



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN PSICOLOGÍA
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
RESIDENCIA EN NEUROPSICOLOGÍA CLÍNICA

**FACTORES DE RIESGO PARA DETERIORO COGNITIVO LEVE EN UNA
POBLACIÓN DE ADULTOS CON ENFERMEDAD DE PARKINSON. UN ESTUDIO
EXPLORATORIO**

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
MAESTRIA EN PSICOLOGÍA

PRESENTA:
EDNICHT ANAIS LICERIO HERNANDEZ

TUTORA PRINCIPAL: DRA. JUDITH SALVADOR CRUZ
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

ASESOR: DR. VÍCTOR MANUEL MENDOZA NÚÑEZ
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

EXTERNO: DRA. MARÍA EMILIA LUCIO GÓMEZ-MAQUEO
FACULTAD DE PSICOLOGÍA

SUPLENTE: MTRA. ROSALINDA LOZADA GARCÍA
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

SUPLENTE: DRA. DOLORES RODRÍGUEZ ORTÍZ
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

CIUDAD DE MÉXICO, OCTUBRE 2018



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.

Dedicatoria

Gracias a la vida que me ha dado tanto...

A mis grandes amores Leo, Ana y Gerardo, mi pasado, mi presente y mi futuro

A los muéganos: ¡¡¡Sobrevivimos!!!

Agradecimientos

Agradezco al Programa de Maestría y Doctorado en Psicología de la Universidad Nacional Autónoma de México y a la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza por la oportunidad de ser parte de un programa académico de excelencia que me permitió adquirir herramientas para formarme en la Neuropsicología Clínica.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología CONACYT quien a través de su apoyo con la beca No. 336147 que me permitió llevar a término mis estudios.

A todo el cuerpo docente y autoridades del posgrado en Psicología de la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza.

A mi tutora Dra. Judith Salvador Cruz, revisor Dr. Víctor Manuel Mendoza Núñez y Dra. Carmen Armengol de la Miyar por sus conocimientos y apoyo en mi formación y la elaboración de este documento.

Al comité Dra. María Emilia Lucio Gómez-Maqueo, Mtra. Rosalinda Lozada y Dra. Dolores Rodríguez Ortíz.

A los médicos y docentes de Centro Médico Nacional 20 de noviembre del ISSSTE.

A los docentes del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez” por el conocimiento proporcionado.

Tabla de contenido

	Página
LISTA DE TABLAS Y FIGURAS.....	6
LISTA DE SIGLAS.....	8
RESUMEN.....	11
ABSTRACT.....	12
INTRODUCCIÓN.....	13
CAPÍTULO 1.	
ENFERMEDAD DE PARKINSON.....	18
1.1 Sintomatología.....	19
1.2 Diagnóstico.....	25
1.3 Tratamiento.....	27
1.4 Fisiopatología.....	33
CAPÍTULO 2.	
DETERIORO COGNITIVO LEVE.....	38
2.1 Diagnóstico del DCL en la Enfermedad de Parkinson.....	40
2.2 Clasificación EP-DCL.....	48
2.3 Factores relacionados a la EP-DCL.....	50
2.4 Tratamiento del DCL EP.....	48
CAPÍTULO 3.	
MÉTODO	53

3.1 Justificación.....	53
3.2. Objetivo general.....	55
3.2.1. Objetivos especificos	55
3.3. Participantes.....	56
3.4 Procedimiento.....	56
3.5 Variables	58
3.5.1 Operacionalización de variables.....	58
3.6. Instrumentos.....	59
CAPÍTULO 4.	
RESULTADOS.....	60
CAPÍTULO 5.	
DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.....	65
5.1 Discusión.....	65
5.2 Limitaciones y sugerencias para futuras investigaciones.....	72
5.3 Conclusiones.....	73
APÉNDICE.....	75
REFERENCIAS.....	78

Índice de Tablas y Figuras

Tabla 1

*Criterios diagnósticos del Banco de Cerebros de la Sociedad de
Enfermedad de Parkinson del Reino Unido (UK-PDSBB).....25*

Tabla 2

Estudios sobre la prevalencia de DCL en la EP.....41

Tabla 3

Ejemplos de evaluaciones globales de la cognición.....43

Tabla 4

Ejemplos de Test por dominio cognitivo.....47

Tabla 5

Operacionalización de variables.....58

Tabla 6

Características sociodemográficas de la población de estudio (n=45).....60

Tabla 7

Características de la enfermedad de Parkinson de la población de estudio (n=45)..61

Tabla 8

Frecuencia de DCL por edad, sexo, ocupación y comorbilidad62

Tabla 9

Frecuencia de DCL por tiempo de evolución, tratamiento quirurgico y estadio.....63

Tabla 10

Factores de riesgo asociados a DCL en pacientes con EP.....64

Tabla 11

Tiempo de evolución, tratamiento quirurgico y estadio como factores de riesgo de DCL64

Tabla 12

Tipo de deterioro Cognitivo Leve en la EP (n=29).....65

Tabla 13

Dominios cognitivos afectados por tipo de DCL (n=29).....65

Figura 1 Anatomía de los ganglios basales.....34

Figura 2 Selección de participantes.....57

Índice de siglas

OMS	Organización Mundial de la Salud
EP	Enfermedad de Parkinson
DCL	Deterioro Cognitivo Leve
EP-DCL	Enfermedad de Parkinson con Deterioro Cognitivo Leve
EP-N	Enfermedad de Parkinson con cognición Normal
EUA	Estados Unidos de América
MPTP	Metilfeniltetrahidropiridina
NMSQuest	Cuestionario de Síntomas No Motores
NMSS	Escala de Síntomas No Motores
INP	Inventario neuropsiquiátrico
SAPS	Escala de síntomas positivos
PANSS	Escala de síntomas positivos y negativos
BPRS	Escala breve psiquiátrica
MOR	Movimientos oculares rápidos
WCST	Prueba de Clasificación de tarjetas de Wisconsin
UK-PDSBB	Banco de Cerebros de la Sociedad de Enfermedad de Parkinson del Reino Unido
TAC	Tomografía axial computrizada
MAO-B	Monoaminoxidasa beta
MDS	Movement Disorder Society
AAN	Academia Americana de Neurología
ISRS	Inhibidores selectivo de la recaptación de sertralina
IMAO-B	Inhibidores de monoaminoxidasa Beta
ICOMT	Inhibidores de catecol-O-metiltransferasa
MMSE	Mini-mental State Examination
ADAS	Alzheimer Disease Assessment Scale
GB	Ganglios Basales
DSM- V	Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales V
APA	American Psychological Association,
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
FAS	Test De Fluencia Verbal
SVLT	Shiraz Verbal Learning Test
SNSB	Seoul Neuropsychological Screening Battery
FCR	Free Cued Recall Test
COWAT	Controlled Oral Word Association Test
MoCA	Moca Cognitive Assessment
CDR	Clinical Dementia Rating

GDS	Global Deterioration Scale
FAB	Frontal Assessment Battery
ADL	Activities of daily living
WAIS	Wechsler Adult Intelligence Scale
TAVEC	Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense
CANTAB	Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery
PDQ	Parkinson´s disease Questionnaire
NART	Adult Reading Test
NPI-D	Neuropsychiatric inventory
PRM	Pattern recognition memory
IVM	Memoria visual inmediata
AUSNART	Versión Australiana de la Prueba Nacional de Lectura para adultos
HVLT-R	Hopkings Verbal Learning Test
VOSP	Batería de percepción espacial y objetos visuales
H&Y	Hoehn and Yahr
TMT	Trail Making Test
DOT-B	Digitos Directos e indirectos
BDI-II	Inventario de depresión de Beck II
PDQ-8	Versión de 8 items de la escala de calidad de vida para Enfermedad de Parkinson
DE	Desviacion Estándar
EPD	Demencia en la Enfermedad de Parkinson
SCOPA-COG	Scales for Outcome of Parkinson´s Disease-Cognition
PD-CRS	Parkinson´s Disease-Cognitive Rating Scale
WTAR	Wechsler Test of Adult Reading
BVMT-R	Test Breve de Memoria Visuoespacial
fMRI	Imagen de Resonancia Magnética Funcional
ISSSTE	Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado
FES	Facultad de Estudios Superiores
UNAM	Universidad Nacional Autónoma de México
n	Muestra
HTA	Hipertensión arterial
PIEN	Programa Integrado de Exploración Neuropsicológica
TBA	Test de Barcelona Abreviado
CDT	Clock drawing test.
PASAT	Paced Auditory Serial Auditory Test.
TOL	Test de Torre de Londres.
RAVLT	Test de Aprendizaje Auditivo Verbal de Rey.
IC	Intervalo de confianza

SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
RM	Razón de momios

Resumen

Antecedentes: La Enfermedad de Parkinson (EP) es la patología degenerativa más común después de la Enfermedad de Alzheimer, se ha observado que algunos de los pacientes con EP presentan Deterioro Cognitivo Leve (DCL), como entidad nosológica y antesala de demencia. El DCL en la EP es considerado una de las alteraciones que más repercuten en la calidad de vida de los pacientes. En México no existen estadísticas de la EP vinculada con el DCL, por lo que frecuentemente no es atendida dicha afectación cognitiva. **Objetivo:** Identificar los factores de riesgo asociados con el DCL considerando tipo y dominios afectados en pacientes con EP. **Método:** Se llevó a cabo un estudio retrolectivo analítico, para tal efecto se revisó el registro de una muestra de población mexicana atendida en el Centro Médico Nacional “20 de noviembre” del ISSSTE, con Enfermedad de Parkinson sin demencia. Los datos fueron obtenidos de la base de datos electrónica de la Maestría en Neuropsicología de la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, UNAM. Se calcularon razón de momios (RM) como estimador de riesgos con un intervalo de confianza del 95%, considerando una significancia estadística de $p < 0.05$. **Resultados:** Se analizaron los registros de 45 pacientes con una edad media de 58 ± 11 años, de los cuales 27 (60%) eran del sexo masculino, 25 (56%) estaban jubilados o se dedicaban al hogar, 22 (49%) presentaban una enfermedad crónica no transmisible y 28 (62%) tenían el diagnóstico de depresión. Respecto a los factores de riesgo para DCL en los pacientes con EP se encontró una $RM = 6.38$, $p < 0.05$, $IC95\% [1.19, 16.03]$ para el tiempo de evolución de la EP de ocho o más años, así como una $RM = 4.37$, $p < 0.05$, $IC95\% [1.19, 16.03]$, para el sexo masculino. El dominio cognitivo más frecuentemente afectado fue el funcionamiento ejecutivo 68%, seguido por la memoria 65%, atención 55%, funciones visuoespaciales 52% y por último el lenguaje 7%. El tipo de DCL con mayor prevalencia fue multidominio mnésico. **Conclusiones:** Los hallazgos sugieren que el tiempo de evolución (≥ 8 años) y el sexo (masculino) constituyen un posible factor de riesgo con significancia estadística y clínica para DCL en pacientes con EP. Asimismo, el dominio cognitivo menos afectado es el lenguaje y el tipo de DCL de mayor prevalencia es el multidominio mnésico.

Abstract

Background: Parkinson's disease (PD) is the second most common neurodegenerative disorder. It can present early on with Mild Cognitive Impairment (MCI), one of the factors with the greatest impact on quality of life in this population. In Mexico, no prevalence figures regarding MCI and PD are available. Neither is information about neuropsychological manifestations and attendant impact on daily life and time course, among Mexicans. **Objectives:** Identify risk factors associated with MCI in PD-affected Mexicans; specify neuropsychological functions impacted and effect on daily functioning. **Method:** Retrospective analysis of neuropsychological data from non-demented Mexicans with PD who had been clinically followed at the 20 de Noviembre National Medical Center, part of the ISSTE (Social Security Institute for State Workers) network. Information was obtained from the proprietary electronic database of the FES Zaragoza's (UNAM's Facultad de Estudios Superiores, Zaragoza campus) Master's Degree in Neuropsychology. Odds ratio was calculated as a risk estimator with a confidence interval of 95%, at $p < 0.05$ statistical significance level. **Results:** Forty-five patient records (27 male, 25 female) were used. They were retired or working at home; 49% had a non-transmittable chronic disease and 62% were clinically depressed. Risk factors for MCI were: (a) 8+ years since diagnosis (OR = 6.38, $p < 0.05$, CI95%) [1.19, 16.03] and (b) gender (greater for males). Areas of functioning negatively impacted were: executive function (68%), memory (65%) attention (55%), visuospatial functions (52%) and language (7%). **Conclusions:** Data revealed a high incidence of neuropsychological dysfunction in our sample (7 to 68% depending on cognitive area), and a greater risk for males and older patients to show MCI. This underscores the need to conduct earlier neuropsychological assessments on PD, particularly considering adverse effects on daily functioning and, consequently, level of care and quality of life. Prospective studies are necessary to study coexisting conditions and their potential contributions to individual neuropsychological profiles.

Desde la publicación del “Ensayo sobre la parálisis agitante”, escrita por James Parkinson en 1817, la ahora conocida como Enfermedad de Parkinson (EP), fué descrita como una alteración que presenta temblor en reposo, una característica postura encorvada, pasos cortos y pérdida de fuerza muscular, que llegan a ser incapacitantes; por lo que se ha realizado una ardua investigación respecto al tratamiento de estos síntomas, logrando con éxito la aminoración de los mismos.

Los avances científicos han permitido conocer la causa de la enfermedad, originada por la disminución de dopamina en la sustancia *nigrapars compacta* que a su vez causa depleción axónica en neuronas que se comunican utilizando este neurotransmisor y que tienen sus efectos en los Ganglios Basales (GB) y su comunicación con la Corteza Prefrontal (CPF).

Además se han conocido síntomas como estreñimiento, hiposmia, movimientos rápidos de los ojos, disfagia, alteraciones en el sueño y demencia, entre otros (Chaudhuri, Yates & Martinez-Matin, 2005; Gelb, Oliver & Gilmans, 1999). La demencia es un síntoma que se presenta tardíamente en la enfermedad y que no se atribuye al envejecimiento, sino al mismo proceso patológico que causa las alteraciones iniciales.

Actualmente, se reconoce que el Deterioro Cognitivo Leve (DCL) es la antesala de la demencia, se reporta como una de las alteraciones que más disminuye la calidad de vida en la EP (Aarsland, 2009); al ser un estadio temprano de alteración de la cognición es posible insidir sobre el positivamente mediante estimulación neuropsicológica.

El panorama internacional indica que la EP está presente en el 1% de la población mayor de 60 años (Reid, Hely, Morris, Loy & Halliday, 2011), la prevalencia de DCL en la EP es del 27% y la tasa de conversión anual de DCL a demencia es del 9%. Acorde a la encuesta intercensal de 2015 en México (INEGI) la población mayor a 65 años es de 8, 546 millones, el 1% representa a 85, 465 casos de la EP de los cuales, 23,075 presentan DCL y cada año 2, 076 personas transitan a la demencia. Lo anterior se convierte en un reto de salud pública que requiere estrategias para mejorar la calidad de vida de los pacientes.

En principio, es importante que las alteraciones cognitivas en la EP sean reconocidas por los profesionales de salud, el paciente y su familia, detectándolas mediante una valoración neuropsicológica y unificando criterios diagnósticos. La *Movement Disorder Society* (2011), sugiere dos niveles de evaluación del DCL: el nivel I, es una valoración global de la cognición mediante algunas pruebas como el *Montreal Cognitive Assessment Test*, *Mini Mental*, *Adas* y *Mantis*, dónde será requisito que el paciente se encuentre en puntuaciones por debajo de la normalidad establecidas para cada prueba; el nivel II, es con una valoración comprensiva que requiere dos pruebas por dominio cognitivo –lenguaje, memoria, funcionamiento ejecutivo, atención y percepción visoespacial–, dónde el paciente debe puntuar 1.5 desviaciones estandar por debajo de la media en ambas pruebas del mismo dominio cognitivo o valorar en una prueba de dos dominios cognitivos diferentes.

Sumado a lo anterior, para los criterios diagnósticos del DCL debe constar una queja subjetiva del paciente o familiares respecto a su desempeño cognitivo, que no exista una condición de depresión mayor y que haya ausencia de demencia.

Debido a que en México no existe información suficiente sobre la relación entre el DCL y la EP, el presente trabajo tiene como propósito presentar los hallazgos de un estudio exploratorio sobre la relación entre estas dos entidades nosológicas; primero describiendo la prevalencia del DCL en una muestra de personas con EP mexicana e identificando cuales son los factores asociados y segundo identificando si éste deterioro afecta uno solo o múltiples dominios cognitivos y cuáles son los más afectados.

Los conocimientos que aporta este estudio permiten identificar los posibles factores de riesgo sobre los cuales se podría insidir para retrasar, y si es posible evitar, la aparición del Deterioro Cognitivo Leve, además de que expone hacia donde se deben dirigir los esfuerzos de rehabilitación, es decir, que dominios cognitivos se deben estimular, pero sobre todo evidencia la imperiosa necesidad de informar al paciente y dar tratamiento a una queja recurrente que se ha dejado de lado.

Para tal efecto se llevó a cabo un estudio exploratorio en un grupo de pacientes del Centro Médico Nacional "20 de noviembre" del ISSSTE. La valoración neuropsicológica fue realizada por alumnos de la Maestría en Psicología residentes de Neuropsicología de la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza de la UNAM, la información de los pacientes se obtuvo en la base de datos electrónica propiedad del posgrado antes mencionado, por lo que éste es un estudio retrolectivo.

En el capítulo uno de este trabajo se presenta el marco conceptual relativo a las características clínicas de la EP, tales como la sintomatología motora como el temblor en reposo, bradicinesia e hiposinesia (Rodríguez, 2002); síntomas no motores como la hiposmia, alteraciones disautonómicas y psiquiátricas como la depresión (Chaudhuri, Yates & Martinez-Matin, 2005), haciendo énfasis en las disfunciones cognitivas que se encuentran presentes tales como dificultades en memoria verbal, habilidades visoespaciales, velocidad de procesamiento y funciones ejecutivas (Bruna et al., 2008). También describe la fisiopatología de la enfermedad, ubicada en la degeneración de la sustancia nigra en los ganglios basales (Middleton, 2003) y su relación con la corteza prefrontal, como ya se mencionó. Aunado a lo anterior se hace un recorrido del tratamiento farmacológico, por excelencia la *L-dopa* y se menciona la alteración cognitiva que puede acarrear a lo largo de su uso prolongado (McIlroy, Dynan, Lawson, Patterson & Passmore, 2002).

