del grupo que recibió tratamiento farmacológico. En el que se encontró una diferencia estadísticamente significativa. Se realizó una prueba de Friedman para muestras relacionadas (basal, 12 meses, 18 meses) con un nivel de significancia $*p > .05$ se realizó un análisis poshoc de Wilcoxon ($*p > .05$) por pares de medición (Basal vs 12 meses; basal vs 12 meses; 12 meses vs 18 meses).

NEUROPSI EVALUACION NEUROPSICOLOGICA BREVE EN ESPAÑOL

(Dra. Feggy Ostrosky-Solis; Dr. Alfredo Ardila y Dra. Mónica Rosselli).

RANGO DE EDAD: 51 -65
NOMBRE

NIVEL DE ESCOLARIDAD: 1 0-24 AÑOS DE ESTUDIO
EDAD **SEXO**

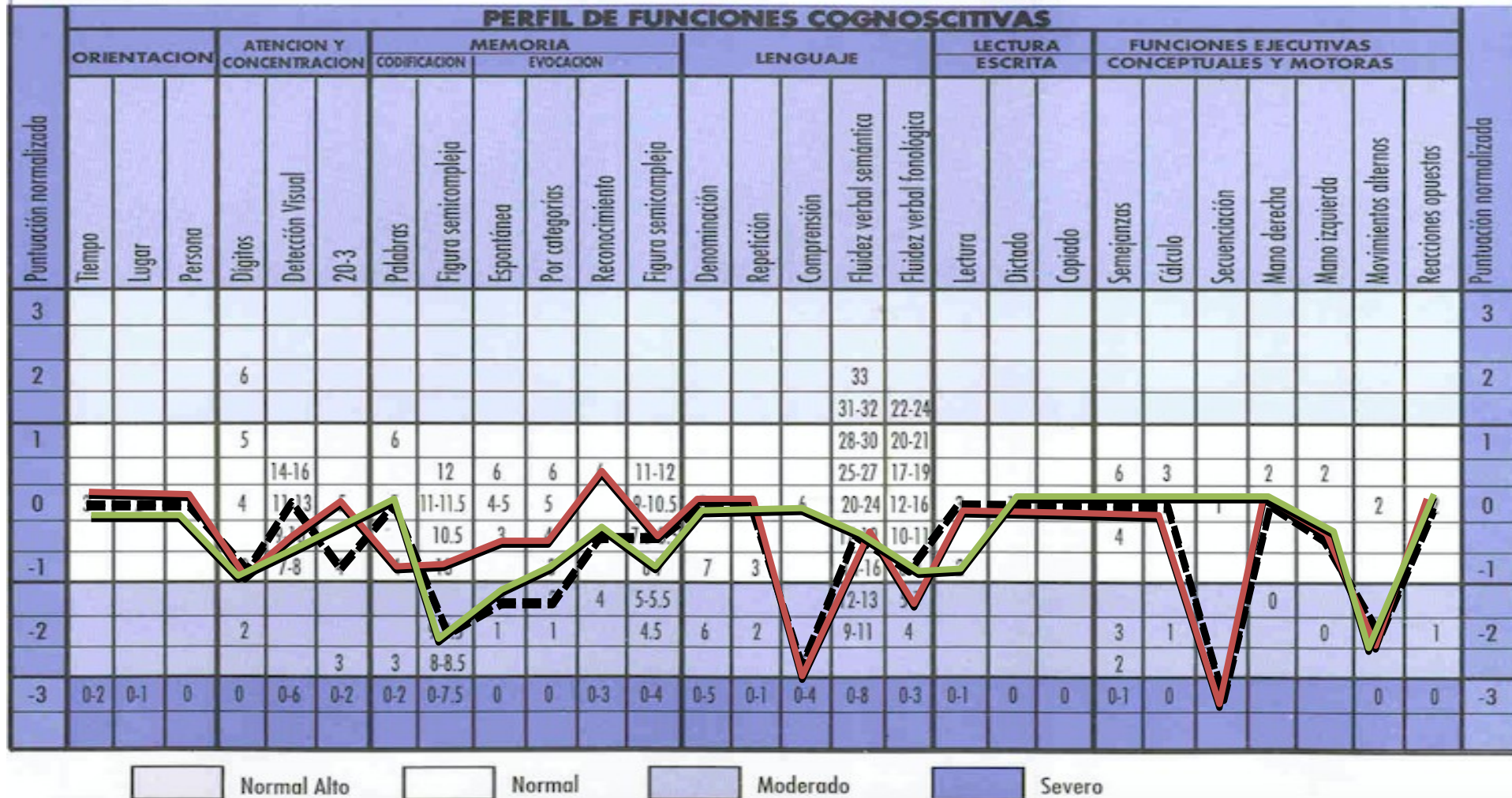


Figura 49. Gráfica muestra la diferencia entre la evaluación basal y en el seguimiento a 12 y 18 meses, en las subprueba de Batería Neuropsicológica NEUROPSI breve, del grupo fue sometido a lesión del GPI. Se realizó una prueba de Friedman para muestras relacionadas (basal, 12 meses, 18 meses) con un nivel de significancia $*p > .05$ se realizó un análisis poshoc de Wilcoxon ($*p > .05$) por pares de medición (Basal vs 12 meses; basal vs 18 meses; 12 meses vs 18 meses). Se representa las medianas de la Batería NEUROPSI para la evaluación en la línea azul la evaluación basal, en la línea verde el seguimiento a 12 meses y en la línea amarilla el seguimiento a 18 meses.

Tabla 29. Diferencias en la ejecución de los pacientes sometidos a lesión del GPI entre el desempeño basal, el seguimiento a 12 meses y 18 meses.

Lesión													
	BASAL			12 MESES			18 MESES						
	X	DS	PC	X	DS	PC	X	DS	PC	P	BA SA L/ 12	BA SA L /18	12 ME SE S/ 18
Stroop Color-Palabra	28.8	14.1	20	31.33	8.0	30	36.2	12.4	40	.45			
WCST errores	16.36	7.15	81	15.18	7.9	82	10.09	8.7	91	.11			
WCST perseveraciones	9.45	4.34	76	8.72	6.0	80	9.72	6.2	76	.51			
TOL tiempo inicio	60.88	33.65	55	53.22	26.2	51	78.0	47.0	69	.09			
TOL tiempo ejecución	337.7	107.5	26	422.00	264.8	13	365.3	129.2	26	.71			
TOL movimientos	98.33	19.91	1	173.11	227.19	1	83.88	26.9	1	.09			

Tabla 29: se muestran la mediana, rangos y percentiles de los puntajes de cada una de las subpruebas de FE de la muestra reclutada; WCST: Wisconsin Card Sorting Test; TOL: Torre de Londres.

