



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRIA Y DOCTORADO EN PSICOLOGIA
RESIDENCIA EN NEUROPSICOLOGÍA CLÍNICA

CARACTERIZACIÓN COGNITIVA DE PACIENTES CON ENFERMEDAD DE PARKINSON, POR MEDIO DE LA ESCALA PARKINSON'S DISEASE COGNITIVE RATING SCALE (PD-CRS).

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
MAESTRA EN PSICOLOGÍA

PRESENTA:
HAYDEE DURÁN MEZA

TUTOR PRINCIPAL
DR. JULIO CÉSAR FLORES LÁZARO
Programa de Maestría y Doctorado en Psicología

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTORIAL
DRA. MAURA JAZMÍN RAMÍREZ FLORES
Programa de Maestría y Doctorado en Psicología

DRA. MARÍA ESTHER GÓMEZ PÉREZ
Programa de Maestría y Doctorado en Psicología

DRA. ALICIA ELVIRA VÉLEZ GARCÍA
Programa de Maestría y Doctorado en Psicología

DRA. SOFÍA SÁNCHEZ ROMÁN
Programa de Maestría y Doctorado en Psicología

CIUDAD DE MÉXICO, AGOSTO 2019.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

	INDICE	
RESUMEN		4
	CAPÍTULO I	
1. ENFERMEDAD DE PARKINSON.		5
Enfermedad de Parkinson y su sintomatología		5
Datos epidemiológicos de la Enfermedad de Parkinson		6
Síntomas NO motores		7
Deterioro Cognitivo en la Enfermedad de Parkinson		8
2. MODELOS NEUROBIOLÓGICOS DEL DETERIORO COGNITIVO EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON.		11
a. Hipótesis dopaminérgica		12
b. Hipótesis colinérgica y noradrenérgica.		16
3. CARACTERIZACIÓN COGNITIVA DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON		22
a. Deterioro Cognitivo en la Enfermedad de Parkinson: procesos afectados		22
1. Funciones Ejecutivas		22
2. Atención y memoria de trabajo		23
3. Lenguaje		26
4. Memoria		28
5. Habilidades visuoespaciales		30
b. Tipos de involución cognitiva		30
c. Reserva cognitiva		32
d. Escolaridad		33
e. Depresión y su impacto en le Enfermedad de Parkinson		35
4. EVALUACIÓN COGNITIVA EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON		39
a. Evaluación Cognitiva con la Escala Parkinson’s Disease Cognitive Rating Scale (PD-CRS).		39

CAPÍTULO II. MÉTODO

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.	44
JUSTIFICACIÓN	44
HIPÓTESIS	44
Hipótesis General	44
Hipótesis Específicas	45
OBJETIVOS	45
Objetivo General	45
Objetivos Específicos	45
METODOLOGÍA	45
a. Tipo y diseño de estudio	45

b. Población y muestra	45
Población	45
Criterios de selección de la muestra	46
❖ Criterios de inclusión	46
❖ Criterios de exclusión	46
❖ Criterios de eliminación	47
Muestra	47
c. Procedimiento	47
d. Variables	48
e. Análisis estadístico	48
CAPÍTULO III. RESULTADOS.	
ESTADISTICA DESCRIPTIVA	49
COVARIABLES	49
RESULTADOS DEL ANÁLISIS DE LA ESCA PD-CRS	51
ANALISIS CUALITATIVO DE LOS ERRORES DEL GRUPO DE PACIENTES CON EP	55
MEMORIA VERBAL	55
DENOMINACIÓN	55
ATENCIÓN SOSTENIDA	56
MEMORIA DE TRABAJO	56
DIBUJO Y COPIA DEL RELOJ	56
FLUIDEZ VERBAL	58
CAPÍTULO IV. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.	
DISCUSIÓN	
MEMORIA: Memoria de Fijación y Memoria verbal Diferida	60
DENOMINACIÓN	61
ATENCIÓN SOSTENIDA	62
MEMORIA DE TRABAJO	63
HABILIDADES VISUOESPACIALES: DIBUJO Y COPIA DEL RELOJ	64
LENGUAJE: FLUIDEZ ALTERNANTE Y DE ACCIÓN	64
PUNTAJE TOTAL	66
CONCLUSIONES	68
REFERENCIAS	71

RESUMEN.