Posterior a la revisión antes mencionada en el capítulo dos se especifica que el DCL es una entidad nosológica considerada como una alteración cognitiva en cualquiera de los dominios del lenguaje, funcionamiento ejecutivo, habilidades visoespaciales, memoria, atención o habilidades sociales (DSM V, 2013); que no genera una disfunción en las actividades diarias de la persona, que es anormal y que probablemente avance hacia la demencia, se describen los criterios diagnósticos y de exclusión para la presencia en la EP, además de los factores de riesgo que se han encontrado tales como mayor edad, mayor duración de la enfermedad y severidad de la misma (Caviness et al, 2007), también se hace una breve reseña que ejemplifica la heterogeneidad en su evaluación y diagnóstico.

Basado en la revisión teórica se hipotetizó que los principales factores de riesgo para EP-DCL serían mayor edad, menor escolaridad, mayor tiempo de evolución de la enfermedad y mayor gravedad en la sintomatología motora. Mediante la estimación de riesgo (razón de momios) se logró establecer bajo las condiciones de los participantes resultados que orientaron a responder la pregunta de investigación: ¿cuáles son los factores asociados al deterioro cognitivo leve en la Enfermedad de Parkinson?

En el capítulo tres se describen los aspectos metodológicos y en el capítulo cuatro se presentan los resultados de la investigación, y finalmente en el capítulo cinco se analizan y discuten los hallazgos para poder precisar las conclusiones del estudio.

Capítulo 1.

Enfermedad de Parkinson

La Enfermedad de Parkinson (EP) es una alteración neurodegenerativa progresiva de inicio insidioso. Fue descrita por James Parkinson en 1817, está caracterizada por temblor involuntario con pérdida de la fuerza muscular (Adams& Victor, 1989).

La enfermedad comienza entre los 40 y 70 años, con un pico de instauración a los 60 años. Es poco frecuente encontrarla antes de los 30 años (solo 4 de 380 casos), se observa una mayor incidencia en hombres y se desconocen los factores predisponentes. La enfermedad afecta al 1% de la población (Ropper & Samuels, 2009).

Existen teorías etiológicas tóxico-ambientales que sugieren la EP se debe a la contaminación con metilfeniltetrahidropiridina (MPTP), que causa la muerte de células dopaminérgicas mediante la oxidación o daño mitocondrial. Es probable que la exposición a pesticidas o a toxinas ambientales como la *Salmonella Minnesota* sea factor de riesgo para EP (Micheli, 2006).

Se ha identificado la herencia como un factor de riesgo importante (Allam, Del Castillo & Navajas, 2005), en 1997 se encontró la mutación del gen codificante de la alfa-sinucleína, esta mutación se encuentra en formas autosómicas dominantes de la enfermedad (Polimeroloupulus et al., 1997). La alfa-sinucleína es una proteína neuronal de función desconocida, se encuentra en

los cuerpos de Lewi (Vila & Przedborski, 2004; Bossi-Wetzel, Schwarzenbacher & Lipton, 2004).

1.1 Sintomatología

Síntomas motores.

Las características primordiales de la Enfermedad de Parkinson son la hipocinesia y bradicinesia, temblor en reposo, rigidez, cara poco expresiva, pobreza y lentitud en movimientos voluntarios, postura encorvada, inestabilidad axial y marcha festinante (Rodríguez, 2002), síntomas que se describen a continuación:

- Hipocinesia es la escasez en los movimientos voluntarios.
- Bradicinesia, lentitud y disminución de la amplitud de los movimientos voluntarios, suele afectar los movimientos de los ojos retardando el inicio de la mirada de un lado a otro así como lentitud en la mirada conjugada por lo que disminuye la velocidad sacádica (Rodríguez, 2002). El paciente presenta dificultades para completar movimientos de secuencias rápidas como abrir y cerrar el índice y pulgar de la mano, ya que los movimientos alternados se ven progresivamente disminuidos y finalmente impedidos, adoptan el ritmo del temblor del paciente (Hallett & Khoshbin, 1980). Esto debido a la falta de cooperación de músculos pequeños que no poseen fuerza normal a comparación de los músculos largos (Ropper & Samuels, 2009).
- Inestabilidad axial donde el paciente pierde continuamente el equilibrio (Zaidat & Lerner, 2003; Ropper & Samuels, 2009).

- El temblor que se presenta en la EP es de cuatro ciclos por segundo, suele afectar a una extremidad que generalmente es la mano (Hely et al., 2008) y aparece en estado de reposo -signo patognomónico de la enfermedad- (Nutt & Wooten, 2005), puede ser exacerbado por excitación y desaparecer con el movimiento voluntario como al caminar. La rigidez y el temblor suelen comenzar en un lado del cuerpo y posteriormente se bilateralizan.
- La rigidez ocasiona una postura corporal hipertonica en los músculos del tronco y extremidades, esto da una apariencia del paciente encorvada y flexionada (Adams & Victor, 1989). Una vez presente se puede palpar como: un grupo de músculos salidos aunque el paciente este relajado.
- A la dificultad para mover libremente las articulaciones se le conoce como rueda dentada, también existe la hipertonía en las extremidades llamada tubo de plomo (Zaidat & Lerner, 2003).

También se ha descrito infrecuencia en el parpadeo, ampliación de las fisuras parpebrales y la impresión de mirada fija (Ropper & Samuels, 2009); la escritura se vuelve micrográfica -disminución del tamaño-, temblorosa y estrecha; la voz se vuelve poco audible siendo débil, apresurada y monótona.

Algunos de los síntomas antes descritos aparecen previo al temblor o rigidez, sin embargo ocasionalmente son atribuidos a cambios por la edad y no se reconocen como parte de un síndrome más complejo, lo que evita un diagnóstico precoz.

Síntomas no motores.

Si bien las alteraciones motoras ocasionan la búsqueda de atención médica por ser evidentes o incapacitantes existen una variedad de síntomas que no son de este rubro y también se presentan como la hiposmia –disminución en la percepción de olores-, movimiento rápido de los ojos, desordenes del sueño, cambios de personalidad, dolor, parestesias y depresión (Chaudhuri, Yates & Martinez-Matin, 2005; Gelb, Oliver & Gilmans, 1999). Las alteraciones urinarias, hipotensión ortostática y alteraciones neuropsiquiátricas como demencia, alucinaciones y delirium se vuelven evidentes posterior aun largo curso de la enfermedad (Gelb et al., 1999; Hely, Morris & Reid, 2005). La demencia es una complicación tardía que afecta a los pacientes mayores (OMS, 2006).

En población mexicana se ha reportado que el 55% presenta depresión, 40% trastornos del sueño, 35% trastornos cardiovasculares, 30% trastornos gastrointestinales y 16% alucinaciones (Rodríguez-Violante, Lees, Cervantes-Arriaga, Corona & Silveira-Moriyama, 2010). Para la identificación de los signos no motores existen cuestionarios como el Cuestionario de Síntomas No Motores (NMSQuest) y la Escala de Síntomas No Motores (NMSS), ambos validados en población mexicana (Martínez-Martín et al., 2007; Cervantes-Arriaga, Rodríguez-Violante, Villar-Velarde, López-Gómez & Corona, 2010).

Síntomas psiquiátricos.

La depresión se considera el problema psicológico más común en los pacientes con EP, con una prevalencia de 43%, la mitad de ellos presenta trastorno depresivo mayor y el resto distimias. Los antidepresivos están indicados en cualquier momento para tratar los síntomas. Los inhibidores de recaptación de serotonina son más adecuados que los tricíclicos ya que no presentan tantos efectos secundarios (Cummings, 1992).

Los trastornos de ansiedad son más comunes que en el resto de la población geriátrica, incluye trastorno generalizado de ansiedad, fobia social, trastorno de pánico, agorafobia y conductas obsesivo-compulsivas (Dissanayaka, et al., 2010). Se han descrito conductas de “apuesta patológica” que se instaura posterior al padecimiento, más frecuentemente en el estado *on* y favorecido por el aumento de dosis de levodopa o agonistas dopaminérgicos (Seedat, Kesler, Niehaus & Stein, 2000).

La psicosis se puede presentar como parte de la misma enfermedad o llega a ser inducida por fármacos, éste es uno de los síntomas más incapacitantes, existen escalas útiles como el inventario neuropsiquiátrico (INP), escala de síntomas positivos (SAPS), escala de síntomas positivos y negativos (PANSS) y la escala breve psiquiátrica (BPRS) (Fernández et al., 2008). Se ha observado que los pacientes mejoran con el uso crónico de clozapina (Eng & Welty, 2010).

Síntomas disautonómicos y de sueño.

La disfunción gastrointestinal incluye disfagia –falta de apetito-, retraso en el vaciamiento gástrico, estreñimiento y sialorrea. Puede ser secundario a la EP o por el consumo de fármacos

(Evatt et al., 2009). También se llega a presentar disfunción eréctil e hipotensión ortostática independiente al tratamiento con levodopa (Goldstein, Holmes & Dendi, 2002).

Los trastornos del sueño incluyen insomnio, fragmentación del sueño y trastorno conductual del sueño con movimientos oculares rápidos (MOR), este último se caracteriza por un comportamiento violento durante el sueño MOR presentando actuación de los sueños como lucha, ataque o defensa (Lai & Siegel, 2003). También se presenta el síndrome de piernas inquietas, el cual se caracteriza por el deseo imperioso de mover las piernas, generalmente se presenta durante la noche y puede acompañarse por disestesias (Hobson et al., 2002). Otros trastornos encontrados son somnolencia diurna excesiva o apnea obstructiva del sueño (Brodsky, Godbold, Roth & Olanow, 2003).

Síntomas neuropsicológicos.

Las alteraciones cognitivas más frecuentemente reportadas son dificultades en memoria verbal, habilidades visuoespaciales, velocidad de procesamiento y funciones ejecutivas, la fluencia verbal muestra el mismo patrón de deterioro que las funciones frontales (Bruna et al., 2008). Su detección es compleja debido a que se sobrepone con la depresión, sin embargo, estos defectos no se encuentran presentes en todos los pacientes.

Los déficits atencionales y ejecutivos están relacionados con la alteración de circuitos neurales que comunican el caudado y el córtex prefrontal (secundario a la pérdida de proyecciones dopaminérgicas nigroestriatales) y con la pérdida directa de proyecciones

dopaminérgicas ventrales tegmentales del tronco cerebral a áreas corticales (Bocanegra, Trujillo-Ortega & Pineda, 2014).

Las alteraciones en la atención se observan en tareas complejas que requieren cambio y/o atención sostenida, muy relacionadas con el funcionamiento ejecutivo. Los déficits ejecutivos en la EP son similares, pero no idénticos, a los encontrados en pacientes con lesiones frontales. Se ha sugerido que estos déficits se asocian con el deterioro dopaminérgico nigroestriatal, lo que da como resultado un procesamiento anormal del circuito corteza-ganglios basales (GB) (Lawson, 2014).

El deterioro de las funciones ejecutivas constituye una característica básica en el perfil neuropsicológico de la EP, aunque no está claramente definido cuáles son los componentes más afectados, evidenciándose en la literatura resultados opuestos. Por ejemplo, algunos autores han descrito deterioro en fluencia verbal fonética, mientras que otros no han encontrado diferencias significativas entre pacientes con EP y sujetos controles (Bruna, Subirana, Villalta, Virgil & Junqué, 2008), aunque existen alteraciones ejecutivas se ha encontrado que no son todas las funciones ejecutivas las que se encuentran afectadas sin embargo no hay consenso respecto a cuales presentan disminucion (Marañón, Amayra, Uterga & Góez-Esteban, 2011).

Levin y Katzen (1995), plantearon que no son inconsistencias entre investigaciones sino que los pacientes con EP presentan perfiles neuropsicológicos distintos, indican que se pueden identificar tres grupos de afectaciones cognitivas: uno que presenta alteración generalizada (que implica diversos dominios como atención, funcionamiento, memoria, lenguaje y funcionamiento

ejecutivo), otro con ausencia de déficits cognitivos y un tercer grupo con alteraciones específicas en funciones visoespaciales y frontales.

1.2 Diagnóstico

El diagnóstico se basa en la escasez y lentitud de movimiento además de temblor en reposo o rigidez en una o ambas extremidades. Las anormalidades posturales frecuentemente se encuentran incluidas, pero generalmente ocurren después en el curso de la enfermedad y no son específicas haciéndolas poco útiles para el diagnóstico en etapas tempranas (Gelb, Oliver & Gilman, 1999).

Los criterios diagnósticos del Banco de Cerebros de la Sociedad de Enfermedad de Parkinson del Reino Unido (UK-PDSBB) se presentan en la Tabla 1 (Hughes, Daniel, Kilford & Lees, 1992).

Tabla 1

Criterios diagnósticos del Banco de Cerebros de la Sociedad de Enfermedad de Parkinson del Reino Unido (UK-PDSBB)

Paso 1. Diagnóstico de Parkinsonismo

Bradicinesia y al menos uno de los siguientes:

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

Paso 2. Hallazgos que excluyen enfermedad de Parkinson como causa del parkinsonismo

- Antecedentes de ictus repetidos y progresión del parkinsonismo
- Antecedentes de traumas craneales repetidos
- Antecedentes de encefalitis definida
- Tratamiento con neurolépticos al inicio de los síntomas
- Más de un familiar afectado
- Remisión sostenida
- Unilateralidad sintomática estricta después de 3 años
- Parálisis supranuclear de la mirada
- Signos cerebelosos
- Disfunción autonómica precoz
- Demencia severa precoz con alteración de memoria, lenguaje y praxias
- Signo de Babinski
- Presencia de tumor o hidrocefalia comunicante en TAC craneal
- Ausencia de respuesta a dosis elevadas de levodopa (excluyendo malabsorción)
- Exposición a MPTP

Paso 3. Hallazgos que apoyan el diagnóstico de enfermedad de Parkinson (se requieren tres ó más para el diagnóstico de enfermedad de Parkinson definitiva)

- Inicio unilateral
- Presencia de temblor de reposo
- Curso progresivo
- Síntomas de inicio asimétrico
- Respuesta excelente (70–100 %) a levodopa
- Corea severa inducida por levodopa
- Respuesta a levodopa mantenida ≥ 5 años
- Curso clínico ≥ 10 años

(Tomado de Romero, 2012.)

Existen cuatro presentaciones comunes de la Enfermedad de Parkinson (Nutt & Wooten, 2005):

- a) Temblor: temblor asimétrico en reposo, es importante diferenciarlo del temblor esencial mediante posturas simétricas y temblor en acción.
- b) Debilidad y dificultades en el manejo de las extremidades: es importante diferenciarlo de síndrome de túnel carpal, radiculopatías y crisis, se distingue por falta de reflejos, sensibilidad o fuerza en los otros padecimientos.
- c) Rigidez o incomodidad de las extremidades: rigidez, diferenciar de síndromes musculoesqueléticos donde en estos se observa dolor y limitación del movimiento.

- d) Desórdenes de la marcha: lentitud asimétrica, arrastre de pies, braceo reducido mínimo o poco desequilibrio, diferenciar de lesiones isquémicas en el cerebro, hidrocefalia y alteraciones musculoesqueléticas.

El diagnóstico de la EP se realiza con base en la historia clínica y examen físico. No existen pruebas de laboratorio o estudios de imagen que lo confirmen. Las imágenes cerebrales son apropiadas en pacientes con dificultades severas en la marcha para descartar alguna otra anomalía (Nutt & Wooten, 2005). Las tomografías computarizadas por emisión de fotones proveen la densidad de las terminales nerviosas de dopamina, son útiles cuando los hallazgos clínicos son sutiles o equívocos (Marshall & Gorosset, 2003; Jennins, 2004). La respuesta al tratamiento de Levodopa, ha sido sugerida como prueba diagnóstica, sin embargo, se ha cuestionado su administración en caso de que la severidad de los síntomas no justifique el uso del fármaco (Clarke & Davies, 2002).

1.3 Tratamiento

No farmacológico.

El soporte familiar y la educación a los pacientes con EP son críticos al recibir el diagnóstico ya que es importante que sepan el curso de la enfermedad, la variación en la progresión de la misma y tengan conocimiento de las opciones para mejorar los síntomas.

Los grupos de apoyo de pacientes son una alternativa que proporciona contención emocional sin embargo, se ha observado que aquellos que incluyen a pacientes con un estadio de la enfermedad más avanzado son contraproducentes para las personas con reciente diagnóstico. Se requiere orientación respecto al ejercicio, fuerza, estiramiento, ejercicio cardiovascular y entrenamiento del equilibrio, aunque son pocos los estudios que avalan que esto mejora las actividades de la vida diaria de los pacientes como la marcha, velocidad y balance (Hirsch, Toole, Maitland & Rider, 2003; Ellis, 2005).

La rehabilitación física es considerada un factor importante y coadyuvante en la EP, algunos estudios apoyan la mejoría en algunas de las principales limitantes de la enfermedad como de la amplitud, ritmo y cadencia de la marcha con este tipo de tratamientos con un efecto temporal pero eficaz (Morris, Lansek & Kirkwood, 2009), se dirige principalmente a las secuelas motoras y funcionales de los principales signos que caracterizan la enfermedad: rigidez, acinesia, temblor, trastornos de equilibrio y postura. Fomenta que el paciente se mueva enfrentando la acinesia y los escasos gestos, además de los síntomas depresivos y consecuencias que acarrea (Guillard & Fenelon, 1991). También ha coadyuvado en la mejora de trastornos neurovegetativos (Otero, Del Rayo & Alanis, 1996).