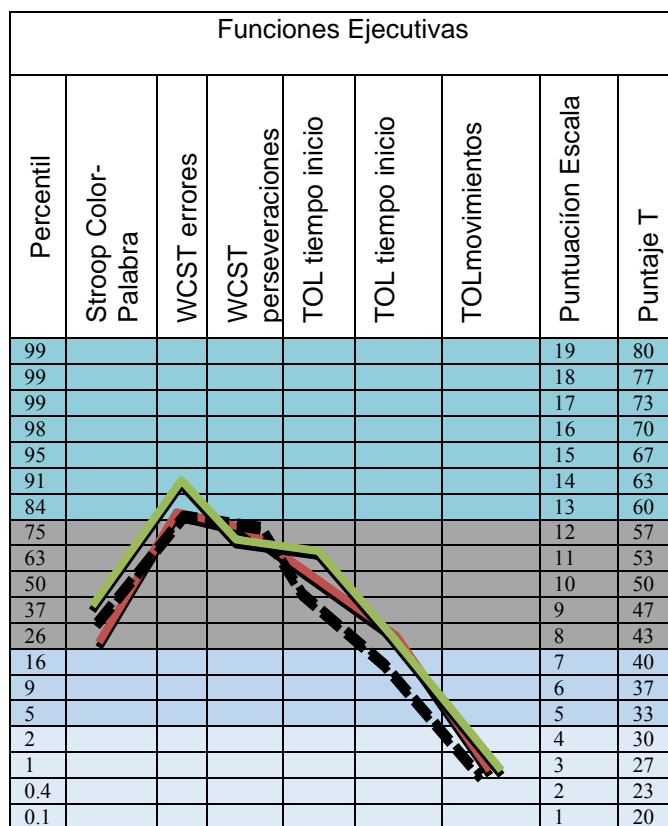


Figura 50. Gráfica muestra la diferencia entre la evaluación basal y en el seguimiento a 12 meses, del grupo sometido a lesión, en las subprueba de Batería Neuropsicológica NEUROPSI breve, del grupo que recibió tratamiento farmacológico. WCST: Wisconsin Card Sorting Test; TOL: Torre de Londres. Los rangos percentiles se distribuyen de la siguiente manera: >75: Arriba del promedio; 26-75: Promedio; 16-5: Alteraciones moderadas; y <2: Alteraciones Severas.

Efectos Neuropsicológicos en pacientes con EP sometidos a lesión del GPi

De los pacientes que se sometieron a lesión del GPi, se analizó el perfil de paciente por paciente y se caracterizó su desempeño cognitivo en la evaluación basal y en el seguimiento a 12 y 18 meses, se clasificó en desempeño normal, presencia de DCL y presencia de Demencia (figura 45).

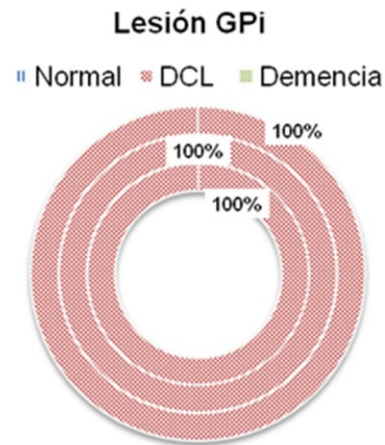


Figura 51. En la figura se muestran el porcentaje del grupo que recibió tratamiento farmacológico en la evaluación basal (circulo interno) y el seguimiento a 12 meses (circulo intermedio) y 18 meses (circulo externo). Se caracterizó en desempeño neuropsicológico normal, Deterioro Cognitivo Leve y demencia.

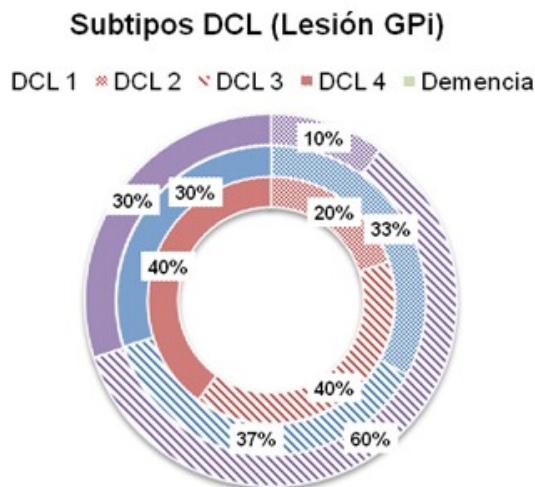


Figura 52. En la figura se muestra el porcentaje por subtipo de DCL de la muestra con DCL. DCL 1: amnésico de dominio único; DCL 2: amnésico de dominio múltiple; DCL 3: no amnésico de dominio único; DCL 4; No amnésico de dominio múltiple, del grupo que recibió tratamiento farmacológico en la evaluación basal y el seguimiento a 12 meses. En la evaluación basal (circulo interno) y el seguimiento a 12 meses (circulo intermedio) y 18 meses (circulo externo).

Para responder a la pregunta: ¿Los pacientes con EP (H&Y III-IV) sometidos a lesión del GPi acompañado de DCI y reducciones en la concentración de materia gris asociadas a DCL, sometidos a lesión del GPi tienen un mayor riesgo de evolucionar a un cuadro demenciales que el grupo control?

Para el análisis de materia gris se incluyeron a 14 pacientes, de los que se excluyeron 6 debido a la presencia de artefactos en las imágenes.

El análisis fue realizado en una muestra de 8 pacientes con EP (tabla 29), con una media de edad (X=58 años; DE=8.83), años de evolución (X= 5.25; DE=1.38), con dosis equivalente a L-dopa (X=665.00 mg/día; DE=347.42), UPDRS III ON (X= 27.87; DE=9.07), H&Y (III=4; IV=4).