La terapia logofoniatría mejora el lenguaje hipofónico, monótono, farfullante y atropellado, ocasionado por la rigidez y bradicinesia, ya que trabaja la articulación del lenguaje, la fonación (alteraciones del volumen respiratorio, la intensidad y vocalización), resonancia y por último la prosodia, siendo significativa la diferencia de aquellos pacientes que únicamente reciben terapia farmacológica (Carro et al., 2001).

Acorde a una revisión realizada en 2011 (Cañas, Conde & Castillo) se encontró que la música por sí sola no es eficaz como coadyuvante en el tratamiento de la EP, sin embargo técnicas de señalización auditiva embebida en música, musicoterapia activa y señalización auditiva sola si son eficaces para mejorar los trastornos motores como la marcha en la EP.

La rehabilitación intensiva multidisciplinaria se refiere a programas de tres horas diarias que incluyen sesiones de calentamiento cardiovascular, relajación, estiramiento muscular, entrenamiento de la marcha y equilibrio, así como terapia ocupacional e incide positivamente en los trastornos del sueño mejorando la calidad del mismo y somnolencia diurna (Frazzitta et al., 2015).

La intervención neuropsicológica mejora las funciones cognitivas comola atención, fluencia verbal y memoria lógica además de que se ha observado que los resultados son duraderos en el tiempo, es posible utilizar técnicas computalizadas (Sinforiani, Banchieri, Zucchella, Pacchetti & Sandrini, 2004). Existen trabajos como el de Glozman (2013) que desde un enfoque neuropsicológico logró rehabilitar la marcha de los pacientes, logrando iniciar la marcha y aumentar la amplitud del paso.

Tratamiento Farmacológico.

Existe la postura de comenzar el tratamiento farmacológico una vez que se tiene el diagnostico de EP, sin embargo algunos autores indican que es necesario cuando el paciente es

afectado suficientemente por los síntomas para generarle incapacidad (Nutt & Wooten, 2005), sin embargo es importante considerar en cada caso las alteraciones musculo-articulares, psíquicas, laborales e incluso la posibilidad quirúrgica, el objetivo es mejorar la calidad de vida del paciente (Rodríguez, 2002).

Si el paciente requiere tratamiento para los síntomas motores los agentes eficaces para la terapia inicial incluyen levodopa, agonistas dopaminérgicos, agentes anticolinérgicos, amantadina e inhibidores selectivos de monoaminoxidasa (MAO-B). La experiencia clínica indica que los agentes dopaminérgicos son mejores que el resto, por ello es que son la primera línea de tratamiento además de los agonistas dopaminérgicos acorde a las guías de la Academia Americana de Neurología (AAN) de 1993 y las revisiones de evidencia realizadas por la MDS (Goetz, Koller, Poewe, Rasco & Sampaio, 2002).

Levodopa.

La L- dopa es un precursor de la dopamina que puede atravesar la barrera hematoencefálica, es considerada como el agente antiparkinsonico más eficaz. En series aleatorias se comparó el efecto de la levodopa con el de agonistas dopaminérgicos en actividades de la vida diaria y alteraciones motoras donde se comprobó que mejoró de un 40 a 50% con levodopa a comparación del 30% con agonistas dopaminérgicos (Palavara, Naismith & Lewis, 2013). La levodopa se utiliza con carbidopa o benzeracida para reducir la descarboxilación antes de llegar al cerebro ya que mejora su biodisponibilidad y tolerancia (Nutt & Wooten, 2005).

Si bien la L-dopa ha demostrado ser eficaz para mejorar la bradicinesia, rigidez y temblor, puede exacerbarlo en un inicio, es ineficaz para los síntomas acinéticos al igual que todos los fármacos dopaminérgicos. Puede llegar a presentarse el “*síndrome de fracaso de la levodopa*” descrito como fluctuaciones on-off, disinecia hiperkinética, *wearing off* y congelamientos impredecibles (Rodríguez, 2002).

Existen muchas causas de falla en la respuesta a la levodopa como dosis inadecuadas, duración del tratamiento inadecuada o interacción con otros medicamentos, la falta de respuesta puede indicar otra condición médica y sugiere que los tratamientos no farmacológicos o quirúrgicos pueden ser beneficiosos para el paciente (Palavara, Naismith & Lewis, 2013).

A pesar de los beneficios motores que la L-dopa proporciona, es sabido que su efectividad disminuye conforme progresa la enfermedad y su uso prolongado genera alteraciones cognitivas (McIlroy, Dynan, Lawson, Patterson & Passmore, 2002).

Agonistas dopaminérgicos

Suelen ser mal tolerados por los pacientes debido a los efectos secundarios que acarrearán como la psicosis dopaminérgica, con alucinaciones visuales y delirios tipo celotipia, hipersomnia o somnolencia súbita, aumento de la libido y trastornos en el control de impulsos, como ludopatía. (Torres & Pérez, 2012). Son primeras opciones en la línea de tratamiento debido a su efecto similar a la levodopa y tienen un menor riesgo de presentar discinesia o fluctuaciones motoras en los primeros cinco años de su uso (Palavara, Naismith & Lewis, 2013).

Inhibidores de monoaminoxidasa Beta (IMAO-B.)

La selegilina y rasagilina han demostrado ser eficaces sobre los síntomas motores, existen estudios que le atribuyen a la rasagilina un efecto modificador de la enfermedad. Se debe evitar su uso junto con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y otros IMAO debido al riesgo de crisis hipertensivas o síndrome serotoninérgico (Torres & Pérez, 2012).

Inhibidores de catecol-O-metiltransferasa (ICOMT).

El entacapone o tolcapone mejora la biodisponibilidad de levodopa y puede inducir una estimulación dopaminérgica más fisiológica (Torres & Pérez, 2012), beneficia al paciente al reducir los periodos de *off*; el entacapone es un ICOMT periférico que tiene un efecto similar a la rasagilina; el tolcapone es un ICOMT periférico y central que solo se utiliza en ciertos pacientes, debido al riesgo de hepatopatía grave (Hernández, García & Utrera, 2012).

Otros agentes farmacológicos.

En general los agentes anticolinérgicos como el trihexifenidilo y biperideno no son utilizados en el tratamiento de la EP por los efectos adversos. Se utilizan por falta de respuesta a otros fármacos, aunque la evidencia es poca respecto a la eficacia de estos agentes para tratar el temblor. Son contraindicados en pacientes con demencia y personas mayores a los 70 años. La

amantadina tiene menos efectos adversos y requieren más tiempo para alcanzar las dosis terapéuticas, por los efectos tiende a ser moderado su uso, generalmente son una mala terapia sintomática cuanto se utiliza sola (Nutt & Wooten, 2005).

Tratamiento Quirúrgico.

La talamotomía y estimulación talámica -estimulación profunda con implantación de electrodos- pueden ser eficaces en el tratamiento del temblor en la EP cuando es severo y no responde a los medicamentos. La estimulación profunda palidal, y estimulación subtalámica puede mejorar los efectos de la EP en pacientes que tienen síntomas motores fluctuantes y dicinesias (Nutt & Wooten, 2005; Abboud et al., 2014). Los beneficios de este tratamiento son muchos, sin embargo la misma cirugía, el uso de anestesia y la manipulación de la masa encefálica pueden ocasionar alteraciones cognitivas transitorias o permanentes.

1.4 Fisiopatología

Los Ganglios Basales (GB) son cuerpos neuronales incrustados en la sustancia blanca del encéfalo y comúnmente comprenden cuatro estructuras: el cuerpo estriado, el globo pálido, la sustancia *nigra* (SN) y núcleos subtalámicos (Middleton, 2003) (Figura 1) anatómicamente están íntimamente relacionados con el córtex prefrontal y se sabe que tienen una participación importante en la planeación, control y ejecución de los actos motores, cognición (que se explica en el apartado siguiente) y estados afectivos. Específicamente la SN tiene dos grandes divisiones

SN *pars reticulata* (SNpc) y SN *pars compacta* (Npr), siendo esta última esencial en la síntesis de dopamina, neurotransmisor que participa en la conexión corteza-GB-corteza.

Anatomía de los Ganglios Basales

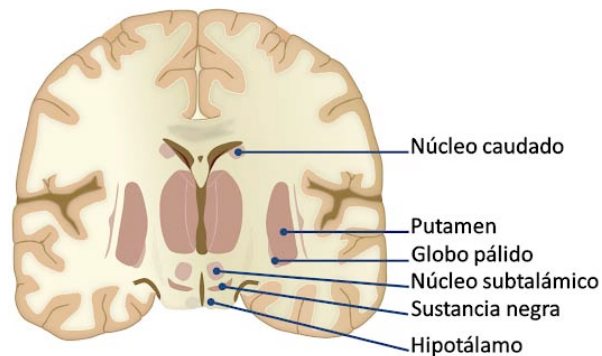


Figura 1. (Imagen tomada de Asociación Educar). En un corte coronal se observan las estructuras que conforman los Ganglios basales, dorsomedialmente el núcleo caudado, lateralmente el putamen, globo pálido y núcleo subtalámico, ventromedialmente a nivel mesencefálico la sustancia negra y el hipotálamo.

En la EP sucede una degeneración progresiva de las neuronas dopaminérgicas de la SNpc y en menor medida del área tegmental ventral, lo que conduce a una disminución secundaria de dopamina en el cuerpo estriado y áreas motoras de la corteza cerebral (Noh, 2014) esto produce un deterioro funcional en el circuito corteza motora-núcleos de la base-corteza motora, que es el encargado de la ejecución de secuencias motoras aprendidas sin la intervención de actividad consciente; lo que permite dirigir la atención a tareas secundarias; mientras los núcleos de la base mantienen la amplitud y rapidez de los movimientos, lo que es función del globo pálido interno que envía señales motoras fásicas a la corteza motora suplementaria y premotora (Morris, Iansek & Galna, 2008).

Cuando hay deterioro progresivo en la frecuencia de las señales motoras fásicas los pasos se acortan y la velocidad de la marcha se reduce, si disminuye en frecuencia de forma extrema o están ausentes ocurre el congelamiento, ya que no existe fuerza generadora para el siguiente paso. El paciente con EP no pierden la capacidad de moverse sino de activar mecanismos involuntarios de movimiento, siendo necesario recurrir a mecanismos conscientes de atención cortical frontal para iniciar y mantener los movimientos complejos (Morris, 2008).

Existen diversos circuitos que conectan las estructuras que comprenden los GB y la corteza, específicamente dos: la vía directa y la vía indirecta ambas son conexiones que tienen un papel esencial. La vía directa es activadora por efecto de la corteza mantiene un adecuado tono para ejecutar movimientos, la vía indirecta por el contrario, es inhibitoria, por lo que suprime el comportamiento, se requiere de equilibrio entre ambas vías para generar movimientos sincrónicos y coordinados, en la EP la vía directa es la que se encuentra afectada por lo que ocasiona alteraciones en la activación y tono cerebral para llevar a cabo adecuadamente una conducta.

Funciones cognitivas de los Garglios Basales (GB).

Los GB participan en el procesamiento de movimientos además de habilidades cognitivas y afectivas (Utter & Basso, 2008). La premisa es que los GB funcionan para la cognición cómo funcionan para el movimiento, reciben información de diferentes cortezas, información contextual y de estados internos (motivos, metas) (Saint-Cyr, 2003) que permiten focalizar la atención, seleccionar estímulos y tomar decisiones en interacción con el ambiente (Koziol&

Budding, 2009), realizan categorizaciones y generalizaciones del entorno y hacen selección de procedimientos inhibiendo las posibles respuestas a una misma situación (Saint-Cyr, 2003).

La vía directa media la realización y la indirecta la supresión de la conducta, por lo que el mecanismo básico incluye la iniciación, mantenimiento y detención de la conducta-cognición, en la EP la vía directa es la que se encuentra afectada, lo que dificulta la iniciación y mantenimiento del movimiento, también previenen respuestas prematuras o impulsivas (Frank, Santamaria, O'Reilly & Willcutt, 2007).

Mediante la sensibilidad al contexto la vía directa refuerza comportamientos deseados debido a la recompensa y la vía indirecta aprende a evitar comportamientos no deseados (Joel & Weiner, 2000).

La habilidad para modular las decisiones bajo situaciones de conflicto permite clasificar condiciones ambientales, la interacción entre la corteza prefrontal y los GB permiten el mantenimiento de múltiples representaciones *online* (memoria de trabajo), previene intrusiones de distracciones y actualiza los contenidos de la memoria de trabajo (Awh & Vogel, 2008; McNab & Klingberg, 2008).

Los GB están envueltos en una serie de tareas que requieren un procesamiento automático tales como el aprendizaje percepto-motor que da como resultado hábitos, aprendizaje de categorías, aprendizaje secuencial y aprendizaje gradual de asociaciones (Knowlton, 2002;

Seger, 2006; Seger & Cincotta, 2005) además de intervenir en actividades secuenciales, así como simultáneas.

Los GB actúan como un mecanismo seleccionador o una puerta, más que como un procesador sensorial o motor, envían la información al córtex de cuando activarse, lo que afecta la iniciación (Frank, Loughry & O'Reilly, 2001; Houk et al., 2007), también se les puede considerar como “freno” ya que previenen la liberación del comportamiento (inhibición).

Los GB juegan un rol en la atención selectiva ya que reciben información de la corteza parietal y temporal, contrasta el contexto y elige los datos relevante para la situación logrando con apoyo de la corteza prefrontal la focalización de la atención (Frank, Santamaria, O'Reilly & Willcutt, 2007).

Capítulo 2.

Deterioro cognitivo leve.

Petersen en 2004, caracterizó una entidad nosológica diferenciada, la cual ubicó como antesala de la demencia en pacientes con Enfermedad de Alzheimer (EA). Esta entidad fue el deterioro cognitivo leve (DCL), el cual es una serie de cambios cognitivos patológicos, que si bien no afectan significativamente la vida del paciente si representan una queja frecuente por el mismo o cuidadores, y no se encuentran acorde al desempeño acorde a la edad y escolaridad del paciente, para lo cual planteó los siguientes criterios diagnósticos:

- a) Una queja subjetiva del declive cognitivo preferentemente confirmado por otra fuente
- b) Mínimo efecto en las actividades día a día
- c) Evidencia de las anormalidades que no pueden ser atribuibles solo a la edad
- d) Puede ser determinado únicamente por reporte, aunque las evaluaciones neuropsicológicas son de gran ayuda

Si bien el trabajo original de Petersen fue planteado para referirse a cambios cognitivos especialmente en la memoria (DCL-amnésico) y fue propuesto como una etapa preclínica de la EA, se encontró que este deterioro no es exclusivo de esta enfermedad teniendo otras formas de presentación que incluyen déficits en otros dominios (DCL-no amnésico).

Los dominios cognitivos aceptados e identificados por el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM- V; American Psychological Association, 2013) son:

- a) Atención compleja: atención continua, atención dividida, atención selectiva y velocidad de procesamiento
- b) Función ejecutiva: planeación, toma de decisiones, memoria de trabajo, respuesta a la información o corrección de errores, inhibición/hábitos predominantes y flexibilidad mental.
- c) Aprendizaje y memoria: memoria inmediata, memoria reciente (recuerdo libre, evocado y reconocimiento), memorización a largo plazo (semántica y autobiográfica), y aprendizaje implícito.
- d) Lenguaje: expresivo (denominación, encontrar palabras, fluidez, gramática y sintaxis) y lenguaje comprensivo,
- e) Habilidades perceptuales motoras: percepción visual, habilidades visio-constructivas, perceptuales motoras praxis y gnosia.
- f) Reconocimiento social: reconocimiento de emociones y teoría de la mente.

En la Enfermedad de Parkinson (EP) existe un espectro de la cognición que va desde la normalidad, pasando por del DCL llegando hasta la demencia (Caviness et al., 2007). La *Movement Disorder Society* (MDS) evaluó la literatura y determinó que el DCL es común en pacientes sin demencia, se asocia con el aumento de edad, duración de la enfermedad y

severidad de la enfermedad, ubica la prevalencia de DCL en la EP en un 27% la demencia aparece hasta en el 80% de los pacientes con EP (Caviness et al., 2007).

Estudios han indicado que hasta un tercio de los pacientes ya presentaban DCL al momento del diagnóstico de EP (Guillard & Fenelon, 1991). Estos defectos ligeros impactan en la calidad de vida de los pacientes con EP (Caviness et al., 2007), exacerbando el estrés del cuidador (Aarsland, Larsen, Karlsen, Lim & Tandberg, 1999), e incrementan el riesgo de cuidado intensivo en casa (Aarsland, Larsen, Tandberg & Laake, 2000).

En la EP el DCL es un síndrome definido por criterios clínicos, cognitivos y funcionales, la propuesta de la MDS mezcla los criterios ya mencionados más algunas modificaciones específicas.

2.1 Diagnóstico del DCL en la Enfermedad de Parkinson.

Los datos disponibles sobre la frecuencia de deterioro cognitivo en la EP son muy variables (Tabla 2). Esto puede ser debido a la gran variedad de criterios utilizados para definir el deterioro cognitivo, poblaciones estudiadas y metodología seguida (tipo y número de test neuropsicológicos utilizados, etc.).