Tabla 30. Características Demográficas

Muestra	Edad X (DE)	Sexo (H/M)	Escolaridad X (DE)	Años de Evolución X (DE)	UPDRS III ON X (DE)	Estadio H& Y	Equivalencia L-dopa (mg/día) X (DE)
n=8	58.00 (8.83)	H:3 M:5	10.13 (5.05)	5.25 (1.38)	27.87 (9.07)	I: 0 II: 0 III: 4 IV: 4 V: 0	665 (347.42)
Rango	49.00- 72.00	n/A	1-16	3.00-7.00	16.00- 38.00	n/A	300-1250

Efectos Neuropsicológicos en pacientes con EP sometidos a lesión del GPi

Se comparó la evolución a 12 meses, de 8 pacientes con EP sometidos a lesión del GPi en donde se correlacionaron las siguientes regiones divididas en 4 sistemas: (1) El sistema frontoestriatal y/o de control cognitivo (cíngulo anterior, la circunvolución frontal media caudal, la circunvolución rostral frontal media, la circunvolución frontal superior, pars triangularis, pars opercularis, pars orbitalis, (2) el sistema de memoria temporal medial (polo temporal, corteza entorrinal, parahipocampo, el hipocampo, y la amígdala); (3) el sistema de análisis espacial dorsal (parietal superior y parietal inferior) y (4) el sistema basado en objetos ventral (polo superior temporal, giro fusiforme medial temporal, corteza occipital lateral, cuneus, y giro lingual) con las medidas cognitivas puntaje total MMSE, Total NEUROPSI, DCL y subtipo de DCL (amnésico de un solo dominio; amnésico de múltiples dominios; no amnésico de un solo dominio y no amnésico de múltiple dominio).

Se realizó una ji 2 para evaluar si la evolución a demencia se asocia al grupo de pertenencia en el seguimiento a 18 meses (tabla 31).

Grupo de pertenencia	Seguimiento a 18 meses			
	DCL	Demencia	Ji 2	p
Control	5 (71%)	2 (29%)	4.12	0.042
Lesión	13 (100%)	0 (0%)		

Tabla 31. se muestra la evolución a demencia según el grupo de pertenencia. Se realizó una ji cuadrada * <0,05

Se reconocieron (tabla 32) correlaciones negativas ($p < 0.05$) entre la presencia de DCL y menor volumen de sustancia gris en la región del cíngulo anterior derecho y el giro frontal rostral medial.

Estructura		DLC
Cingulo anterior	D	-.87*
	I	
Frontal superior	D	
	I	
Frontal medial	D	
	I	
Rostral medial	D	-.87*
	I	
Pars marginalis	D	
	I	
Pars Orbitalis	D	
	I	
Pars Opercularis	D	
	I	
Parietal Superior	D	
	I	
Parietal Inferior	D	
	I	
Polo superior temporal	D	
	I	
Giro fusiforme medial temporal	D	
	I	
Giro inferior temporal	D	
	I	
Giro fusiforme	D	
	I	
Giro occipital	D	
	I	
Cuneus	D	
	I	
Giro Lingual	D	
	I	
Lóbulo temporal	D	
	I	
Corteza Entorrinal	D	
	I	
Parahipocampo	D	
	I	

Tabla 32. Se muestran las correlaciones entre sustancia gris y Deterioro Cognitivo Leve (DCL) * <0,05

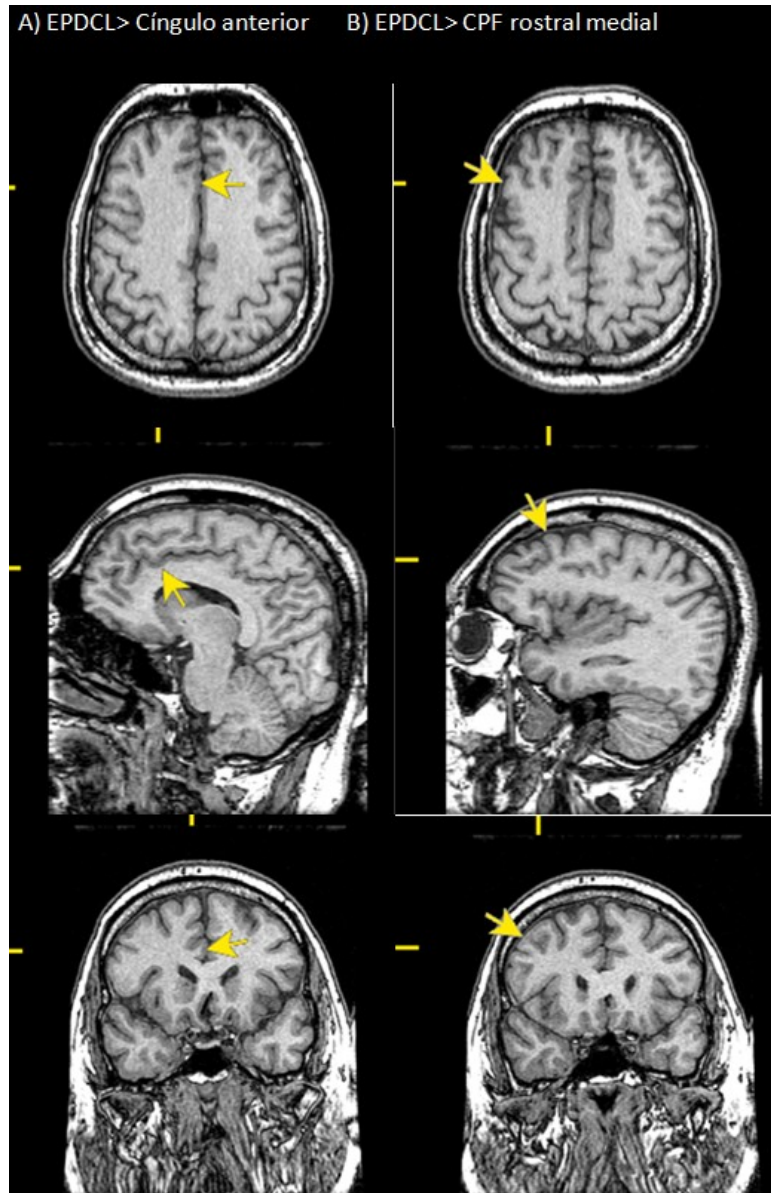


Figura 53. Se muestran las correlaciones entre sustancia gris y Deterioro Cognitivo Leve (DCL). Los pacientes con EPDCL mostraron una reducción de la sustancia gris en las porciones del A) cíngulo anterior y B) la Corteza prefrontal en su porción rostral medial.
* <0,05.

VIII. DISCUSIÓN

La lesión del GPi ha resultado un efectivo tratamiento de los síntomas motores en pacientes en etapas avanzadas de la EP (Fazzini, Dogali, Sterio, Edelberg, Beric, 1997; Fine, Duff, Chen, Hutchison, Lozano, Lang, 2000; Pal, Samii, Kishore, 2000).

La palidotomía es una de las técnicas utilizadas con mayor frecuencia en países en vías de desarrollo, con una prevalencia de alrededor del 52% (Jourdain & Schechtmann, 2014).

En la evaluación de la eficacia del tratamiento, los efectos cognitivos son tan relevantes, como los efectos motores, pues dentro de los motores, los cognitivos son incluso más incapacitantes que los motores (Weintraub, Moberg, Duda, Katz, Stern, 2004), sin embargo los efectos cognitivos no han sido claramente definidos.

Por lo que el objetivo de esta tesis fue realizar una evaluación prospectiva de los efectos neuropsicológicos de un grupo de pacientes intervenidos quirúrgicamente mediante lesión del GPi y compararlos con un grupo control.

Los resultados de la muestra antes de ser asignados a los grupos sugieren que los pacientes con EP muestran un patrón general de enlentecimiento psicomotor, déficits en el procesamiento visual, en la recuperación de la memoria y en la secuenciación de movimientos alternos, además presentan en promedio síntomas moderados de ansiedad y leves de depresión.

Estos déficits sugieren un patrón de disfunción subcortical, un patrón que ya ha sido propuesto en pacientes con EP (Barone et al., 2001).

Al asignar la muestra a los grupos control y farmacológico se reconoció que ambos grupos mostraban un patrón específico de ejecución en las pruebas neuropsicológicas y motoras, sin embargo el grupo asignado a cirugía mostraba mayor déficit en el puntaje UPDRS ON III y en la secuenciación de movimientos alternos que proplamente se hubiese asociado a que este grupo aceptó operarse y el grupo control pese a haber sido informados respecto a que eran candidatos a lesión de GPi no aceptaron operarse.

El **primer objetivo** fue describir y comparar los efectos clínicos (UPDRS) de pacientes con EP (H&Y III, IV) sometidos a lesión de GPi y comparar con un grupo control en los seguimientos: basal a 12 y 18 meses.

La pregunta fue ¿Existen diferencias en los síntomas motores en pacientes con EP (H&Y III-IV) sometidos a lesión del GPi y el grupo control?

Los pacientes que solo recibieron tratamiento farmacológico obtuvieron un mayor puntaje en las escalas UPDRS a los 12 y 18 meses en comparación con el grupo que fue sometido a cirugía, lo cuál se relaciona con la evolución de la propia EP (Braak, 2003; Hughes et al., 2002).

Mientras que el grupo que fue sometido a lesión del GPi mostró un decremento en el puntaje UPDRS a los 12 y 18 meses, los hallazgos son consistentes respecto a que la palidotomía induce efectos positivos (Hyam 2009; López, 2009; Ramírez, 2010; Strutt en 2009; Trépanier 2000) en el tratamiento de los síntomas como rigidez y bradicinesia y esto se ha relacionado con las disminución de la proyección inhibitoria al tálamo (Hanna, Cardoso y Jankovic, 2001; Hyam 2009, López 2009, Ramírez, 2010, Trépanier 2000) y consolida los hallazgos que han probado la eficacia de este tratamiento (Fazzini, et al., 1997; Fine, et al., 2000;

Joint, et al., 2009; López, 2009; Pal, et al., 2000;Ramírez, 2010; Trépanier, et al., 2000;).

El **segundo objetivo** fue describir y comparar las características Neuropsicológicas en pacientes con EP (H&Y III, IV) sometidos a lesión de GPi y comparar con un grupo control en los seguimientos los seguimientos: basal a 12 y 18 meses, la pregunta fue ¿Existen diferencias en el desempeño neuropsicológico en pacientes con EP (H&Y III-IV) sometidos a lesión del GPi y el grupo control? A continuación se revisan los hallazgos por los dominios y subdominios cognitivos.

Atención

El grupo que solamente recibió tratamiento farmacológico no mostró cambios en este dominio, mientras que el grupo sometido a lesión del GPi, presentó un decremento a los 12 meses en aspectos de atención selectiva evaluada mediante las tareas de cancelación visual, sin embargo al identificar la ejecución de los pacientes en el perfil de desempeño, se reconoció que su desempeño se mantiene dentro del rango de normalidad, lo cual es consistente con los hallazgos de investigaciones previas (Perrine et al., 1998; Uitti et al., 2000; Trepanier et al., 2000; Smeding et al., 2005; Bie et al., 2001; Smeding et al., 2005), pero sin diferencias con la línea base después de 12 meses (Perrine et al, 1998; Smeding et al., 2005). Estos ligeros cambios podrían relacionarse con la disminución de la proyección inhibitoria al tálamo (Hanna, Cardoso y Jankovic, 2001; Hyam 2009, López 2009, Ramírez, 2010, Trépanier 2000) sobre todo en la porción del geniculado lateral y sus proyecciones a regiones occipitales y parietales que

podrían disminuir la ejecución de los pacientes ante tareas de cancelación visual (Linke, De Lima, Schwegler, Pap, 1999).

Los hallazgos respecto al declive a los 4 y 5 años postcirugía en este dominio (Alegret et al., 2003; Strutt et al., 2009), podrían estar relacionados con la evolución de la EP más que con el efecto de la cirugía.

Memoria

En las tareas de codificación ante material auditivo-verbal y visual no se observaron cambios a los 12 y 18 meses en comparación con el grupo control, al igual que el grupo de pacientes sometidos a lesión del GPi lo cual es consistente con hallazgos previos (Alegret et al. 2003; Baron et al., 1996; Bie et al., 2001; Perrine et al., 1998; Uitti et al., 2000; Trepanier et al., 2000).

En tareas de evocación de la memoria, se identificó que a los 12 meses los pacientes sometidos a lesión de GPi incrementan en el puntaje, lo cual dista de los hallazgos reportados por Trepanier et al. (2000) pero coinciden con lo reportado por Baron et al., (1996), es posible que la lesión del GPi también interrumpa circuitos frontosubcorticales más grandes necesarios para el procesamiento cognitivo Taylor & Saint Cyr (1995) que incorporan la corteza de asociación, núcleo caudado, el globo pálido, sustancia nigra, núcleos del tálamo (medial lateral y dorsal) y finalmente la CPFDL favoreciendo así la recuperación de la memoria de tipo espontánea y por claves reflejando un posible rebote del sistema dopaminérgico que juega un papel crítico en el funcionamiento cognitivo en pacientes con EP (Riordan, Flashman, Roberts, 1997; Tomer, Levin, Weiner, 1993).