Tabla 2

Estudios sobre la prevalencia de DCL en la EP

Autor	País	Muestra	Instrumentos	Hallazgos
Bruna, Subirana, Villalta, Virgil & Junqué, 2008.	España	96 pacientes con EP (sin demencia), 42 controles (escala información WAIS)	<ul style="list-style-type: none"> - UPDRS - Beck Depression Inventory Scale - Ev. Neuropsicológica que evaluaban funciones cognitivas generales, funciones motoras, velocidad psicomotora, habilidades visuoespaciales, visuoperceptivas, visuoconstructivas, memoria y funcionamiento frontal, fluencia verbal - Controlled Oral word Association - Test FAS, subtest de Multilingual Aphasia Examination - Animal Namig Test subtest de Boston Diagnostic Aphasia Examination 	Alteraciones visuoespaciales, memoria visual a corto plazo y aprendizaje, funciones frontales (fluidez verbal semántica), divididas en subgrupos, afectación cognitiva generalizada, ausencia de déficits cognitivos, alteraciones específicas en funciones visuoespaciales y frontales.
Noh et al., 2014.	Korea	52 pacientes con reciente diagnóstico de EP sin historia de medicación con dopamina previa	<ul style="list-style-type: none"> - SNSB (atención, dígitos en orden directo e indirecto, prueba de cancelación; versión Koreana del test de denominación de Boston; calculo - Figura Compleja de Rey - memoria verbal SVLT - FCR, recuerdo inmediato, diferido - test de go-no-go - puño palma lado, movimiento de manos alternante, , alternancia entre cuadrado y triangulo - Luria Loop - COWAT fonémico y semántico 	El CDR/GDS y memoria verbal fueron significativamente peores en pacientes con EP- DCL que en EP-N . En EP- DCL el volumen de materia gris esta significativamente disminuido en áreas frontales y temporales bilaterales en comparación con grupos controles y disminuido en el polo temporal derecho, precuneus izquierdo, giro cingulado medial frontal y posterior en comparación de los pacientes EP-N. El

			<ul style="list-style-type: none"> - Test de Stroop - MMSE - CDR/ GDS - MoCA - FAB frontal assesment battery - UPDRS parte III motora - Activities of daily living (ADL) 	DCL está asociado con alteraciones corticales posteriores.
Marañón, Amayra, Uterga & Góez-Esteban, 2011.	España	52 pacientes con EP sin demencia con tratamiento farmacologico y 52 sujetos controles (escala informacion WAIS)	<ul style="list-style-type: none"> - MMSE - Vocabulario, matrices; WAIS III - Estimación de CI pre mórbido - Parte A Trail Making test - Test de palabras y colores de Stroop - Five point test - Test de fluidez verbal semántica y fonológica de Test de Barcelona - TAVEC - Jugdement of Line Orientation - Benton Facial Recognition - Iventario Neuropsiquiatrico - Cuestionario de actividad Funcional - UPDRS 	Menor rendimiento del grupo clínico en velocidad de procesamiento de información funcionamiento ejecutivo, memoria verbal, y capacidad visoperceptual, 42% de pacientes EP-DCL
Lawson et al., 2014.	Reino Unido	219 con diagnóstico de Parkinson y uso de Levodopa 99 sujetos de grupo control	<ul style="list-style-type: none"> - CDR - Power attention, digit vigilance - CANTAB - Pattern recognition memory - Memoria de reconocimiento espacial - Paires associate learning - MoCA - MMSE - UPDRS-PARTE III - Parkinson´s disease - Questionnaire (PDQ) - National Adult Reading Test (NART) - Escala de depresión 	EP-N 34.2 % DCL 1DE: 23.2% DCL 1.5DE: 21.1% DCL 2 DE: 22.4% en el DCL general alteraciones en funciones ejecutivas, memoria y atención.

			geriátrica		
			- Neuropsychiatric inventory (NPI-D)		
Wang et al., China 2015.		333 sujetos con EP y 163 sujetos sanos	- UPDRS III - MMSE - MoCA - Dígitos directos e inversos - Test de Stroop - Fluencia semántica y fonológica - Batería de evaluación frontal - Dibujo del reloj - Test de juicio de orientación de líneas - Aprendizaje de palabras de Hopkings - Escala de depresión de Hamilton - Escala de apatía - Inventario neuropsiquiátrico	29.1% DCL	32.1% Demencia Predominantemente perfil disejecutivo
Pistacchi, Gioulis, Contin, Sanson & Marsala, 2015,	Italia	73 pacientes con DCL 38 pacientes con DCL y EP	- MMSE - Test de aprendizaje verbal de Rey, inmediata y demorada - IVM memoria visual inmediata (item de la Mental Deterioration Battery) - Escala de depresión geriátrica		Déficits en funciones ejecutivas y atencionales, visoespacial y visoespaciales y visoespaciales constructivos.
Loftus et al., 2015.	Australia	104 pacientes con EP y DCL	- MMSE - UPDRS sección III - AUSNART (versión Australiana de la Prueba Nacional de Lectura para adultos) - CANTAB, Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery		Se realizaron dos evaluaciones con 2 años de diferencia, los resultados en la primera evaluación DCL- 38% Un dominio: 10% Múltiple dominio: 90%

			<ul style="list-style-type: none"> memoria de trabajo espacial, función ejecutiva, reconocimiento de patrones - Tarea de asociación oral de palabras (Benton) - Fluencia semántica (Benton) - Hopkins Verbal Learning Test (HVLTR) - Bateria de Objetos visuales y percepción especial - VOSP subtest de ubicación de números. 	<p>Dos años después DCL- 48%</p> <p>Un dominio: 12%</p> <p>Multiple dominio: 88%</p>
Pedersen, Larsen, Tysnes & Alves, 2013.	Noruega	182 pacientes con EP incipiente, monitoreado durante 3 años	<ul style="list-style-type: none"> - MMSE - Test de Stroop - Test de Fluencia Semántica - California Verbal learning Test II - Bateria de percepción de objetos visuales y espaciales, subtest siluetas y cubo - UPDRS Parte III - Hoehn y Yahr Scale - Montgomery - Asberg Deressin Rating Scale 	<p>Línea base EP-DCL 20.3% Sanos 19.7%</p> <p>A los 3 años 10 pacientes con EP-DCL desarrollo Demencia en la Enfermedad de Parkinson (EPD) y 1 sano desarrolló EPD</p> <p>EPD presentaban alteración significativa en test de atención y aprendizaje verbal de palabras.</p>
Biundo et al., 2014.	Italia	105 pacientes con EP	<ul style="list-style-type: none"> - UPDRS-III - MMSE - MoCA - TMT - Dígitos Directos e indirectos (DOT-B) - Test de Corsi - Fluencia fonológica y semántica - Test de Stroop - Figura Compleja de Rey - Tareas de pares de palabras asociados y test de memoria de prosa - Test de denominación de novelli - Comprensión verbal de WAIS-IV - Bateria de percepción espacial y objetos visuales 	<p>PD-N 35% PD-DCL: 47%</p> <p>EPD 18%</p> <p>Atención, cambio de set, lenguaje y memoria verbal discrimina adecuadamente DCL de normalidad y Demencia, déficits ejecutivos solo fueron evidenciados en demencia.</p>

(VOSP)

- Tarea de reconocimiento de carta
 - Test del dibujo del reloj
 - Inventario de depresión de beck (BDI-II)
 - Versión de 8 items de la escala de calidad de vida para EP (PDQ-8)
-

El DCL es común en los pacientes con EP sin demencia. Su frecuencia aumenta con la edad y la duración de la enfermedad; el deterioro de una sola función cognitiva que no sea la memoria (DCL no amnésico) es más frecuente que el amnésico; además es más común que el deterioro en varios dominios cognitivos. A medida que avanza la enfermedad los déficits cognitivos presentan un perfil heterogéneo: unos pacientes presentan un perfil amnésico, otros disecutivo y otros un perfil mixto. Estudios prospectivos indican que los trastornos ejecutivos son los predictores más importantes del declive posterior (Litvan et al., 2011).

La MDS (2011) propone dos niveles de evaluación, con ambos es posible diagnosticar DCL, pero difieren en el método, certeza de diagnóstico y caracterización clínica, los criterios propuestos para el nivel I son:

- a) Diagnóstico de EP basado en UK PD Brain Bank Criteria
- b) Declive cognitivo gradual reportado por el paciente o informante u observado por el clínico
- c) Déficit cognitivos en evaluaciones neuropsicológica o escalas cognitivas globales

- d) Los déficits cognitivos no interfieren de manera significativa con la independencia del paciente

Las evaluaciones globales deben estar validadas para el uso en la EP (Tabla 3) se considera DCL si se obtiene diagnóstico de *deterioro* en la escala global o deterioro en al menos dos test en baterías neuropsicológicas que no tengan evaluación de los cinco dominios cognitivos.

Tabla 3

Ejemplos de evaluaciones globales de la cognición

Montreal Cognitive Assessment (MoCA)

Parkinson's Disease-Cognitive Rating Scale (PD-CRS)

Scales for Outcome of Parkinson's Disease-Cognition (SCOPA-COG)

Mattis Dementia Rating Scale (MDRS)

Inteligencia premórbida estimada NART/WTAR

Tomado de Livtan et al., 2001

Los criterios para el Nivel II confieren una mayor certeza y requieren una evaluación más comprensiva:

- a) La evaluación neuropsicológica incluye dos test de cada dominio (atención, memoria, lenguaje, función ejecutiva y viso-espacialidad) (Tabla 4).

- b) Deterioro en al menos dos test en un solo dominio o en dos test de diferentes dominios.
- c) Deterioro acorde a las normas o declive significativo en evaluaciones seriadas o importante declive acorde al nivel premórbido.

Tabla 4

Ejemplos de Test por dominio cognitivo

Dominio cognitivo	Test Neuropsicológico
Atención y Memoria de trabajo	WAIS-IV (o versiones anteriores) Secuencia de números y letras Claves Trail Making Test Span de dígitos directo e inverso Test de Stroop Color-palabra
Funciones ejecutivas	Wisconsin Card Sorting Test CST o CST modificado Torre de Londres versión de Drexel, o CANTAB Stocking de Cambridge Fluencia verbal, fluencia fonémica), fluencia semántica (animales, supermercado o similar), o tareas de fluencia alternada COWAT o test similares
Lenguaje	Test del Dibujo del Reloj WAIS-IV (o versiones anteriores) Similitudes Test de denominación por confrontación, como el Test de Denominación de Boston (o la forma denominada para EP) o Graded Naming Test
Memoria	Listas de aprendizaje de palabras con recuerdo demorado y reconocimiento como Test auditivo verbal de aprendizaje de palabras de Rey California Verbal Learning Test Hopkins Verbal Test Selective Reminding Test Recuerdo en prosa con recuerdo demorado: Escala de Memoria de Wechsler-IV -Subtest de Memoria Lógica

Funciones visuoespaciales	Rivermead Behavioural Memory Test-Subtest de evocación de párrafo Test Breve de Memoria Visuoespacial (BVMT-R) Juicio de Orientación de Líneas de Benton Test de Organización Visual de Hooper Copia de Reloj
---------------------------	---

Tomada de Livtan et al., 2001.

El deterioro neuropsicológico puede estar demostrado de diferentes formas: desempeño entre 1 y 2 desviaciones estándar por debajo de la media acorde a edad, educación, género y normas culturales; decline significativo en resultado de evaluaciones seriadas, o deterioro significativo a partir del nivel premórbido.

2.2 Clasificación del EP-DCL.

Los subtipos del Deterioro Cognitivo Leve son importantes para propósitos de investigación y para explorar si los defectos en diferentes dominios cognitivos tienen distinto sustrato neurobiológico y curso.

Para clasificar EP-DCL de un solo o múltiple dominio es necesario realizar una evaluación comprensiva (Nivel II), y acorde a Livtan (2011) son:

- DCL un solo dominio, dos test que puntúen de 1 a 2 desviaciones estándar por debajo de la media en un mismo dominio, atención, memoria, lenguaje, función ejecutiva, viso-espacialidad, sin compromiso de algún otro.
- DCL multidominio, puntuaciones 1 a 2 desviaciones estándar por debajo de la media en dos o más test de diferentes dominios.

Consideraciones en la evaluación EP-DCL.

Las alteraciones del humor, apatía, psicosis (Williams-Gray, Evans & Goris, 2009) y el desorden de movimiento rápido de ojos durante el sueño (Goris et al., 2007) son comunes en la EP y están asociadas a alteraciones cognitivas así como demencia (Setó-Salvia et al., 2011). La ansiedad y lentitud durante el periodo *off* tiene efectos adversos en la ejecución de la evaluación (Bruna, Subirana, Villalta, Virgil & Junqué, 2008).

Es importante que el clínico pueda discernir cuales son los síntomas que interfieren con el desempeño cognitivo. A pesar de que el criterio es puntuar entre 1 a 2 DE por debajo de la media, es importante tener en consideración que asumiendo la distribución normal de la población el 30% puntúa .5 DE por encima de la media, lo que implicaría que si en la evaluación actual puntúa .5 DE por debajo de la media la pérdida para ese sujeto es de 1 DE, ya implica un deterioro, por lo que es fundamental contar con evaluaciones basales, que permitan hacer la comparación e integrar adecuadamente el estado premórbido del paciente para alcanzar a dilucidar situaciones como la expuesta (Petersen et al., 2004).

Muchas de las pruebas neuropsicológicas requieren condiciones simples como tomar el tiempo, sin embargo, el enlentecimiento motor es necesario tomarse en consideración para los resultados.

2.3 Factores relacionados con el Deterioro Cognitivo Leve

Malek et al. (2016), han propuesto que las enfermedades vasculares se encuentran asociadas con el deterioro cognitivo y motor en pacientes con EP temprano, encontraron que pacientes con 2 o más factores de riesgo tales como: hipertensión, hipercolesterolemia, obesidad, diabetes y tabaquismo, de la misma forma que pacientes con leucoraiosis en la sustancia gris cerebral, presentaron peor desempeño cognitivo en las pruebas aplicadas así como peor puntuación motora (imagen estructural cerebral).

Se ha reportado (Goncalves & Cavaco, 2013) que los pacientes con EP-DCL tienen mayor edad, menos años de educación y síntomas motores más severos de EP que personas que presentan EP sin alteraciones cognitivas, además de que el DCL no se encuentra relacionado con el tiempo de duración de la enfermedad, sexo, severidad de depresión y tratamiento farmacológico. También se ha encontrado que personas con EP-DCL donde se revirtió el DCL, tenían como características ser significativamente más jóvenes, con menor duración de la enfermedad, alteraciones motoras menos severas que quienes se mantuvieron con el DCL (Pedersen, Larsen, Tysnes & Alves, 2013).

En un artículo reciente de revisión se han establecido como factores de riesgo para el deterioro cognitivo la edad, tiempo de diagnóstico, fenotipo rígido acinético, deterioro en la fluencia semántica, factores genéticos, bajo nivel educativo y alteraciones posturales (Vasconcellos & Pereira, 2015). También se ha relacionado estrechamente el DCL con las alteraciones del comportamiento del sueño MOR (Setó-Salvia et al., 2011).

Los paciente con DCL presentan marcada atrofia en la sustancia gris y blanca de diversas regiones cerebrales, existe una mayor tasa de adelgazamiento en la corteza temporal, occipital, parietal y área motora suplementaria,también hay decrementos del volúmen de la amígdala y núcleo accumbens, en comparación con pacientes con EP sin DCL (Xu, Yang, Hu & Shang, 2016).

2.4 Tratamiento del DCL

Farmacológico.

Considerando la significancia del DCL existen tratamientos farmacológicos de inicio temprano. Los inhibidores de colinerasa actualmente ya son utilizados en la enfermedad de Alzheimer y se ha reportado que son beneficiosos en pacientes con DCL en EP sin embargo la evidencia en esta enfermedad es poca, se necesita investigación adicional para identificar a los pacientes que se pueden beneficiar con su uso (Sollinger, Goldstein, Lah, Levey & Factor, 2010).

El Donezepil reporta mejoras en la memoria con una toleranciavariabile, es importante tener un adecuado seguimiento. También se ha evaluado el efecto de la rivastigmina con la subescala cognitiva de la Evaluación para la Enfermedad de Alzheimer encontrando un efecto benéfico en el 15 % de los casos, con mejora en la cognición y actividades de la vida diaria, con efectos como nauseas, vómito y temblor. Se ha considerado a la rasagilina, que es un inhibidor

de monoaminoxidasa, como neuroprotector en pacientes EP sin demencia teniendo un efecto positivo sobre atención y funciones ejecutivas, asociado con mejoras en test de dígitos inversos, fluencia verbal sin embargo, no se observaron mejoras en memoria, lenguaje o funciones visuoespaciales (Livtan et al., 2011).

Tratamientos no farmacológicos.

Las opciones no farmacológicas tienen un papel importante y no han sido extensamente evaluadas en la EP. Se proponen estrategias de prevención primaria y secundaria. El entrenamiento cognitivo en pacientes sin demencia mejora el desempeño en pruebas de atención, velocidad de procesamiento de la información, memoria visuoespacial y habilidades visuoconstructivas, fluencia verbal y funciones ejecutivas, pacientes que se han sometido a tratamiento cognitivo han mejorado en pruebas como el test de Stroop y reducen la activación de patrones corticales observados en Imagen de Resonancia Magnética Funcional (fMRI). Se propone que el entrenamiento cognitivo puede contribuir estimulando los recursos cerebrales en la EP restituyendo el desbalance causado en los circuitos inhibitorios (Livtan et al., 2011).

Capítulo 3.

Método

3.1 Justificación

La Enfermedad de Parkinson es la patología degenerativa más común después de la enfermedad de Alzheimer (Hely et al., 2008). La bibliografía internacional reporta una incidencia del 1% al 2% de la población mayor de 60 años (Reid, Hely, Morris, Loy & Halliday, 2011). En México no existen datos globales que describan la prevalencia de la enfermedad (Aarsland & Kurz, 2010), aunque el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía lo reporta como la cuarta causa de consulta y estiman de 40-50 casos por cada 100 mil habitantes por año (Livtan et al., 2001). Uno de los síntomas en la EP son las alteraciones cognitivas que los pacientes reportan es uno de los factores de la enfermedad que más disminuyen la calidad de vida (Aarsland, 2009).

En la EP el 80 a 90% de los pacientes con EP desarrollarán demencia en el curso de la enfermedad (Hely, Reid, Adena, Halliday & Morris, 2008), el tiempo promedio de presentación de demencia posterior a los síntomas motores es de 10 años (Aarsland & Kurz, 2010) se sugiere una tasa de conversión del DCL a demencia en la EP aproximadamente del 9% anual.

En algunos casos la progresión de la EP agrava las alteraciones cognitivas y favorece la consolidación de una entidad nosológica diferenciada de la EP que es el Deterioro Cognitivo Leve, en otros casos esa entidad ya se encuentra presente desde el diagnóstico inicial de la EP (Daniel & Lees, 1993) y existe un grupo que no presenta DCL.

Se desconoce cuáles son las causas del DCL, si bien existen estudios internacionales que exponen factores relacionados con su presencia en la EP en México se carece de información tipificada en la población. El DCL es considerado un estado patológico de la cognición entre la normalidad y la demencia, por lo que cuenta con un valor predictivo de empeoramiento cognitivo importante.

Si se identifican los factores que favorecen la aparición del DCL y se atacan es probable que se pueda demorar o evitar su aparición y por ende de la demencia generando en el paciente mejora sustancial en la calidad de vida.

Lo anterior permitirá plantear tratamientos integrales del paciente con EP que incluyan la atención y cuidado del estado cognitivo buscando prevenir, identificar y rehabilitar el Deterioro Cognitivo Leve que a la larga evite la aparición de demencia.

En este contexto se hace la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuáles son los principales factores de riesgo para deterioro cognitivo leve en una población de adultos con enfermedad de Parkinson?

Como **hipótesis** para este estudio y acorde con los estudios epidemiológicos sobre los factores de riesgo para DCL en pacientes con enfermedad de Parkinson (EP-DCL) se infiere que los principales factores de riesgo para EP-DCL serán mayor edad, menor escolaridad, mayor tiempo de evolución de la enfermedad y mayor gravedad en la sintomatología motora.

También es importante conocer tanta información como sea posible del DCL además de la prevalencia y los factores asociados, tales como su presentación y principales dominios cognitivos afectados porque esta información sugerirá cuáles son los dominios cognitivos que se requiere estimular, para lo anterior se plantearon los siguientes objetivos:

3.2 Objetivo general

Identificar los factores de riesgo asociados con el DCL considerando tipo y dominios afectados en pacientes con EP.

3.2.1 Objetivos específicos

- Describir las características del DCL detectado en la población de estudio.
- Identificar el subgrupo (tipo de deterioro cognitivo) al que pertenece la muestra.

3.3 Participantes

45 pacientes con una edad entre 47 y 69 años ($M = 58$, $DE = 11$), de 8 a 20 años de escolaridad ($M = 16$, $DE = 6$), 18 mujeres y 27 hombres, 25 personas eran jubilados o se dedicaban al hogar, 22 sujetos presentaron una enfermedad crónica no transmisible y 28 tenían el diagnóstico de depresión.

Todos los sujetos presentaban Enfermedad de Parkinson sin demencia con 4 a 14 años de evolución de la enfermedad ($M = 9$, $DE = 5$) y la sintomatología predominante fue mixta (temblor y rigidez).

3.4 Procedimiento

Se llevó a cabo un estudio retrolectivo analítico, para tal efecto se revisó la base de datos electrónica de la Maestría en neuropsicología de la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, UNAM. Esta base de datos almacena las evaluaciones neuropsicológicas que los estudiantes de la maestría realizaron durante su periodo de formación a pacientes del Centro Médico Nacional “20 de noviembre” del ISSSTE.

Se obtuvieron 70 registros de pacientes que contaban con diagnóstico de Enfermedad de Parkinson y evaluación neuropsicológica, se realizó un análisis exhaustivo de cada caso, de los

cuales fueron descartados 25 registros debido a que presentaban demencia o un expediente de evaluación neuropsicológica incompleto.

El criterio para la asignación de grupos fue la presencia de Deterioro Cognitivo Leve (DCL), quienes lo presentaron se consideró el grupo experimental (n=29) y quienes no lo presentaron conformaron el grupo control (n=16) (Ver figura 2).

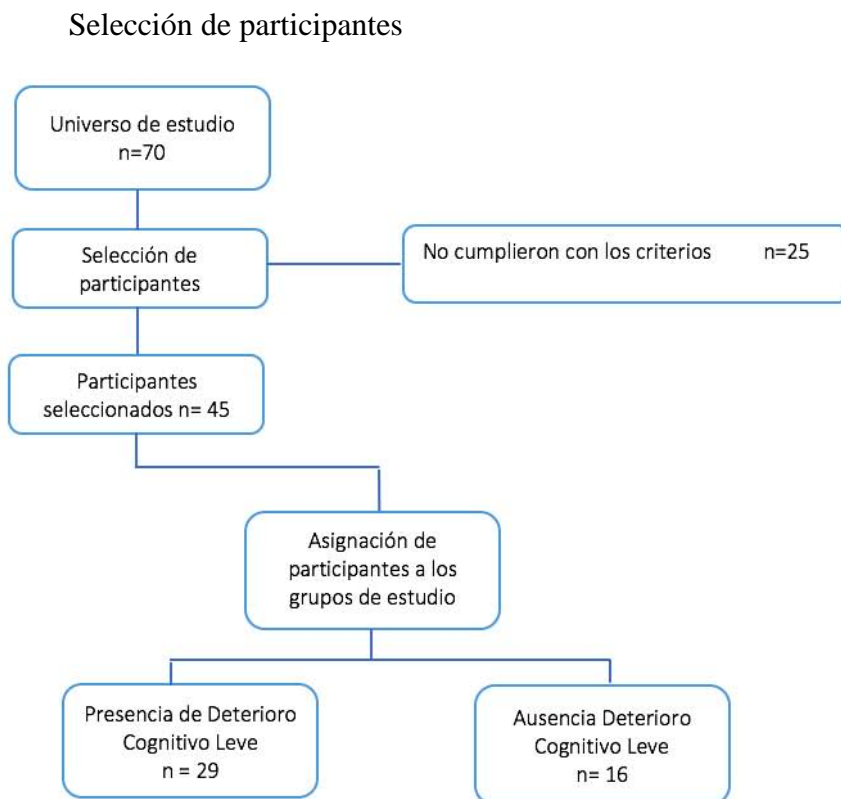


Figura 2. Diagrama de la selección de participantes y conformación de los grupos de estudio.

Se calculará razón de momios (RM) para estimar el riesgo de presentar DCL según cada variable independiente (descritas en el apartado de variables) se consideró un intervalo de confianza del 95% (IC_{95%}), considerando una significancia estadística de $p < 0.05$.

3.5 Variables

Dependiente

- Deterioro cognitivo leve (DCL)

Independiente

- Edad
- Sexo
- Escolaridad
- Ocupación
- Comorbilidad (enfermedad crónica no transmisible agregada)
- Depresión
- Años de evolución de Enfermedad de Parkinson
- Tipo de Parkinson
- Presencia de Tratamiento quirúrgico
- Escala Hoen y Yahr

3.5.1 Operacionalización de variables

Tabla 5

Operacionalización de variables

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO DE VARIABLE	NIVEL DE MEDICION	DE
DETERIORO COGNITIVO LEVE	Alteración cognitiva que no interfiere con las actividades básicas e instrumentales del individuo. Existe una queja subjetiva del paciente o familiar y es evidenciada mediante pruebas neuropsicológicas. (Ver cuadro anexo, criterios MDS)	Categórica	0 Ausente 1 Presente	
SEXO	Femenino Masculino	Categórica	0 Femenino 1 Masculino	
EDAD OCUPACION	Años cumplidos al momento de la evaluación Actividad realizada al momento de la evaluación Las personas que se encuentren jubiladas o se dediquen al hogar serán consideradas como "Inactivo" Las personas que realicen alguna actividad laboral o académica se consideraran "Activo".	Discreta Categórica	Número de años 0 Inactivo 1 Activo	
COMORBILDIDAD	Enfermedades sistémicas crónico no transmisibles agregadas como Hipertensión arterial (HTA) Diabetes Mellitus, dislipidemia,	Categórica	0 Ausente 1 Presente	

		hipercolestemia, Enfermedad vascular cerebral o enfermedad de pequeño vaso.		
DEPRESION		Diagnóstico de depresión por algún médico, escala psicométrica, reporte u observación de signos de depresión.	Categórica	0 Ausente 1 Presente
AÑOS EVOLUCION TIPO PARKINSON	DE	Años transcurridos desde la presentación del primer síntoma de EP al día de la evaluación	Discreta	Número de años
	DE	Clasificación acorde al síntoma predominante al momento de la valoración	Categórica	1 Tremorico 2 Rígido acinético 3 Mixto
		1. Tremorico, presencia de temblor		
		2. Rígido acinetico, predominio de rigidez y lentitud en el movimiento		
		3. Mixto, presencia de síntomas de temblor, rigidez y escasos de movimientos.		
TRATAMIENTO QUIRURGICO		Ser sujeto de algún tratamiento quirúrgico para la EP como la colocación de neuroestimulador, talamectomía o cirugía de hipotálamo.	Categórica	0 Ninguna 1 presente
ESCALA HOEN YAHR	Y	Clasificación de Hoen y Yahr de las afectaciones motoras de la EP	Categórica	1. Signos leves unilaterales 2. Síntomas bilaterales, mínima incapacidad 3. Disfunción generalizada moderadamente severa 4. Síntomas severos 5. Invalidez completa

3.6 Instrumentos

El deterioro cognitivo leve fue diagnosticado a partir del reporte de evaluación neuropsicológica que fue variable en cada paciente, integrada por una entrevista, revisión de estudios de imagen y/o paraclínicos además de los resultados de al menos una de las pruebas que se encuentran en el Anexo 1.

Capítulo 4.

Resultados

Se analizaron los registros de 45 pacientes con una edad media de 58 ± 11 años, de los cuales 27 (60%) eran del sexo masculino, 25 (56%) eran jubilados o se dedicaban al hogar, 22 (49%) presentaba una enfermedad crónica no transmisible y 28 (62%) tenían el diagnóstico de depresión (Tabla 6). Como características propias de la EP, en la población de estudio se observó una media de 9 ± 5 años de evolución, con diagnóstico de EP del tipo rígido-acinético (38%), el 20% de la población había tenido intervención quirúrgica como tratamiento de la EP y el 18% presentó una puntuación mayor a 3 en el estadio de la EP acorde con la escala de Hoen y Yahr (Tabla 7).

Tabla 6

Características sociodemográficas de la población de estudio (n=45)

Variable	
Edad	58±11
Escolaridad	14±6
Sexo	
Femenino	18 (40%)
Masculino	27 (60%)
Ocupación	
Jubilado/hogar	25 (56%)
Activo	20 (44%)
Enfermedades crónico-degenerativas	
Presente	22 (49%)
Ausente	23 (51%)

Depresión	
Presente	28 (62%)
Ausente	17 (38%)

Tabla 7

Características de la enfermedad de Parkinson de la población de estudio (n=45)

Variable	
Años de evolución	9±5
Tipo de Parkinson	
Tremórico	16 (36%)
Rígido-acinéico	17 (38%)
Mixto	12 (27%)
Tratamiento quirúrgico	
Positivo	9 (20%)
Negativo	36 (80%)
Escala Hoehn y Yahr	
Estadío 1	4 (9%)
Estadío 2	14 (31%)
Estadío 3	19 (42%)
Estadío 4	7 (16%)
Estadío 5	1 (2%)

Respecto a la frecuencia de DCL por sexo como se indica en la Tabla 8 se encontró un porcentaje significativamente más alto en el grupo de hombres en comparación a las mujeres (hombres, 78% vs. mujeres, 44%, $p < 0.05$). También se observó un frecuencia más baja de DCL en los pacientes diagnosticados con depresión (deprimidos, 54% vs. no deprimidos 82%, $p = 0.05$) (Tabla 8). Además los pacientes con un tiempo de evolución ≥ 8 años presentaron un

frecuencia significativamente más alta de DCL que los pacientes con menos tiempo de evolución (≥ 8 años, 79% vs. <8 años, 37%, $p<.005$) (Tabla 9).

Tabla 8

Frecuencia de DCL por edad, sexo, ocupación y comorbilidad

Variable	Deterioro cognitivo leve		Valor de <i>p</i>
	Presente n=29	Ausente n=16	
Edad	58±10	58±13	0.912
Escolaridad	13±6	16±6	0.082
Sexo			
Masculino	21 (78%)	6 (22%)	0.022*
Femenino	8 (44%)	10 (56%)	
Ocupación			
No Activo	17 (68%)	8 (32%)	0.577
Activo	12 (60%)	8 (40%)	
Comorbilidad			
Presente	14 (64%)	8 (36%)	0.912
Ausente	15 (65%)	8 (35%)	
Depresión			
Presente	15 (54%)	13 (46%)	0.051
Ausente	14 (82%)	3 (18%)	

* $p>.05$

Tabla 9

Frecuencia de DCL por tiempo de evolución, tratamiento quirurgico y estadio

Variable	Deterioro cognitivo leve		Valor de p
	Presente n=29	Ausente n=16	
Años de evolución	9±4	7±6	
8 o más años de evolución	23 (79%)	6 (21%)	
1-7 años de evolución	6 (37%)	10 (62%)	0.005*
Tratamiento quirúrgico			
Positivo	8 (89%)	1 (11%)	
Negativo	21 (58%)	15 (42%)	0.127
Escala Hoen y Yahr			
Estadío 3-5	7 (87%)	1 (13%)	
Estadío 1 y 2	22 (59%)	15 (41%)	0.226

*p>.05

Respecto a los factores de riesgo para deterioro cognitivo leve en los pacientes con EP se encontró una RM de 6.38 (IC_{95%} 1.19-16.03, p<0.05) para el tiempo de evolución de la enfermedad (EP) de ocho o más años de evolución; así como una RM = 4.37 (IC_{95%} 1.19-16.03, p<0.05) para el sexo (masculino) (Tablas 10 y 11).

Tabla 10

Factores de riesgo asociados a DCL en pacientes con EP

Factor	RM	IC_{95%}	Valor de p
Edad (≥ 58 años)	1.071	0.316-3.633	0.912
Escolaridad (≤ 15 años)	3.214	0.837-12.346	0.082
Sexo (Masculino)	4.375	1.193-16.038	0.022*
Ocupación (No activo)	1.417	0.415-4.834	0.577
Enfermedades crónico no transmisibles	0.933	0.275-3.165	0.912
Depresión	0.247	0.058-1.056	0.051

RM=Razón de momios, IC_{95%}=Intervalo de confianza al 95%, *p=.05

Tabla 11

Tiempo de evolución, tratamiento quirúrgico y estadio como factores de riesgo de DCL

Factor	RM	IC_{95%}	Valor de p
Años de evolución (\geq a 8 años)	6.389	1.651-24.728	0.005
Tratamiento quirúrgico (presente)	5.714	0.645-50.646	0.127
Escala Hoen y Yahr (\geq a estadio 3)	4.773	0.531-42.888	0.226

RM=Razón de momios, IC_{95%}=Intervalo de confianza al 95%

El tipo de DCL con mayor prevalencia fue multidominio mnésico (Tabla 13). El dominio cognitivo más frecuentemente afectado fue el funcionamiento ejecutivo 68%, seguido por la memoria 65%, atención 55%, funciones visuoespaciales 52% y por último el lenguaje 7% (Tabla 12).

Tabla 12

Tipo de deterioro Cognitivo Leve en la EP (n=29)

Tipo DCL	
Global	1 (2 %)
Unidominio mnésico	1 (2 %)
Unidominio no mnésico	3 (7 %)
Multidominio mnésico	18 (40%)
Multidominio no mnésico	6 (13%)

Tabla 13

Dominios cognitivos afectados por tipo de DCL (n=29)

Tipo DCL	Atención	Memoria	Lenguaje	Funciones ejecutivas	Funciones visuoespaciales
Global					
Unidominio mnésico		1		2	1
Unidominio no mnésico	3				
Multidominio mnésico	7	18	2	13	14
Multidominio no mnésico	6			5	4
Total	16 (55%)	19(65%)	2(7%)	20(68%)	15(52%)

Capítulo 5.

Discusión y conclusiones.

5.1 Discusión

Como se mencionó en secciones previas del trabajo, el Deterioro Cognitivo Leve (DCL) es una entidad nosológica presente en la Enfermedad de Parkinson (EP), aún no se sabe si es debido a esta enfermedad u otra condición la que facilite su desarrollo, por ello es que este estudio tuvo como objeto identificar los factores de riesgo asociados al DCL en la EP, al ser identificados es posible incidir positivamente en ellos para retrasar o evitar la aparición de DCL y su posterior conversión a demencia; de la misma manera el caracterizar el tipo de alteraciones permitirá plantear intervenciones y pronósticos en los pacientes así como volver imperativa la necesidad del paciente aquejado con EP de atención neuropsicológica. En este tenor se realizó el análisis de los resultados obtenidos.

La revisión teórica realizada arroja que los factores asociados al DCL en la EP son: mayor edad al momento del diagnóstico (Domellof et al., 2015), fenotipo rígido acinéptico, sexo masculino (Anang et al., 2017), depresión y ansiedad (Hu et al., 2014); en este estudio al calcular el riesgo para dichos factores se encontró que el ser varón y 8 o más años de evolución de la EP son factores que aumentan el riesgo en el paciente de presentar DCL, y por el contrario las personas deprimidas con EP tienen menor riesgo de presentar DCL.

En la EP existe una mayor prevalencia en varones, teniendo una relación 2:1 (Elbaz et al., 2002), también se ha observado que dentro de la población con EP son los hombres quienes tienen mayor riesgo de presentar alteraciones cognitivas (Cereda et al., 2016; Cholerton, 2018). Por otro lado se ha propuesto que no existen diferencias significativas entre géneros (Domellof , Ekman , Forsgren y Elgh, 2015.) o que son las mujeres quienes tienen mayor riesgo de desarrollar complicaciones motoras y no motoras en la EP (Picillo, 2017). La investigación aquí presentada confirma que el sexo masculino presenta significativamente mayor riesgo de presentar DCL en la EP.

Los mecanismos que pueden explicar estas diferencias entre sexos son: los efectos neuroprotectores de los estrógenos (Cereda et al., 2013), un efecto genético directo debido a los cromosomas sexuales, diferencias en el desarrollo de conexiones del sistema nigro-estriatal y/o exposición a factores ambientales ya sea laborales o recreacionales (Savica et al., 2013). Ren et al. (2017), encontraron que en población China mayor a 85 años el ser mujer es un factor de riesgo para presentar DCL en la EP lo cual atribuyen a la deprivación hormonal vivida, situación que lleva a plantear que el mismo factor hormonal puede prevenir y posteriormente favorecer el DCL en la EP.