Lenguaje

En tareas de denominación y vocabulario no se identifica un efecto asociado a la evolución de la EP ni a la lesión de GPi posterior a 12 y 18 meses (Alegret et al., 2003; Baron et al., 1996; Bie et al., 2005; Uitti et al., 2000; Smeding et al., 2005), así como tampoco en tareas de fluidez verbal semántica y fonológica, lo cuál no coincide con los hallazgos reportados con Trepanier et al., (2006) y Uitti et al., (2000) quienes reconocieron un decremento en los puntajes ante este tipo de tareas, pero si con otros autores que no reconocieron un efecto en dichas tareas, después de 12 meses (Baron et al, 1996; Bie et al., 2001; Perrine et al., 1998; Smeding et al. 2005), lo que sugiere que las habilidades del lenguaje evaluadas como la denominación, comprensión y fluidez no se ven perjudicadas por la interrupción inhibitoria del GPi (Riordan et al., 1997).

Motor

Al evaluar el funcionamiento motor mediante tareas de secuenciación de movimientos, el grupo sometido a lesión del GPi mostró un incremento 12 meses posteriores a la cirugía lo cual no resulta consistente con los hallazgos reportados por Alegret et al., (2003) y Baron et al., (1996), qué podría relacionarse con la desinhibición del GPi hacia la corteza (Riordan et al., 1997).

Procesamiento Visoespacial

En tareas de procesamiento visoespacial como la copia de la figura semicompleja, se observan alteraciones en la ejecución de antee este tipo de material como ya sido decrito (Barone et al., 2001).

No se reconocieron cambios significativos en los seguimientos a 12 y 18 meses, tanto para el grupo control como para el grupo experimental lo que resulta consistente con investigaciones previas (Bie et al., 2001; Trepanier et al., 2000; Uitti et al., 2005; Strutt et al., 2009) y sugiere que el procesamiento visoespacial no se ve mayormente afectado por la interrupción inhibitoria del GPi (Riordan et al., 1997).

Funciones Ejecutivas

Son pocos los estudios que incluyen la ejecución en tareas de FE que el desempeño en tareas de memoria de trabajo y flexibilidad mental se mantienen intactos después de 12 meses de la lesión del GPi (Baron et al., 1996; Bie et al., 2001; Perrine et al., 1998; Strutt et al., 2009; Trépanier et al., 2000; Uitti et al., 2009).

Nuestros datos sugieren que los pacientes con EP que reciben tratamiento farmacológico muestran un declive en tareas relacionadas con el funcionamiento ejecutivo como dígitos en regresión, restas y WCST y reflejan el papel crítico dopaminérgico no solo en el desempeño motor si no también en el funcionamiento cognitivo (Riordan, Flashman, Roberts, 1997; Tomer, Levin, Weiner, 1993).

Mientras que los pacientes sometidos a lesión del GPi mostraron un mantenimiento en dichas tareas que puede estarse viendo favorecido por un incremento dopaminérgico asociado a la lesión del GPi (Riordan, Flashman, Roberts, 1997; Tomer, Levin, Weiner, 1993).

Estado de Ánimo

En cuanto a los niveles de ansiedad y depresión, nuestros hallazgos no identifican cambios en el grupo que solamente recibió tratamiento farmacológico, mientras

que en el grupo sometido a lesión del GPi se reconoció un decremento de los síntomas de ansiedad a los 12 meses y de los síntomas de depresión a los 18 meses, lo cual dista de los hallazgos de Alegret et al., 2003; Baron et al., 1998; Perrine et al., 1998; Strutt et al., 2009; Uitti et al., 2000), que podría relacionarse con el incremento dopaminérgico hacia los circuitos relacionados con la actividad temporal y la CPF en su porción orbital (Riordan et al., 1997).

El **tercer objetivo** fue reconocer y comparar la incidencia de Desempeño Neuropsicológico Normal, DCL y Demencia en pacientes con EP (H&Y III, IV) sometidos a lesión de GPi y comparar con un grupo control en los seguimientos: basal a 12 y 18 meses.

Examen del Estado Mental

Los hallazgos previos en cuanto a la disminución en el puntaje obtenido por los pacientes en el examen del estado mental, reportado por algunos autores (Baron et al., 1996; Smeding et al., 2005) puede haber sido explicada por los años de evolución de la enfermedad: hasta 20 años (Smeding et al., 2005) o complicaciones postoperatorias (Baron et al., 1996). Por otro lado la ausencia de efectos post-operatorios en breves exámenes del estado mental, cómo el MMSE y MDRS, no son un método totalmente satisfactorio en el funcionamiento cognitivo, pues se requiere del uso de baterías neuropsicológicas de mayor amplitud y mayor especificidad y sensibilidad en la valoración de procesos significativos, además de que dichas escalas resultan afectadas por características como la edad, escolaridad y cultura de los pacientes valorados (Ostrosky, Arango, López-

Arango, Ardila, 2010), por lo que resulta de mayor utilidad hacer un análisis clínico respecto a la presencia de DCL.

Se identificó que entre el 92 – 100% de la muestra presentó DCL, lo cual es consistente con la literatura (Barone & Aarsland; 2011; Geurtsen, 2014).

En el seguimiento a 12 y 18 meses el 100% de los pacientes sometidos que recibieron tratamiento farmacológico presentaba DCL, con una mayor incidencia del DCL no amnésico de un único dominio (50%), mientras que el 28% de los participantes que no fueron sometidos a lesión del Gpi y solo mantuvieron el tratamiento farmacológico evolucionaron a cuadros de demencia, considerando que el DCL es un potencial marcador para el diagnóstico de demencia en EP (Hosokai et al., 2009).

Estudios previos han cuestionado sobre la conveniencia de llevar a cabo la palidotomía en pacientes con grave deterioro cognitivo o demencia. A pesar de que el tamaño del estudio actual es pequeña, nuestros resultados preliminares no indican ninguna relación significativa entre el resultado quirúrgico (un índice compuesto de rigidez, discinesia, bradicinesia y temblor) y el nivel de base del paciente de deterioro cognitivo. De hecho, el 100% de los pacientes de este estudio presentaba deterioro cognitivo global al inicio del estudio y no fue diferente después de la cirugía.

Esto sugiere que los pacientes con deterioro cognitivo se pueden beneficiar de la palidotomía como ya lo habían reportado previamente Riordan et al., (1997) e incluso los riesgos cognitivos son menores a los reportados antes la ECP de la misma porción (Parsons, Rogers, Braaten, Woods, & Tröster; 2006).