Las mujeres desarrollan más rápidamente la corteza prefrontal en comparación de los hombres por los estrógenos a los que se está expuesto durante el neurodesarrollo y se ha propuesto que esta hormona es un factor neuroprotector que favorece el aprendizaje y la plasticidad neuronal (Jensen, 1991; Nugent, 2012). Durante el periodo reproductivo de la mujer

las cantidades de estrógenos son variables de acuerdo a su ciclo de reproducción, sin embargo, la elevación que se presenta en la ovulación favorece la capacidad cognitiva de adaptarse ante algún déficit. Si bien los varones cuentan con estrógenos como precursores de testosterona, los niveles son relativamente estables a lo largo de la vida y su declinación es gradual (Sueldo, 2016), no hay picos como en la contraparte femenina, por lo que esta “exacerbación” de plasticidad neuronal hormonal no estaría presente, pero la disminución le da “tiempo” al cerebro masculino de generar nuevos mecanismos cuando ya no está presente esta sustancia. El efecto del aprendizaje y la reserva cognitiva permite que las estrategias generadas por la mujer se conserven, aunque esté presente algún déficit y tengan buen rendimiento, posterior a la menopausia la mujer tiene una caída vertiginosa en los niveles de estrógenos, no así el varón, por lo que las cantidades de estrógeno que en un principio favorecieron la adaptación cognitiva, al disminuir abruptamente no le permite adaptarse al cerebro lentamente y se observan las alteraciones cognitivas recrudescidas.

La *Movement Disorder Society* (MDS) ha ubicado los años de evolución de la EP como factor de riesgo para el DCL, sin embargo, no se encuentra cuantificado (Litvan et al., 2011), es decir no existe un punto de cohorte a partir del cual se pueda indentificar que después de un número determinado de años de evolución de la EP el DCL aparecerá. Se ha diagnosticado DCL en pacientes con EP de *novo* sin historial de medicación dopaminérgica (Noh et al., 2014); sin embargo Monastero et al. (2018), sostienen que los años de evolución de la EP no representan un factor de riesgo significativo para la presencia de DCL.

El presente estudio coincide con los hallazgos de la MDS ubicando los años de evolución de la enfermedad como factor de riesgo para la presencia de DCL y además propone un punto de cohorte de 8 años, lo que se atribuye a la severidad en la degeneración de la sustancia *nigra* y alteraciones en los niveles de dopamina (Aarsland, Brønnick & Fladby, 2011) además del efecto neurotóxico de la levodopa (McIlroy, Dynan, Lawson, Patterson & Passmore, 2002).

Anteriormente la presencia de depresión impedía poder diagnosticar al paciente con DCL, sin embargo actualmente, exceptuando los casos de depresión mayor, si se considera la comorbilidad de depresión, DCL y EP (Galindo, 2016). Se ha encontrado que pacientes con DCL y depresión tienen el doble de riesgo, que quienes no presentan depresión, de evolucionar a demencia (Mondrego y Fernández, 2004). López et al (2013) encontraron que la depresión representa el mismo riesgo que los factores cardiovasculares para el desarrollo de DCL. No existen estudios que sostengan que la depresión sea un factor protector o preventivo de la aparición de DCL, sin embargo, Ou et al. (2018), encontraron una relación inversa en pacientes con EP entre sobrepeso/obesidad y depresión, lo que implica que en pacientes deprimidos hay menos riesgo para trastornos vasculares. Cuando una persona presenta depresión, existen alteraciones atencionales y de memoria, hay teorías que sostienen que el déficit atencional se presenta solo en situaciones con alta carga emocional, no a las situaciones neutras (Jones, Siegle, Muelly, Haggerty y Ghinassi, 2010; Koetsier, Volkers, Tulen, Passchier, Van Den Broek y Bruijn, 2002), es decir, se presenta atención selectiva a lo “negativo” (emocionalmente hablando) en las condiciones de depresión (Clark et al., 1999), que ocasiona un círculo de problema-depresión-más problema; sin embargo la propuesta que este trabajo intenta plantear es

que al presentar atención voluntaria y consciente en el padecimiento (EP), se favorece la toma de conciencia y ya que la atención consciente requiere de estructuras predominantemente prefrontales en conexión con circuitos subcorticales, mayor conciencia es decir mayor depresión implicaría una conexión cortico subcortical más conservada, sería un indicador de bienestar cerebral.

Respecto a la clasificación de DCL Aarsland et al. (2010), sostienen que el subtipo con mayor frecuencia de aparición es el Unidominio no amnésico (Uysal-Cantürk et al., 2017; Livtan, 2012), sin embargo, diversos autores entre ellos *The Movement Disorder Task Force* (grupo de investigadores de la MDS) han encontrado que el tipo más frecuente es el multidominio mnésico (Monastero, 2018; Colherton et al., 2013; Goldman et al., 2103), lo cual coincide con los resultados de esta investigación. Ante lo que se plantea la incógnita de: si esencialmente se describe el perfil cognitivo típico en la EP como frontal con alteraciones predominantemente ejecutivas(Litvan et al., 2011);¿porqué lo mas frecuente es que la memoria este afectada?, es posible que la alteración no se encuentre en el almacenamiento de la información, sino que funciones subcorticales y corticales de regulación y control (funcionamiento ejecutivo) que alteran la velocidad de procesamiento, atención, selección de información, estrategias de registro, evocación de información, entre otras, que impactan directamente a la memoria, por lo que para el análisis de las evaluaciones neuropsicológicas se requiere de una valoración cualitativa que identifique el factor esencial de afectación.

Basado en la observación clínica, los pacientes con EP tienen disminución en la velocidad del procesamiento, mientras piensan en algo, información simultánea se pierde lo que

además genera razonamientos con elementos incompletos; existe poca flexibilidad cognitiva, es posible que se utilicen estrategias conocidas en nuevas situaciones que no siempre tengan resultados favorables o que le consuman mucho tiempo, los pacientes han reportado que durante sus periodos *on* hacen “todo lo que puedan”, sin embargo no planean el uso de sus “recursos energéticos” y terminan fatigados con la sensación de no haber logrado nada, por lo que impresiona que existen fallas en la jerarquización de acciones.

Se ha reportado que en EP-DCL el dominio cognitivo predominantemente afectado es la memoria (Aarsland et al., 2010; Solinger, 2016), la MDS equipara la afectación de memoria y funcionamiento ejecutivo, aunque otros autores sostienen que este último es el que presenta mayor deterioro (Weintraub, Troster, Marras y Stebbins, 2018; Chung et al., 2017; Caviness, 2007). Los resultados de esta investigación concuerdan con la aseveración de que el dominio cognitivo más afectado es el funcionamiento ejecutivo, seguido por la memoria. La íntima relación que guarda el lóbulo frontal con los GB favorece que al existir disminución de dopamina, mecanismo neurobiológico de la EP, las funciones que estas estructuras coordinan comiencen a verse afectadas, específicamente la fluidez mental, flexibilidad cognitiva, automonitoreo, etc. en un primer momento de la enfermedad, conforme avanza la depleción axónica (empeoramiento) se afectan cada vez más conexiones que interfieren con otro proceso cognitivo: la atención. Cuando se comienzan a ver las alteraciones memorísticas es necesario investigar si, como se mencionó anteriormente, es debido a un extenso daño del funcionamiento ejecutivo o se debe a otro proceso consecuencia directa o indirecta de la EP por ejemplo efecto de la *levodopa* en la cognición, atrofia cortical, cuerpos de Lewi, etc. ya que, en función de la solución a dicha cuestión, será el “tratamiento” cognitivo que se ha de plantear.

Se puede considerar que cuando se encuentran alteraciones memorísticas “puras”, es decir, no por el efecto de disfunción atencional o del funcionamiento ejecutivo, la evolución del DCL se vuelve más dramática y con mayor probabilidad de conversión a demencia.

5.2 Limitaciones y sugerencias para futuras investigaciones

Debido a los resultados obtenidos en este trabajo, se sugiere que el paciente con EP al ser diagnosticado con esta enfermedad también sea evaluado neuropsicológicamente de forma comprensiva (evaluación Nivel II según criterios MDS), de esta manera se contará con un perfil base al inicio de la enfermedad.

En función de los resultados de esta primera valoración se definirá la línea de acción cognitiva teniendo que: en el primer caso, exista una cognición normal, se le informe al paciente de la evolución y afectación cognitiva del padecimiento y se den medidas de estimulación cognitiva a modo de prevención, es importante considerar subsecuentes valoraciones neuropsicológicas cada dos años para observar la evolución de dicho paciente.

En el segundo caso, si ya se encuentran alteraciones cognitivas informar respecto a ellas y comenzar un proceso terapéutico de estimulación de la cognición, la valoración neuropsicológica tendría que ser anual para tener un adecuado seguimiento.

Por lo anterior es importante que los servicios de salud conozcan la frecuencia con la que aparece el DCL y su conversión a demencia, de esta manera pueden orientar y canalizar a los pacientes, se requerirá que los servicios de salud pública cuenten con la infraestructura humana (neuropsicólogos) y personal capacitado para atender este síntoma en la EP.

Las valoraciones neuropsicológicas comprensivas deben estar regidas por pruebas que la bibliografía sugiere, (ver apartado 2.1 Diagnóstico del DCL en la Enfermedad de Parkinson) de esta forma se tendrá un perfil base completo del paciente.

En esta investigación el tamaño de la muestra y el número de expedientes completos así como la heterogeneidad en las evaluaciones fueron una limitante para contar con una población mas amplia. Al ser atendidos pacientes en un hospital de alta especialidad son casos de difícil tratamiento o resistentes a la medicación con los que se cuenta, por lo que existen dificultades en generalizarlo a la población que cursa la EP con respuesta normal al tratamiento.

5.3 Conclusiones

Respecto a la hipótesis planteada: *“Acorde con los estudios epidemiológicos sobre los factores de riesgo para DCL en pacientes con enfermedad de Parkinson (EP-DCL) se presupone que los principales factores de riesgo para EP-DCL serán mayor edad, menor escolaridad, mayor tiempo de evolución de la enfermedad y mayor gravedad en la sintomatología motora”*, este estudio encontró que ser varón y tener 8 años o más de evolución

de la EP son factores de riesgo para el DCL, además de que la depresión se encuentra negativamente relacionada con el Deterioro Cognitivo Leve, es decir a mayor prevalencia de depresión menor DCL en la EP.

Estos hallazgos sugieren que los primeros 8 años posterior al diagnóstico de EP, son un período de ventana durante el cual es necesario que la cognición sea estimulada adecuadamente, intentando prevenir o postergar el DCL, no sólo estimulando continuar con actividades como el trabajo, sino interviniendo de forma sistemática con planes y programas de estimulación cognitiva.

El tipo de DCL más frecuentemente presentado es el Multidominio mnésico y el dominio cognitivo más frecuentemente alterado es el funcionamiento ejecutivo.

Al conocer el patrón de deterioro es posible apoyarse en el funcionamiento del lenguaje para estimular el funcionamiento ejecutivo que a su vez desarrolle mejores estrategias mnésicas, no solo es cuestión de estimular todos los dominios cognitivos, sino con la información que se cuenta, es posible plantear intervenciones dirigidas a estimular el funcionamiento ejecutivo y memoria con apoyo del lenguaje y la percepción.

Se requerirá de la estimulación de los procesos atencionales, memorísticos, ejecutivos, etc. conscientes y voluntarios y no basarse en los procesos automáticos, con estos conocimientos se le puede proporcionar al paciente estrategias concretas de afrontamiento de los déficits que el perciba mejorando su calidad de vida y la de las personas que lo rodean.

Apéndice

Pruebas neuropsicológicas

	Nombre	Descripción	Autor
COGNICION GENERAL	Montreal Cognitive Assessment. (MoCA)	Instrumento de escaneo rápido para alteraciones cognitivas leves. Evalúa diferentes dominios cognitivos como atención y concentración, funciones ejecutivas, memoria, lenguaje, habilidades visuoespaciales, pensamiento conceptual, cálculo y orientación.	Nasreddine, 2004
	Mini-Mental State Examination. (MMSE)	Test de screening tiene alta dependencia del lenguaje, evalúa: orientación temporal y espacial, capacidad de fijación, atención y cálculo; memoria, denominación, repetición y comprensión, lectura, escritura y dibujo.	Folstein et al., 1975
	Protocolo prequirurgico para la enfermedad de Parkinson.	Protocolo diseñado para pacientes a quienes se les colocará estimulador palidal, compuesta por tareas que evalúan la cognición global específicamente atención, funcionamiento ejecutivo, memoria verbal y semántica.	FES Zaragoza, UNAM
	Programa Integrado de Exploración Neuropsicológica (PIEN) Test Barcelona.	Evaluación que comprende orientación, lenguaje comprensivo y expresivo, lectura, escritura, memoria verbal y visual, atención, memoria de trabajo, inhibición, abstracción, gnosias visuales y somestésicas.	Peña-Casanova, 2005
	Test de Barcelona Abreviado (TBA).	Versión corta de valoración neuropsicológica que comprende orientación, lenguaje comprensivo y expresivo, lectura, escritura, memoria verbal y visual, atención, memoria de trabajo, inhibición, abstracción, gnosias visuales y somestésicas.	Peña-Casanova, 2005.
	Test del reloj. Clock drawing test. (CDT)	Test viso constructivo, visoespacialidad, funcionamiento ejecutivo y transcodificación semántica.	Freeman y cols, 1994.
	Dígitos en progresión y regresión.	Además de explorar el span o amplitud de memoria inmediata, estas pruebas también demandan concentración así como, probablemente, la implicación de la atención ejecutiva, sobre todo a medida que la tarea va aumentando en dificultad. La función de la atención ejecutiva sería contribuir al mantenimiento activo de la información en la memoria operativa. Dicha información a su vez	Wechsler, 1987.
ATENCIÓN			

		estaría limitada por la amplitud de la memoria a corto plazo.	
VISOESPACIAL	Trail Making Test (TMT)	Mide habilidades motoras, viso-espaciales de búsqueda visual y atención sostenida, flexibilidad mental y atención dividida.	Reitan, 1958.
	Paced Auditory Serial Auditory Test (PASAT).	Es una medida de atención mantenida, atención dividida (número de cosas que se pueden manejar a la par), inhibición de respuesta y velocidad de procesamiento.	Gronwald y Sampson, 1974; Spreen y Struss, 1998; Crawford et al., 1998.
	Test de clasificación de tarjetas Wisconsin	Test que mide el funcionamiento ejecutivo específicamente habilidad requerida para desarrollar y mantener las estrategias de solución de problemas necesarias para lograr un objetivo, flexibilidad cognitiva y categorización.	Heaton, G. J., Chelune, J. L., Talley, G. G., Kay & Curtiss.
	Stroop Color and Word Test.	Es un instrumento que evalúa la habilidad de atención dividida y la resistencia a la interferencia.	Charles J Goleen, PH. D. 1978.
	Test de fluencia verbal y fonológica.	Medida del funcionamiento ejecutivo, tarea de producción que requiere acceso al léxico, habilidad de organización cognitiva, la capacidad de llevar a cabo una búsqueda no habitual de palabras, atención focal, atención sostenida y procesos de inhibición.	Thurstone, 1938.
	Test de Torre de Londres. (TOL)	Prueba de funcionamiento ejecutivo, evalúa la planeación.	Shallice, 1978.
	Test de la figura compleja de Rey	Evalúa el nivel del desarrollo perceptivo-motor, la atención y la memoria visual inmediata; además de capacidad visoespacial, las agnosias, las apraxias.	Rey & Osterrieth, 1944.
	Test de aprendizaje de palabras de Artiola.	Evaluación de la memoria verbal.	Artiola i Fortuny et al., 1999.
	Test de aprendizaje verbal California	Evaluación de memoria verbal.	Delis et al., 1993.
	Test de Aprendizaje Auditivo Verbal de Rey. (RAVLT)	Test de memoria verbal	Rey, A., 1958, modificado por Taylor, 1959 y posteriormente por Lezak, M., 1983.
MEMORIA	Test de Pirámides y	Test de asociación y memoria semántica.	Howard &

LENGUAJE

Palmeras. Patterson, 1992.
Token Test. Evaluación de la comprensión del lenguaje. De Renzi & Vignolo, 1962.

Referencias

- Aarsland, D. & Kurz, M. W. (2010). The epidemiology of dementia associated with Parkinson disease. *Journal of the neurological sciences*, 289(1-2), 18-22. doi: 10.1016/j.jns.2009.08.034
- Aarsland, D., Broonick, K., Larsen, J.P., Tysnes, O.B., Alves, G. & Norwegian Park West Study Group (2009). Cognitive impairment in incident; untreated Parkinson's disease: the Norwegian Park West study. *Neurology*, 72(13),1121-1126. doi: 10.1212/01.wnl.0000338632.00552.cb
- Aarsland, D., Larsen, J. P., Karlsen, K., Lim, N. G., & Tandberg, E. (1999). Mental symptoms in Parkinson's disease are important contributors to caregiver distress. *International journal of geriatric psychiatry*, 14(10),866–874.
- Aarsland, D., Larsen, J. P., Tandberg, E. & Laake, K. (2000). Predictors of nursing home placement in Parkinson's disease: a population-based, prospective study. *Journal of the american geriatric society*, 48(8), 938–942.
- Abboud, H., Floden, D., Thompson, N. R., Genc, G., Oravivattanakul, S., Alsallom F., ... Fernandez, H. H. (2014) . Impact of mild cognitive impairment on outcome following deep brain stimulation surgery for Parkinson's Disease. *Parkinsonism and Related Disorders*,21(3), 249-253. doi: 10.1016/j.parkreldis.2014.12.018
- Adams, R.D. & Victor, M. (1989). *Principles of Neurology*. (4ª ed). New York: Mc. Graw Hill.
- Agüera Ortiz, L. F. (1998) *Demencia. Una aproximación práctica*. Barcelona, España: Masson S.A.
- Albert, M. S. & Moss, M. (1988). *Geriatric Neuropsychology*. NewYork, EUA:Guilford Publications, Inc.
- Allam, M. F., Del Castillo, A. S., Navajas, R. F. (2005). Parkinson Disease Risk Factors: genetic, enviromental or both?.*Neurological Research*, 27(2), 206-208.
- American Academy of Neurology. (1993) Practice parameters: initial therapy of Parkinson's disease. *Neurology*,43(7), 1296-1297.
- Anang, J. B., Nomura, T., Romenets, S. R., Nakashima, K., Gagnon, J. F. & Postuma, R. B. (2017). Dementia predictors in Parkinson disease: a validation study. *Journal of Parkinson's Disease*, 7, 159–62.
- APA (2013). *Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM-V*. Arlington, EUA: APA.