El **cuarto objetivo** fue reconocer la relación entre evolución de DCL a Demencia y sustancia gris en pacientes sometidos a lesión de Gpi y la pregunta fue ¿Los pacientes con EP (H&Y III-IV) sometidos a lesión del GPi acompañado de DCL tienen un mayor riesgo de evolucionar a un cuadro demenciales que el grupo control y esta se asocia a reducciones en la concentración de materia gris asociadas a DCL?

Nuestros hallazgos sugieren que el grado de deterioro cognitivo no está asociado con el resultado quirúrgico, pero entre el 92-100% de la muestra presentaron cuadros de DCL incluso antes de ser sometidos a la cirugía, y se relaciona con una disminución de la sustancia gris en la porción del cíngulo anterior y la corteza prefrontal en su porción rostral medial. Sin embargo el tamaño de la muestra es corta (n=8) y se necesita un mayor tamaño de la muestra para caracterizar claramente la relación entre la palidotomía y el funcionamiento neurocognitivo antes y después de la cirugía.

IX. CONCLUSIONES

En este trabajo se hizo una revisión de los estudios que han valorado los efectos neuropsicológicos a largo plazo, en pacientes con EP refractarios, sometidos a lesión del GPi.

Hasta la fecha, no hay consenso en cuanto a los cambios cognitivos a largo plazo, observados después de palidotomía, debido a las características metodológicas de estudios previos, incluidos los criterios de selección de las muestras, períodos cortos de seguimiento (3 o 6 meses después de la palidotomía), ausencia de verificación de la lesión, que limitan la interpretación de estos resultados.

A partir de nuestros hallazgos es posible identificar que los efectos negativos después de seis meses de la cirugía parecen comportarse como efectos transitorios, pues al cabo de 12 meses, en comparación con el valor inicial no muestran diferencias significativas.

Se reconoció que el grupo control mostró un decremento significativo a los 18 meses en tareas que se han relacionado con la actividad de la CPFDL y es ampliamente inervada por sistemas dopaminérgicos que juega un papel crítico en el DCL en EP, en el que los pacientes controles también mostraron una mayor incidencia en cuadros de DCL a los 12 meses (100%) que evolucionó a demencia en el 28% de los casos.

Mientras que el grupo sometido a lesión del GPi, mostró además de una mejoría en los síntomas motores, en la secuenciación de movimientos alternos, en la recuperación verbal espontánea y por claves, así como una disminución de los síntomas de depresión, y el 100% se mantuvo con cuadros de DCL y no evolucionó a cuadros de demencia, si bien los efectos motores se relacionan con el efecto favorable de la lesión del GPi en la desinhibición del tálamo, es posible que este procedimiento favorezca por un posible rebote del sistema dopaminérgico que juega un papel crítico en el funcionamiento cognitivo en pacientes con EP.

En la evaluación basal, 12 y 18 meses los pacientes también presentaban los síntomas de DCL lo que sugiere que la palidotomía resulta una estrategia con pocas-nulas secuelas cognitivas y no potencia la presencia de DCL (que pareciera ser parte de la evolución del progreso de la EP) por tanto una técnica vigente para el tratamiento de pacientes con EP en etapas avanzadas.

Es importante tener en cuenta que los cambios demostrados en función neuropsicológica fueron relativamente leves y superados por la mejoría de los síntomas cardinales de la EP refractaria. Los análisis preliminares también indican que el grado de deterioro cognitivo no está asociado con el resultado quirúrgico. Sin embargo, se necesita un mayor tamaño de la muestra para caracterizar claramente la relación entre la palidotomía y el funcionamiento neurocognitivo antes y después de la cirugía.

X. LIMITACIONES

Se necesita un mayor tamaño de la muestra para caracterizar claramente la relación entre la palidotomía y el funcionamiento neurocognitivo antes y después de la cirugía, así como los datos asociados a sustancia gris deben de tomarse con mucha reserva pues la muestra es corta y los hallazgos no se corroboraron en los seguimientos a 12 y 18 meses, ni tampoco con el grupo control, lo cual debería considerarse en futuras investigaciones.

XI. IMPLICACIONES FUTURAS

Sería favorable realizar estudios longitudinales para evaluar los cambios en el funcionamiento cognitivo de los pacientes con EP en seguimientos prolongados y comparar con otros tratamientos quirúrgicos.

XII. REFERENCIAS

- Aarsland, D. Alves, G., & Larsen J. P. (2005). Disorders of motivation, sexual conduct, and sleep in Parkinson's disease. En K. Anderson, W. Weiner y A. Lang (Eds.), *Advances in Neurology* (pp.56-64). 2Ed. EUA: Lippincott Williams and Wilkins.
- Albin, R. L. (2006). Parkinson's disease: background, diagnosis, and initial management. *Clinics in geriatric medicine*, 22(4), 735-751.
- Allam, M. F., Del Castillo, A. S., & Navajas, R. F. C. (2005). Parkinson's disease risk factors: genetic, environmental, or both? *Neurological research*, 27(2), 206-208.
- Academia Mexicana de Neurología (2012). Analizan el impacto del Parkinson en México. Recuperado de: <http://www.esmas.com/salud/home/noticiashoy/673883.html>
- Amick, M. M., Schendan, H. E., Ganis, G., & Cronin-Golomb, A. (2006). Frontostriatal circuits are necessary for visuomotor transformation: Mental rotation in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 44(3), 339-349.
- Antonini, A., Chaudhuri, K. R., Martinez-Martin, P., & Odin, P. (2010). Oral and infusion levodopa-based strategies for managing motor complications in patients with Parkinson's disease. *CNS drugs*, 24(2), 119-129.
- Ardouin, C., Pillon, B., Peiffer, E., Bejjani, P., Limousin, P., Damier, P., & Pollak, P. (1999). Bilateral subthalamic or pallidal stimulation for Parkinson's disease affects neither memory nor executive functions: a consecutive series of 62 patients. *Annals of neurology*, 46(2), 217-223.

- Baron, M. S., Vitek, J. L., Green, J., Kaneoke, Y., Hashimoto, T., Turner, R. S & McDonald, W. M. (1996). Treatment of advanced Parkinson's disease by posterior GPi pallidotomy: 1-year results of a pilot study. *Annals of neurology*, 40(3), 355-366.
- Barone, P. (2010). Neurotransmission in Parkinson's disease: beyond dopamine. *European Journal of Neurology*, 17(3), 364-376.
- Beauchamp, M. H., Dagher, A., Panisset, M., & Doyon, J. (2008). Neural substrates of cognitive skill learning in Parkinson's disease. *Brain and cognition*, 68(2), 134-143.
- Beck, A. T., Steer, R. A., & Brown, G. (1985). Beck anxiety checklist. Unpublished manuscript, University of Pennsylvania.
- Beck, A. T., Steer, R. A., & Brown, G. K. (1987). Beck Depression Inventory Manual. San Antonio, TX: The Psychological Corporation. Harcourt Brace Jovanovich. Beck, AT, Ward, CH, Mendelson, M., Mock, J., & Erbaugh, J. (1961). An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry*, 4, 561-571.
- Biundo, R., Formento-Dojot, P., Facchini, S., Vallelunga, A., Ghezzi, L., Foscolo, L., et al., & Antonini, A. (2011). Brain volume changes in Parkinson's disease and their relationship with cognitive and behavioural abnormalities. *Journal of the neurological sciences*, 310(1), 64-69.
- Bonekamp, D., Yassa, M. A., Munro, C. A., Geckle, R. J., Yousem, D. M., Barker, P. B., et al. & Horská, A. (2010). Gray matter in amnesic mild cognitive impairment: voxel-based morphometry. *Neuroreport*, 21(4), 259.

- Braak, H., Del Tredici, K., Rüb, U., de Vos, R. A., Steur, E. N. J., & Braak, E. (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of aging*, 24(2), 197-211.
- Burn, D. J. (2006). Cortical Lewy body disease and Parkinson's disease dementia. *Current opinion in neurology*, 19(6), 572-579.
- Camicioli, R. M., Wieler, M., de Frias, C. M., & Martin, W. W. (2008). Early, untreated Parkinson's disease patients show reaction time variability. *Neuroscience letters*, 441(1), 77-80.
- Coelho, M., & Ferreira, J. J. (2012). Late-stage Parkinson disease. *Nature Reviews Neurology*, 8(8), 435-442.
- Dubois, B., Burn, D., Goetz, C., Aarsland, D., Brown, R. G., Broe, G. A., & Korczyn, A. (2007). Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: recommendations from the movement disorder society task force. *Movement Disorders*, 22(16), 2314-2324.
- Dubois, B., Beato, R., & Villalpando, J. (2003). Neuropsychological evaluation can contribute to the diagnosis of motion diseases. [L'évaluation neuropsychologique peut contribuer au diagnostic des maladies du mouvement] *Revue Neurologique*, 159(5), 359-364.
- Encarnacion, E. V., & Hauser, R. A. (2008). Levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: etiology, impact on quality of life, and treatments. *European neurology*, 60(2), 57-66.
- Fahn, S., Elton, R. (1987). Unified Parkinson's disease Rating Scale. En: Fahn, S., Marsden, C., Goldstein, M. Calne, D. Recent developments in Parkinson's disease. New York: Macmillan Healthcare Information.

- Fields, J. A., Tröster, A. I., Wilkinson, S. B., Pahwa, R., & Koller, W. C. (1999). Cognitive outcome following staged bilateral pallidal stimulation for the treatment of Parkinson's disease. *Clinical neurology and neurosurgery*, 101(3), 182-188.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of psychiatric research*, 12(3), 189-198.
- Groves, M., Forrest, D. (2005). Parkinson's disease as a model for psychosocial issues in chronic neurodegenerative disease. En K. Anderson, W. Weiner y A. Lang. *Advances in Neurology*. (pp. 65-83). EUA: Lippincott Williams and Wilkins.
- Hanna, P., Cardoso, F., y Jankovic, J. (2001). Basal ganglia and movement disorders. En Loren A. Rolak. *Neurology secrets*. (pp. 147-180). Ed. 3a. Filadelfia: Hanley & Belfus.
- Hoehn, M. M., & Yahr, M. D. (1998). Parkinsonism: onset, progression, and mortality. *Neurology*, 50(2), 318-318.
- Howard, L. A., Binks, M. G., Moore, A. P., & Playfer, J. R. (2000). The contribution of apraxic speech to working memory deficits in Parkinson's disease. *Brain and Language*, 74(2), 269-288.
- 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*, 125(4), 861-870.

- Ishii, T. & Eto, K. (2014). Fetal stem cell transplantation: Past, present, and future. *World Journal Stem Cells*, 6(4): 404–420
- Jurado, S., Villegas, M. E., Méndez, L., Rodríguez, F., Loperena, V., & Varela, R. (1998). La estandarización del Inventario de Depresión de Beck para los residentes de la Ciudad de México. *Salud Ment*, 21(3), 26-31.
- Krause, M., Fogel, W., Heck, A., Hacke, W., Bonsanto, M., Trenkwalder, C., & Tronnier, V. (2001). Deep brain stimulation for the treatment of Parkinson's disease: subthalamic nucleus versus globus pallidus internus. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 70(4), 464-470.
- Kulisevsky, J., & Pagonabarraga, J. (2009). Cognitive impairment in Parkinson's disease: tools for diagnosis and assessment. *Movement disorders*, 24(8), 1103-1110.
- Laitinen, L. V., Bergenheim, A. T., & Hariz, M. I. (1992). Leksell's posteroventral pallidotomy in the treatment of Parkinson's disease. *Journal of neurosurgery*, 76(1), 53-61.
- Lang, A. E., & Lozano, A. M. (1998). Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine*, 339(15), 1044-1053.
- Levin, B., Katzen, H. (2005). Early cognitive changes and nondementing behavioral abnormalities in Parkinson's disease. En K. Anderson, W. Weiner y A. Lang (Eds). *Advances in Neurology*. (pp. 84-94). Vol. 96. Ed.2a. EUA: Lippincott Williams and Wilkins.
- Lewis, S. J., Slabosz, A., Robbins, T. W., Barker, R. A., & Owen, A. M. (2005). Dopaminergic basis for deficits in working memory but not attentional set-shifting in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 43(6), 823-832.