- Ardila, A. & Rosselli, M. (2006). *Neuropsicología clínica*. Ciudad de México, México: Editorial Manual Moderno S. A. de C. V.
- Awh, E., & Vogel, E. K. (2008). The bouncer in the brain. *Nature Neuroscience*, *11*, 5–6.
- Bar-Gad, I., Morris, G., & Bergman, H. (2003). Information processing, dimensionality reduction and reinforcement learning in the basal ganglia. *Progress in Neurobiology*, *71*, 439–473.
- Biundo, R., Weis, L., Facchini, S., Formento-Dojot, P., Vallelunga, A., Pilleri, M. & Antonini, A. (2014). Cognitive profiling of Parkinson disease with mild cognitive impairment and dementia. *Parkinsonism and Related Disorders*, *20*(4), 394-399.
- Bocanegra, Y., Trujillo-Ortega, N. & Pineda, D. (2014). Demencia y deterioro cognitivo leve en la Enfermedad de Parkinson una revisión. *Revista de Neurología*, *59*(12), 555-569.
- Bossi-Wetzel, E., Schwarzenbacher, R. & Lipton S. A. (2004) Molecular Pathways to neurodegeneration. *Nature Medicine**10*, 2-9.
- Brodsky, M. A., Godbold, J., Roth, T. & Olanow, C. W. (2003). Sleepiness in Parkinson's disease: a controlled study. *Movement Disorders*, *18*(6), 668–672. doi: 10.1002/mds.10429
- Bruna, O., Subirana, J., Villalta, V., Virgil, C. & Junqué, C. (2008). Alteraciones neropsicológicas y de la fluencia verbal en la Enfermedad de Parkinson. *Revista de Logopedia, Foniatría y Audiología*,*28*(1), 8-14.
- Bulbena, A. & Cervilla, J. (1994). Demencias. En Vallejo (Ed.), *Introducción a la psicopatología y la psiquiatría*(pp. 530-558).Barcelona, España: Masson-Salvat.
- Butters, M.A., Becker, J.T., Nebes, R. D., Zmuda, M. D., Mulsant, B. H., Pollock, B. G. & Reynolds, C. F. (2000). Changes in cognitive functioning following treatment of late-life depression. *American Journal of Psychiatry*, *157*(12): 1949-1954.
- Cañas, L. A. M., Conde, A. G. & Castillo, M. L. M. (2011). La música y la señalización auditiva como adyuvantes en la rehabilitación de la Enfermedad de Parkinson. *Revista mexicana de medicina física y rehabilitación*, *23*(1), 20-29.
- Carro, O. T., León, M., Alvarez, E., Maragoto, C., Alvarez, L. & Rivera, O. (2001). Rehabilitación del Lenguaje en la enfermedad de Parkinson. *Revista Mexicana de Neurociencia*, *2*(4), 241-244.
- Caviness, J. N., Driver-Dunckley, E., Connor, D. J., Sabbagh, M. N., Hentz, J. G., Noble, B., ... Adler, C. H.(2007). Defining mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Movement disorders*, *22*(9), 1272–1277.

- Cereda, E., Barichella, M., Cassani, E., Caccialanza, R. & Pezzoli, G. Reproductive factors and clinical features of Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 19(12), 1094-1099.
- Cereda, E., Cilia, R., Klersy, C., Siri, C., Pozzi, B., Reali, E.,...Pezzoli, G. (2016). Dementia in Parkinson's disease: Is male gender a risk factor?. *Parkinsonism and Related Disorders*, 26, 67-72. doi: 10.1016/j.parkreldis.2016.02.024
- Cervantes-Arriaga, A., Rodriguez-Violante M., Villar-Velarde, A., López-Gómez, M. & Corona, T. (2010). Metric properties of clinimetric indexes for nonmotor dysfunction of Parkinson's disease in Mexican population. *Revista de Investigación Clínica*, 62(1), 8-14.
- Chaudhuri, K. R., Yates, L. & Martinez-Matin, P. (2005). The non-motor symptom complex of Parkinson's Disease: a comprehensive assessment in essential. *Current neurology and neuroscience reports*, 5(4), 275-283.
- Chung, S. J., Yoo, H. S., Oh, J. S., Kim, J. S., Ye, B. S., Sohn, T. H. & Lee, P. H. (2018). Effect of striatal dopamine depletion on cognition in de novo Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*. doi: 10.1016/j.parkreldis.2018.02.048
- Clark, D.A., Beck, A.T. & Alford, B.A. (1999). *Scientific foundations of cognitive theory and therapy of depression*. New York, EUA: John Wiley.
- Clarke, C. E. & Davies, P. (2002). Systematic review of acute levodopa and apomorphine challenge test in the diagnosis of idiopathic Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 69(5), 590-594.
- Craik, F. I. M. (1977). Age differences in human memory. En: J. E. Birren y K. W. Schaie (Eds.). *Handbook of psychology of ageing*. Nueva York, EUA: Van Nostrand Reinhold.
- Cummings, J. L. & Benson, D. F. (1992). *Dementia: A clinical approach*. Londres, Inglaterra: Butterworths.
- Cummings, J.L. (1992). Depression and Parkinson's disease: a review. *The American Journal of Psychiatry*, 149, 443-454.
- Daniel, S. E., & Lees, A. J. (1993). Parkinson's Disease Society Brain Bank, London: overview and research. *Journal of neural transmission. Supplementum*, 39, 165-172.
- Danza, A. (2009). Riesgos asociados al uso de Benzodiazepinas. *Archivos de medicina interna*, 31(4), 103-107.
- De los Santos, Perla Vanessa, & Carmona Valdés, Sandra Emma. (2018). Prevalencia de depresión en hombres y mujeres mayores en México y factores de riesgo. *Población y Salud en Mesoamérica*, 15(2), 95-119. doi: 10.15517/psm.v15i2.29255

- Del Sueldo, M., Vicario, A., Cerezo, G. H., Miranda, Gonzalo & Zilberman, J. (2016). Hipertensión arterial, menopausia y compromiso cognitivo. *Revista Colombiana de Cardiología*, 25(1), 34-41. doi: 10.1016/j.rccar.2017.11.025
- Diamond, B. J., DeLuca, J., Rosenthal, D., Vlad, R., Davis, K., Lucas, G.,...Richards, J. A. (2000). Information processing in older versus younger adults: Accuracy versus speed. *International Journal of Rehabilitation and Health*, 5, 55-64.
- Dickson, D. W., Braak, H., Duda, J. E., Duyckaerts, C., Gasser, T., Halliday, G.... Litvan, I. (2009). Neuropathological assessment of Parkinson's disease: refining the diagnostic criteria. *Lancet Neurology*, 8, 1150-1157. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70238-8
- Dissanayaka, N. N., Sellbach, A., Matheson, S., O'Sullivan, J. D., Silburn, P. A., Byrne, G. J., ... Mellick, G. D. (2010). Anxiety disorders in Parkinson's disease: prevalence and risk factors. *Movement Disorders*, 25 (7), 838-845.
- Domellof, M. E., Ekman, U., Forsgren, L. & Elgh. E. (2015). Cognitive function in the early phase of Parkinson's disease, a five-year follow-up. *Acta Neurologica Scandinava*, 132, 79-88.
- Elbaz, A., Bower, J. H., Maraganore, D. M., McDonnell, S.K., Peterson, B.J., Ahlskog, J. E., Schaid, D. J. & Rocca, W.A. (2002). Risk tables for parkinsonism and Parkinson's disease. *Journal of Clinical Epidemiology*, 55, 25-31.
- Ellis, T., Goede, C. J., Feldman, R. G., Wolters, E. C., Kwakkel, G. & Wagenaar, R. C. (2005). Efficacy of a physical therapy program in patients with Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 86(4), 626-632.
- Emre, M., Aarsland, D., Albanese, A., Byrne, E. J., Deuschl, G., De Deyn, P. P., ... Lane R. (2003). Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *The New England journal of medicine*, 351(24), 2509-2518.
- Eng, M. L. & Welty, T. E. (2010). Management of hallucinations and psychosis in Parkinson's disease. *The American journal of Geriatric Pharmacotherapy*, 8(4), 316-330.
- Erro, R., Santangelo, G., Picillo, M., Vitale, C., Amboni, M., Longo, K., ... Barone, P. (2012). Link between non-motor symptoms and cognitive dysfunctions in de novo, drug naive PD patients. *Journal of neurology*, 259(9), 1808-1813. doi: 10.1007/s00415-011-6407-0.
- Evatt, M. L., Chaudhuri, K. R., Chou, K. L., Cubo, E., Hinson, V., Kompoliti, K., ... Goetz, C. G. (2009). Dysautonomia rating scales in Parkinson's disease: sialorrhea, dysphagia and constipation – critique and recommendations by movement disorder task force on rating scales for Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 24(5), 635-646. doi: 10.1002/mds.22260

- Fernández, H. H., Aarsland, D., Fénelon, G., Friedman, J. H., Marsh L., ... Goetz, C. G.(2008). Scales to assess psychosis in Parkinson's disease: Critique and recommendations. *Movement Disorders*, 23(4), 484-500.
- Foltynie, T., Brayne, C. E. G., Robbins, T. W. & Barker, R. A. (2004). The cognitive ability of an incident cohort of Parkinson's patients in the UK. The Campaign study. *Brain*,127(3), 550–560.
- Frank, M. J., Loughry, B. & O'Reilly, R. C. (2001). Interactions between frontal cortex and basal ganglia in working memory: A computational model. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience*, 1, 137–160.
- Frank, M. J., Santamaria, A., O'Reilly, R. C., & Willcutt, E. (2007). Testing computational models of dopamine and noradrenaline dysfunction in attention deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacology*, 32(7), 1583-1599.
- Frazzitta, G., Maestri, R., Ferrazzoli, D., Riboldazzi, G., Bera, R., Fontanesi, C., ... Ghilardi, M. F. (2015). Multidisciplinary intensive rehabilitation treatment improves sleep quality in Parkinson's disease. *Journal of clinical movement disorders*, 2-11. Doi: 10.1186/s40734-015-0020-9
- Galiano, C. D. (2009). Utilidad de la evaluación de la plasticidad cognitiva en el diagnóstico diferencial del deterioro cognitivo y la pseudodemencia por depresión. *Revista española de geriatría y gerontología*, 44(6), 323-330.
- Galindo, J. R. (2016). Trastornos afectivos en la enfermedad de Parkinson. *Revista Hondureña de postgrado de psiquiatria*, 1, 23-30.
- Galtier, I., Nieto, A., Lorenzo, J. N. & Barroso, J. (2016). Mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Diagnosis and progression to dementia. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 38(1), 40-50. doi: 10.1080/13803395.2015.1087465
- Gelb, D. J., Oliver, G. & Gilman, S. (1999). Diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Archives of Neurology*, 56(1), 33-39.
- Glozman, J. (2013). Rehabilitación de las funciones psicológicas superiores en pacientes con Enfermedad de Parkinson. *Revista Neuropsicología Latinoamericana*, 5(1), 58-65. doi:10.5579/rnl.2013.0119
- Goetz, C. G., Koller, W. C, Poewe, W., Rasco, O. & Sampaio, C. (2002). Management of Parkinson's disease: an evidence-based review. *Movement Disorders*,17(Suppl 4), S158-S166.
- Goldman, J. G., Holden, S., Bernard, B., Ouyang, B., Goetz, C. G. & Stebbins, G. T. (2013). Defining optimal cutoff scores for cognitive impairment using Movement Disorder

Society Task Force criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 28(14) 1972-1979. doi: 10.1002/mds.25655

- Goldstein, D. S., Holmes, C., Dendi, R., Bruce, S. R. & Li, S. T. (2002). Orthostatic hypotension from sympathetic denervation in Parkinson's disease. *Neurology*, 58(8), 1247-1255.
- Goncalves, A., Mendes, A., Cila-Cha, N., Moreira, I., Lima, A. B. & Cavaco, S. (2013). Axial symptoms and cognitive functioning in Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Science*, 333, e65-e108. doi:10.1016/j.jns.2013.07.541
- Goris, A., Williams-Gray, C. H., Clark, G. R., Foltynie, T., Lewis, S. J., Brown, J., ... Sawcer, S. J. (2007). Tau and alpha -synuclein in susceptibility to, and dementia in, Parkinson's disease. *Annals of neurology*, 62(2), 145-153.
- Guillard, A. & Fenelon, G. (1991). *La maladie de Parkinson*. Paris, Francia: Hermann.
- Hallett, M. & Khoshbin, S. (1980). A physiological mechanism of bradykinesia. *Brain*, 103 (2), 301-314.
- Halliday, G. M. & McCann, H. (2010). The progression of pathology in Parkinson's disease. *Annals of the New York Academy of Science*, 1184, 188-195.
- Hely, M. A., Morris, J. G. L. & Reid, W. G. J. (2005). Sydney multicenter Study of Parkinson's disease: non-Ldopa-responsive problems dominate at 15 years. *Movement Disorders*, 20(2), 190-199.
- Hely, M.A., Reid, W. G. J., Adena, M. A., Halliday, G. M. & Morris, J. G. L. (2008). The Sydney multicentre study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Movement Disorders*, 23(6), 837-844.
- Hernández, F. J. B., García, J. G. & Utrera, M. B. (2012). 10 Complicaciones motoras. En F. E. Sevilla y A. M. Castellanos (Eds.), *Recomendaciones de la práctica clínica en la Enfermedad de Parkinson* (pp.77). España: Editorial Glosa.
- Hirsch, M. A., Toole, T., Maitland, C. G. & Rider, R. A. (2003). The effects of balance training and high-intensity resistance training on persons with idiopathic Parkinson's disease. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 84(8), 1109-1117.
- Hobson, D. E., Lang, A. E., Martin, W. W. R., Razmy, A., Rivest, J. & Fleming, J. (2002). Excessive daytime sleepiness and sudden-on set sleep in Parkinson disease: a survey by the Canadian movement disorder group. *The journal of the American Medical Association*, 287(4), 455-463. doi:10.1001/jama.287.4.455
- Houk, J. C., Bastianen, C., Fansler, D., Fishbach, A., Fraser, D., Reber, P. J.,... Simo, L. S. (2007). Action selection and refinement in subcortical loops through basal ganglia and

cerebellum. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London, Biological Sciences*, 362(1485), 1573–1583. doi: 10.1098/rstb.2007.2063

- Hu, M. T., Szewczyk-Krolikowski, K., Tomlinson, P., Nithi, K., Rolinski, M., Murray, C., Talbot, K.,... Ben-Shlomo, Y. (2014). Predictors of cognitive impairment in an early stage Parkinson's disease cohort. *Movement Disorders*, 29, 351–359.
- Hughes, A. J., Daniel, S. E., Kilford, L. & Lees A. J. (1992). Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 55, 181-184. doi:10.1136/jnnp.55.3.181.
- Janvin, C. C., Larsen, J. P., Aarsland, D. & Hugdahl, K. (2006). Subtypes of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: progression to dementia. *Movement disorders*, 21(9), 1343-1349.
- Jennins, D. L., Seibyl, J. P., Oakes, D., Eberly, S., Murphy, J. & Marek, K. (2004). 123I beta-CIT and single-photon emission computed tomographic imaging vs clinical evaluation in Parkinsonian syndrome: unmasking an early diagnosis. *Archives of Neurology*, 61(8), 1224-1229.
- Jensen, E.V. (1991). Steroid hormone receptors. *Current topics in pathology*, 83, 365-431.
- Joel, D. & Weiner, I. (2000). The connections of the dopaminergic system with the striatum in rats and primates: An analysis with respect to the functional and compartmental organization of the striatum. *Neuroscience*, 96, 451–474.
- Jones, N. P., Siegle, G. J., Muehly, E. R., Haggerty, A., & Ghinassi, F. (2010). Poor performance on cognitive tasks in depression: Doing too much or not enough?. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience*, 10(1) 129-40. doi:10.3758/CABN.10.1.129
- Knopman, D. S., Boeve, B. F. & Petersen, R. C. (2003). Essentials of the proper diagnoses of mild cognitive impairment, dementia, and major subtypes of dementia. *Mayo Clinic proceedings*, 78(10), 1290–1308.
- Knowlton, B. J. (2002). The role of the basal ganglia in learning and memory. In L. R. Squire y D. L. Schacter (Eds.), *The neuropsychology of memory* (pp. 143–153). New York, EUA: The Guilford Press.
- Koetsier, G. C., Volkens, A. C., Tulen, J. H. M., Passchier, J., Van Den Broek, W. W. & Bruijn, J.A. (2002). CPT performance in major depressive disorder before and after treatment with imipramine or fluvoxamine. *Journal of Psychiatric Research*, 36, 391- 397.
- Koziol, L. F. & Budding, D. E. (2009). *Subcortical structures and cognition*. EUA: Springer.
- Lai, Y. Y. & Siegel, J. M. (2003). Physiological and anatomical link between Parkinson like disease and REM sleep behavior disorder. *Molecular Neurobiology*, 27(2), 137-151.