- Linke, R., De Lima, D., Schwegler, H., Pap, H. (1999). Direct synaptic connections of axons from superior colliculus with identified thalamo-amygdaloid projection neurons in the rat: Possible substrates of a subcortical visual pathway to the amygdala. *Journal of Comparative Neurology*. 403 (2): 158–170.
- López, J. (2009). Comparación de la efectividad de la estimulación cerebral profunda contra la lesión unilateral del globo pálido interno en pacientes con Enfermedad de Parkinson avanzada. (Tesis para obtener el diploma en la especialidad en Neurocirugía). Facultad de Medicina. UNAM.
- Lucas, J., Finton, M., Uitti, R., & Wharen, R. (1997). The effect of left unilateral pallidotomy on neuropsychological functioning in patients with Parkinson's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 3, 207.
- Nitrini, R., Bottino, C. M., Albala, C., Capuñay, N. S. C., Ketzoian, C., Rodriguez, J. J. L., & Caramelli, P. (2009). Prevalence of dementia in Latin America: a collaborative study of population-based cohorts. *International Psychogeriatrics*, 21(04), 622-630.
- OMS (2004). Informe sobre la salud del mundo. Recuperado de http://www.who.int/whr/2004/annex/topic/en/annex_2_es.pdf
- Ostrosky-Solís, F., Ardila, A. y Rosselli, M. (2000). *NEUROPSI. Evaluación neuropsicológica breve en español*. México: Publigenio.
- Parsons, T. D., Rogers, S. A., Braaten, A. J., Woods, S. P., & Tröster, A. I. (2006). Cognitive sequelae of subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease: a meta-analysis. *The Lancet Neurology*, 5(7), 578-588.

- Pfeiffer, R. F. (2009). Parkinson disease: Nonmotor symptoms in Parkinson disease: the PRIAMO study. *Nature Reviews Neurology*, 5(10), 531-532.
- Perandones, Irisarri, Gómez (2012) Síndromes Parkinsonianos. En Micheli & Luquni. *Movimientos Anormales: Clínica y terapéutica*. (pp.87-89). México: Editorial Médica Panamericana.
- Perrine, K., Dogali, M., Fazzini, E., Sterio, D., Kolodny, E., Eidelberg, D., & Beric, A. (1998). Cognitive functioning after pallidotomy for refractory Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 65(2), 150-154.
- Ramírez, H. (2010). Comparación de la lesión versus estimulación del globo pálido interno en el tratamiento de la Enfermedad de Parkinson. (Tesis inédita para el diploma de especialidad en Neurocirugía). Facultad de Medicina. UNAM.
- Rascol, O., Brooks, D. J., Korczyn, A. D., De Deyn, P. P., Clarke, C. E., & Lang, A. E. (2000). A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. *New England Journal of Medicine*, 342(20), 1484-1491.
- Riordan, H., Flashman, L., Roberts, D. (1997). Neurocognitive and psychosocial correlates of ventroposterolateral pallidotomy surgery in Parkinson's disease. *Neurosurgical Focus*. 2 (3): 1-18.
- Rippon, G., Marder, K. (2005). Dementia in Parkinson's disease. En K. Anderson, W. Weiner y A. Lang. *Advances in Neurology*. (pp. 95-113). EUA: Lippincott Williams and Wilkins.
- Robles, R., Varela, R., Jurado, S., & Páez, F. (2001). Versión mexicana del Inventario de Ansiedad de Beck: propiedades psicométricas. *Revista Mexicana de Psicología*, 18(2), 211-218.

- Rothlind, J. C., Cockshott, R. W., Starr, P. A., & Marks, W. J. (2007). Neuropsychological performance following staged bilateral pallidal or subthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 13(01), 68-79.
- Sánchez-Rodríguez, J. L. (2002). Déficit neuropsicológicos en la enfermedad de Parkinson. Relación con variables clínicas. *Revista de neurología*, 35(4), 310-317.
- Secretaría de Salud (2010) Diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad de Parkinson inicial y avanzada en el tercer nivel de atención. México. Recuperado de www.cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html
- Serrano-Dueñas, M., & Calero, B. (2012). Manifestaciones Clónicas de la Enfermedad de Parkinson. En Micheli & Luqjuni (2012). *Movimientos Anormales. Clínica y terapéutica.* (pp.139-140).México: Editorial Médica Panamericana
- Soukup, V. M., Ingram, F., Schiess, M. C., Bonnen, J. G., Nauta, H. J., & Calverley, J. R. (1997). Cognitive sequelae of unilateral posteroventral pallidotomy. *Archives of Neurology*, 54(8), 947-950.
- Tomer, R., Levin, B., Weiner, W. (1993). Side of onset of motor symptoms influences cognition in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 34:579-584.
- Trépanier, L. L., Saint-Cyr, J. A., Lozano, A. M., & Lang, A. E. (1998). Neuropsychological consequences of posteroventral pallidotomy for the treatment of Parkinson's disease. *Neurology*, 51(1), 207-215.

- Trépanier, L. L., Kumar, R., Lozano, A. M., Lang, A. E., & Saint-Cyr, J. A. (2000). Neuropsychological outcome of GPi pallidotomy and GPi or STN deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Brain and cognition*, 42(3), 324-347.
- Ueno, S. I., Maruki, Y., Nakamura, M., Tomemori, Y., Kamae, K., Tanabe, H & Sano, A. (2001). The gene encoding a newly discovered protein, chorein, is mutated in chorea-acanthocytosis. *Nature genetics*, 28(2), 121-122.
- Uitti, R. J. (2000). Surgical treatments for Parkinson's disease. *Canadian Family Physician*, 46(2), 368-373.
- Vera-Cuesta, H., Vera-Acosta, H., Alvarez-Gonzalez, L., Fernandez-Maderos, I., & Casabona-Fernandez, E. (2006). Disfunción frontal en la enfermedad de Parkinson idiopática. *Revista de neurología*, 42(2), 76-84.
- Vingerhoets, G., Verleden, S., Santens, P., Miatton, M., De Reuck, J. (2003). Predictors of cognitive impairment in advance Parkinson's disease *Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:793–796
- Volkman, J., Allert, N., Voges, J., Weiss, P. H., Freund, H. J., & Sturm, V. (2001). Safety and efficacy of pallidal or subthalamic nucleus stimulation in advanced PD. *Neurology*, 56(4), 548-551.
- Voon, V., Kubu, C., Krack, P., Houeto, J. L., & Tröster, A. I. (2006). Deep brain stimulation: neuropsychological and neuropsychiatric issues. *Movement Disorders*, 21(14), 305-327.
- Weintraub, D., Moberg, P. J., Duda, J. E., Katz, I. R., & Stern, M. B. (2004). Effect of psychiatric and other nonmotor symptoms on disability in Parkinson's disease. *Journal of the American Geriatrics Society*, 52(5), 784-788.

Yin, F., Zeng-Min, T., Shuang, Liu., Quan-Jun, Z., Rui-Min, W., Li, S., Jeffery, W., Ying, Y. (2012). Transplantation of Human Retinal Pigment Epithelium Cells in the Treatment for Parkinson Disease. *CNS Neuroscience & Therapeutics* 18: 1012–1020.