- Laumonnier, A. & Bleton, J. P. (2000). Place de la rééducation dans le traitement de la maladie de Parkinson. *Kinésithérapie-médecine physique-réadaptation*. Consultado el 28/03/2015 en <http://www.em-consulte.com/article/10265/place-de-la-reeducation-dans-le-traitement-de-la-m>
- Lawson, R. A., Yarnall, A. J., Duncan, G. W., Khoo, T. K., Breen, D. P., Barker, R. A., ... Burn, D. J. (2014). Severity of mild cognitive impairment in early Parkinson disease contributes to poorer quality of life. *Parkinsonism and related disorders*, 20, 1071-1075.
- Levin, B. E. & Katzen, H. L. (1995). Early cognitive changes and non dementing behavioral abnormalities in Parkinson's disease. *Advances in Neurology*, 96, 84-94.
- 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, 823-832.
- Litvan, I., Aarsland, A., Adler, C. H., Goldman, J. G., Kulisevsky, J., Mollenhauer, B., ... Weintraub, D. (2011). MDS task force on mild cognitive impairment in Parkinson's disease: critical review of PD-MCI. *Movement Disorders*, 26(10), 1814-1824.
- Litvan, I., Aarsland, D., Adler, C. H., Goldman, J.G., Kulisevsky, J., Mollenhauer, B., ... Weintraub, D. (2011). MDS task Force on mild cognitive impairment in Parkinson's disease: critical review of PD-MCI. *Movement disorders*, 26(10), 1814-1824. doi: 10.1002/mds.23823
- Loftus, A. M., Bucks, R. S., Thomas, M., Kane, R., Timms, C., Barker, R. A. & Gasson, N. (2015). Retrospective Assessment of Movement Disorder Society Criteria for Mild Cognitive Impairment in Parkinson's disease. *Journal of the international neuropsychological society: JINS*, 21(2), 137-145. doi: 10.1017/S1355617715000041
- Lopez, O. L., Jagust, W. J., Dulberg, C., Becker, J. T., DeKosky, S. T., Fitzpatrick, A., Breitner, J., ... Kuller, L. H. (2003). Risk Factors for Mild Cognitive Impairment in the Cardiovascular Health Study Cognition Study Part 2. *Archives of Neurology*, 60(10), 1394-1399. doi:10.1001/archneur.60.10.1394
- Malek, N., Lawton, M. A., Swallow, D. M., Grosset, K. A., Marrinan, S. L., Bajaj, N., ... Grosset, D. G. (2016). Vascular disease and vascular risk factors in relation to motor features and cognition in early Parkinson's disease. *Movement disorders*, 31(10), 1518-1526. doi:10.1002/mds.26698
- Marañón, D., Amayra, I., Uterga, J. M. & Góez-Esteban, J. C. (2011). Deterioro neuropsicológico en la enfermedad de Parkinson sin Demencia. *Psicothema*, 23(4), 732-737.

- Marras, C., Armstrong, M. J., Meaney, C. A., Fox, S., Rothberg, B., Reginold, W.,... Duff-Canning S. (2013). Measuring mild cognitive impairment in patients with Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 28(5) 626-33. doi: 10.1002/mds.25426
- Marshall, V. & Gorosset, D. (2003). Role of dopamine transporter imaging in routine clinical practice. *Movement Disorders*, 18(12), 1415-1423.
- Martínez-Martín, P., Schapira, A. H., Stocchi, F., Sethi, K., Odin, P., MacPhee, G. ...Chaudhuri, K.R. (2007). Prevalence of non motor symptoms in Parkinson's disease in an international setting: study using non motor symptoms questionnaire in 545 patients. *Movement Disorders*, 22(11), 1623-1629.
- McNab, F., & Klingberg, T. (2008). Prefrontal cortex and basal ganglia control access to working memory. *Nature Neuroscience*, 11, 103–107.
- Melzer, T. R., Watts, R., MacAskill, M. R., Pitcher, T. L., Livingston, L., Keenan, R. J.,... Anderson, T. J. (2012). Grey matter atrophy in cognitively impaired Parkinson's disease. *Journal of Neurology Neurosurgery, and Psychiatry*, 83(2),188–194. doi:10.1136/jnnp- 2011-300828
- Méndez, G. M., Rivera, M. M., Fernandez, B. & López-Muñiz, A. (2011). Estilo de vida y riesgo de padecer demencia. *Archivos de medicina*, 7(3). doi:10:3823/073.
- Micheli, F. (2006). *Enfermedad de Parkinson y trastornos relacionados* Buenos Aires; Argentina: Editorial Médica Panamericana.
- Modrego, P. J. & Fernández, J. (2004). Depression in Patients With Mild Cognitive Impairment Increases the Risk of Developing Dementia of Alzheimer Type A Prospective Cohort Study. *Archives of Neurology*, 61(8), 1290–1293. doi:10.1001/archneur.61.8.1290
- Monastero, R., Cicero, C. E., Baschi, R., Davì, R., Luca, A., Restivo, V., Zangara, C.,... Nicoletti, A. (2018). Mild cognitive impairment in Parkinson's disease: the Parkinson's disease cognitive study (PACOS). *Journal of Neurology*. doi: 10.1007/s00415-018-8800-4
- Morris, E., Lansek, R. & Kirkwood, B. (2009). A randomized controlled trial of movement strategies compares with exercise for people with Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 24(1), 64-71.
- Morris, M. (2008). Movement disorders in people with Parkinson disease: a model of physical therapy. *Physical Therapy*, 80(6), 578-597.
- Morris, M. E., Ianssek, R. & Galna, B. (2008). Gait festination and freezing in Parkinson's disease: Pathogenesis and rehabilitation. *Movement Disorders*, 23(2), s451-s460.

- Munuera, E. I., Fernández, E., Sitjas, M., Elias, M. & Chesa, D. (2003). Depresión y riesgo de demencia. *Revista de la Asociación Española de Neuropsiquiatría*, 87, 2429-2450.
- Navarro, E., Calero, M. D. & García, M.J. (2014). Diferencias entre hombres y mujeres mayores en el funcionamiento cognitivo y validez de vida. *European Journal of Investigation in Health Psychology and Education* 4(3), 267-277. doi: 10.1989/ejihpe.v4i3.74
- Nicholas, M., Obler, L. K., Albert, M. L. & Goodglass, H. (1985). Lexical retrieval in healthy aging. *Cortex*, 21, 595-606.
- Noh, S. W., Han, Y. H., Mun, C. W., Chung, E. J., Kima, E. G., Ji, K. H., ... Kim, S. J. (2014). Analysis among cognitive profiles and gray matter volume in newly diagnosed Parkinson's disease with mild cognitive impairment. *Journal of the Neurological Sciences*, 347, 201-213.
- Nugent, B.M., Tobet, S.A., Lara, H.E., Lucion, A.B. Wilson, M.E., Recabarren, S.E. & Paredes, A. H. (2012). Hormonal Programming Across the Lifespan. *Hormone and metabolic research*, 44(8) 577-86. doi: 10.1055/s-0032-1312593
- Nutt, J. G. & Wooten, G. F. (2005). Diagnosis and Initial Management of Parkinson's Disease. *The New England Journal of Medicine*, 353(10), 1021-1027.
- Obeso, J. A., Rodríguez-Oroz, M. C., Chana, P., Lera, G., Rodríguez, M. & Olanow, C. W. (2000). The evolution and origin of motor complications in Parkinson's disease. *Neurology*, 55, 13-20.
- Organización Mundial de la Salud (2015). Informe mundial sobre el envejecimiento y la salud. EUA: OMS.
- Otero, S., Del Rayo, A. & Alanis, Q. (1996). *Parkinson Incidencia y prevalencia. Parkinson Enfoque al futuro*. México: Fondo de cultura económica.
- Ou, R. , Wei, Q. , Hou, Y. , Yuan, X. , Song, W. , Cao, B. ,... Shang, H. (2018). Vascular risk factors and depression in Parkinson's disease. *European Journal of Neurology*, 25, 637-643. doi:10.1111/ene.13551
- Palavara, N., Naismith, A. I. & Lewis, S. J. G. (2013). Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease: A review of Current Concepts, Review Article. *Neurology Research International*, 1-8.
- Pálsson, S., Aevansson, O. & Skoog, I. (1999). Depression, cerebral atrophy, cognitive performance and incidence of dementia. Population study of 85-year-olds. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 174, 249-53.
- Pálsson, S., Aecarson, O., & Skoog, Y. (1999). Depression, cerebral atrophy, cognitive performance and incidence of dementia. *British Journal of Psychiatry*, 174, 249-253.

- Pan, P. L., Shi, H. C., Zhong, J. G., Xiao, P. R., Shen, Y., Wu, L. J., ... Li, H. L. (2013). Gray matter atrophy in Parkinson's disease with dementia: evidence from meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Neurological Sciences*, 34(5), 613–619. doi:10.1007/s10072-012-1250-3
- Pedersen, K., Larsen, J., Tysnes, O. & Alves, G. (2013). Prognosis of Mild cognitive impairment in Early Parkinson Disease: The Norwegian ParkWest Study. *JAMA Neurology*, 70(5), 580-586. doi:10.1001/jamaneurol.2013.2110
- Peña, J. R. C., García, A. C., Ferreras, E. D., Moreno, J. M. G. & Ignacio, A. S. (2012). 12 manifestaciones psíquicas y psiquiátricas. En F. E. Sevilla & A. M. Castellanos (Eds.), *Recomendaciones de la práctica clínica en la Enfermedad de Parkinson* (pp. 99-100). España: Editorial Glosa.
- Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of intern medicine*, 256(3), 183–194.
- Petersen, R. C., Doody, R., Kurz, A., Mohs, R. C., Morris, J. C., Rabins, P. V.,... Winblad, B. (2001). Current concepts in mild cognitive impairment. *Archives of neurology*, 58(12), 1985–1992.
- Phan, K. L., Wager, T., Taylor, S. F. & Liberzon, I. (2002). Functional neuroanatomy of emotion: a meta-analysis of emotion activation studies in PET and fMRI. *Neuroimage*, 16(2), 331–348. doi:10.1006/nimg.2002.1087
- Pistacchi, M., Gioulis, M., Contin, F., Sanson, F. & Marsala, S. Z. (2015). Cognitive profiles in Mild Cognitive Impairment (MCI) patients associated with Parkinson's disease and cognitive disorders. *Journal of Indian Academy of Neurology*, 18(2), 200-205.
- Polimeropoulos, M. H., Lavedan, C., Leroy, E., Ide, S. E., Dehejia, A., Dutra, A., ...Nussbaum, R. L. (1997). Mutation of the alpha synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science*, 276(5321), 2045-2047.
- Poon, L. W. (1985). Differences in human memory with aging: Nature, causes, and clinical implications. En J. E. Birren y K. W. Schaie (Eds.), *The handbooks of aging. Handbook of the psychology of aging* (pp. 427-462). Nueva York, EUA: Van Nostrand Reinhold Co.
- Prince, M., Bryce, R., Albanese, E., Wimo, A., Ribeiro, W. & Ferri, C. P. (2013). The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis, *Alzheimer's & Dementia*, 9(1), 63-75.
- Ravina, B., Putt, M., Siderowf, A., Farrar, J., Gillespie, M., Crawley, A., ...Simuni, T. (2005). Donepezil for dementia in Parkinson's disease: a randomized, double blind, placebo controlled, crossover study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 76(7), 934-939. doi: 10.1136/jnnp.2004.050682

- Reid, W.G., Hely, M. A., Morris, J. G., Loy, C. & Halliday, G. M. (2011). Dementia in Parkinson's disease: a 20 year neuropsychological study (Sydney Multicentre Study). *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 82(9), 1033-1037. doi: 10.1136/jnnp.2010.232678
- Riley, D., Lang, A. E., Blair, R. D., Birnbaum, A. & Reid, B. (1989). Frozen shoulder and other shoulder disturbances in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 52(1), 63-66.
- Rodríguez-Violante, M., Lees, A. J., Cervantes-Arriaga, A., Corona, T. & Silveira-Moriyama, L. (2010). Use of smell test identification in Parkinson's disease in Mexico: A matched case control study. *Movement Disorders*, 5(4), 275-283.
- Rodríguez, R. R. (2002). *Fundamentos de neurología y neurocirugía*. Argentina: Editorial Magna Publicaciones
- Romero, J. O. (2012). Criterios diagnósticos. En F. E. Sevilla y A. M. Castellanos (Eds.), *Recomendaciones de la práctica clínica en la Enfermedad de Parkinson* (pp. 22). España: Editorial Glosa.
- Ropper, A. H. & Samuels, M. A. (2009). *Adams y Victor. Principios de Neurología* (9ª ed). México: Mc Graw Hill
- Saint-Cyr, J. A. (2003). Frontal-striatal circuit functions: Context, sequence, and consequence. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 9, 103-127.
- Savica, R., Grossardt, B. R., Bower, J. H., Ahlskog, J. E. & Rocca, W. A. (2013). Risk factors for Parkinson's disease may differ in men and women: an exploratory study. *Hormones and Behavior*, 63(2), 308-14.
- Secretaría de Salud (2010). *Diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad de Parkinson Inicial y avanzada en el tercer nivel de atención*. México: CENETEC.
- Seedat, S., Kesler, S., Niehaus, D. J. & Stein, D. J. (2000). Pathological gambling behaviour: emergence secondary to treatment of Parkinson's disease with dopaminergic agents. *Depression and Anxiety*, 11(4), 185-186.
- Seger, C. A. (2006). The basal ganglia in human learning. *The Neuroscientist*, 12, 285-290.
- Seger, C. A. (2008). How do the basal ganglia contribute to categorization? Their roles in generalization, response selection, and learning via feedback. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 32, 265-278.
- Seger, C. A., & Cincotta, C. M. (2005). The roles of the caudate nucleus in human classification learning. *Journal of Neuroscience*, 25, 2941-2951.

- Setó-Salvia, N., Clarimón, J., Pagonabarraga, J., Pascual-Sedano, B., Campolongo, A., Combarros, O., ... Kulisevsky, J. (2011). Dementia risk in parkinson disease: disentangling the role of MAPH aplotypes. *Archives of neurology*, 68(3), 359–364.
- Sevilla, F. E. & Castellanos, A. M. (2012). *Recomendaciones de la práctica clínica en la Enfermedad de Parkinson*. España: Editorial Glosa.
- Sinforiani, E., Banchieri, L., Zucchella, C., Pacchetti, C. & Sandrini, G. (2004). Cognitive rehabilitation in Parkinson's disease. *Archives of gerontology and geriatrics, Supplement*, 9, 387-391.
- Smith, C. A., Henderson, V. W., McCleary, C. A., Murdock, G. A. & Buckwalter, J. G. (2000). Anosognosia and Alzheimer's disease: the role of depressive symptoms in mediating impaired insight. *Journal of Clinical Experimental Neuropsychology*, 22(4), 437-444.
- Sollinger, A. B., Goldstein, P. C., Lah, J. J., Levey, A. I. & Factor, S. A. (2010). Mild cognitive impairment in Parkinson's disease: subtypes and motor characteristics. *Parkinsonism & related disorders*, 16(3), 177-180. doi: 10.1016/j.parkreldis.2009.11.002
- Starkstein, S. E., Chemerinski, E., Sabe, L., Kuzis, G., Petracca, G., Tesón, A. & Leiguarda, R. (1997). Prospective longitudinal study of depression and anosognosia in Alzheimer's disease. *British Journal of Psychiatry*, 171, 47-52.
- Stuss, D. T. & Benson, D. F. (1986). *The frontal lobes*. Nueva York: Raven Press
- Tombough, H. Kosak, L. & Rees, A. (1999). Normative data stratified by age and education for two measures of verbal fluency-An overview of the neuropsychological component of the Canadian study of health and aging. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 14, 167-177.
- Toribio-Díaz, M. E. & Carod-Artal, F. J. (2015). Subtipos de deterioro cognitivo leve en la enfermedad de Parkinson y factores predictores de conversión a demencia. *Revista de Neurología*, 61, 14-24.
- Torres, V. G. & Pérez, J. M. V. (2012). Enfermedad de Parkinson Inicial. En F. E. Sevilla A. M. Castellanos (Eds.), *Recomendaciones de la práctica clínica en la Enfermedad de Parkinson* (pp. 61). España: Editorial Glosa.
- Tsvetkova, L. S. (1985). *Rehabilitación neuropsicológica de pacientes*. Moscú, Rusia: Universidad Estatal de Moscú.
- Utter, A. A. & Basso, M. A. (2008). The basal ganglia: an overview of circuits and function. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 32(3), 333-342.

- Vasconcellos, R. L. F. & Pereira, S. J. (2015). Parkinson's disease dementia: Diagnostic criteria and risk factor review. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 37(9), 988-993. doi: 10.1080/13803395.2015.1073227
- Vigotsky, L. S. (1991). *Psicología pedagógica*. Moscú, Rusia: Pedagógica.
- Vila, M. & Przedborski, S. (2004). Genetic clues to the pathogenesis of Parkinson's disease. *Nature Medicine*, 10, 58-62.
- Wang, Y., Tanga, B., Yana, X., Chen, Z., Xu, Q., Liu, Z., ... Guo, J. (2015). A neurophysiological profile in Parkinson's disease with mild cognitive impairment and dementia in China. *Journal of Clinical Neuroscience*, 22(6) 981-985.
- Ward, C. D. (2000). What contributes to quality of life in patients with Parkinson's disease?. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 69(3), 289-290. doi: 10.1136/jnnp.69.3.289a
- Weintraub, D., Troster, A. I., Marras, C. & Stebbins, G. (2018). Initial Cognitive Changes in Parkinson's Disease, *Movement Disorders*, 33, 511-519. doi:10.1002/mds.27330
- Williams-Gray, C. H., Evans, J. R. & Goris, A. (2009). The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the Campaign cohort. *Brain*, 132(11), 2958–2969.
- Williams-Gray, C. H., Foltynie, T., Trayne, C. E. G., Robbins, T. W. & Barker, R. A. (2007). Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort. *Brain*, 130(7), 1787–1798.
- Wilson, B. (2005). *Neuropsychological rehabilitation. Theory and practice*. Londres, Inglaterra: Swets & Zeitlingel.
- World Health Organization (2006). *Neurological Disorders public health challenges*. Geneva: World Health Organization.
- Xu, Y., Yang, H., Hu, H. & Shang, H. (2016). Voxel-based meta-analysis of gray matter volume reductions associated with cognitive impairment in Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, 263, 1178–1187. doi:10.1007/s00415-016-8122-3
- Falcó, S. Z. (1999). Demencia y depresión. En: A. C. Moreno (Ed.), *Depresión en los trastornos neurológicos*. Madrid, España: Edicomplet, S.A.
- Zaidat, O. O. & Lerner, A. J. (2003). *El pequeño libro negro de neurología*. España: Elsevier.