Las alteraciones cognitivas en la Enfermedad de Parkinson pueden estar presentes en cualquier etapa de la enfermedad, incluso antes de la aparición de los síntomas motores. En México no existen instrumentos específicamente diseñados ni confiables para la caracterización cognitiva de estos pacientes. El objetivo de este estudio consistió en caracterizar cognitivamente a pacientes con EP en etapas iniciales de evolución de la enfermedad, con una escala específica para esta población: Parkinson's Disease Cognitive Rating Scale ó *PD-CRS*, por sus siglas en inglés y comparar los puntajes obtenidos en la escala contra un grupo de personas equiparadas en edad y escolaridad, pero sin EP. Para ello se aplicó *PD-CRS* a un grupo de 23 pacientes con EP en etapas iniciales conforme la escala Hoehn & Yarh etapas 1 y 2, y a un grupo control de 22 personas sin EP como grupo de comparación. En ambos grupos el rango de edad fue de 60-75 años, con escolaridad de 5-12 años académicos concluidos. Se aplicó la escala de depresión Yesavage para controlar la variable estado de ánimo y el Mini-Examen Cognoscitivo Minimental como parámetro global de funcionalidad cognitiva. Para todas las variables se realizaron análisis descriptivos, de tendencia central y de dispersión. Se realizó análisis multivariado con ajuste por edad, escolaridad, y depresión con un nivel de significancia de 0.05, así mismo se analizaron los tipos de errores y se compararon las medianas de ambos grupos o se obtuvieron porcentajes de las personas que cometieron errores, los resultados de los análisis mostraron que existen diferencias significativas entre el grupo sin EP y con EP en los puntajes totales de la escala *PD-CRS*; los pacientes con EP obtuvieron puntajes significativamente inferiores en las pruebas de denominación por confrontación; que depende de una recuperación ejecutiva eficiente con dependencia del almacenamiento del lóbulo temporal, dibujo del reloj; prueba relacionada con la capacidad de organización espacial vinculada a áreas parietales y frontales, y fluidez verbal de acción; prueba que principalmente depende de los circuitos fronto-subcorticales. Por lo que se concluye que la escala *PD-CRS* permite comparar y diferenciar el desempeño cognitivo relacionado a la EP, en comparación con un grupo de personas sin EP.

Palabras clave: Evaluación Cognitiva, Caracterización Cognitiva, Enfermedad de Parkinson.

1. ENFERMEDAD DE PARKINSON.

Enfermedad de Parkinson y su sintomatología

La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno neurodegenerativo progresivo descrito por primera vez en 1817 por James Parkinson en su “Ensayo sobre la Parálisis Temblorosa” y del cual toma su nombre. En este ensayo los síntomas descritos se agruparon en alteraciones motoras y no motoras. El enfoque de atención que prevaleció hasta los años 60 fue principalmente para resolver los síntomas motores y no se dio tanta importancia a los no motores. Las alteraciones no motoras actualmente se abordan junto con las motoras. Las principales alteraciones no motoras incluyen trastornos del sueño, disautonomías, alteraciones cognitivas y neuropsiquiátricas (Todorova, Jenner, & Ray Chaudhuri, 2014). En el aspecto neuroanatómico, la EP se considera como un síndrome clínico causado por lesiones en los ganglios basales, debidas a la inclusión intracitoplasmática de cuerpos y neuritas de Lewy predominantemente en la Substancia Nigra pars compacta, lugar de síntesis de dopamina (DA) y estructura intermedia de comunicación con la corteza cerebral, principalmente la corteza frontal (Koziol & Budding, 2009).

Las manifestaciones motoras de la EP se describen con el acrónimo **TRAP**: Temblor de reposo, Rigidez, Acinesia (o bradicinesia) e inestabilidad Postural (Jankovic, 2008), que son las manifestaciones clínicas que aparecen cuando el daño progresivo del sistema de dopamina (DA) alcanza un nivel crítico, y ya existe aproximadamente una reducción del 70% de las terminales de DA del estriado y una disminución del 50% de las neuronas de DA en la Substancia nigra (Tseng, 2009). El retraso en la aparición de déficits motores asociados al déficit de la DA se atribuye a mecanismos compensadores de neuroadaptación que normalmente tienen lugar a niveles presinápticos y postsinápticos después de la lesión que afecta la síntesis de DA (Tseng, 2009). Las alteraciones motoras afectan el movimiento voluntario e involuntario e incluyen la presencia de dificultades para iniciar los movimientos, la perseverancia en términos de dificultad para alternar de un movimiento a otro y dificultades para detenerlo. Estos trastornos se asocian a los ganglios basales y se relacionan con las fallas que presentan los pacientes para saber cuándo comenzar un movimiento,

cuándo inhibirlo, cuándo mantenerlo y cuándo detenerlo (Koziol & Budding, 2009). A partir de los síntomas motores surge el diagnóstico clínico de la enfermedad y el manejo médico. Los primeros síntomas de la EP aparecen entre los 40 y 70 años, con una edad pico alrededor de la séptima década (Tseng, 2009). La escala de Hoehn y Yahr es un sistema comúnmente utilizado para describir cómo progresan los síntomas motores de la enfermedad de parkinson, incluye cinco estadios que permiten clasificar el grado de severidad motora (Hoehn & Yahr, 1967b), e incluye cinco etapas principalmente:

- 1 Síntomas unilaterales
Afectación unilateral y axial.
- 2 Participación bilateral sin deterioro del equilibrio.
Afectación bilateral leve con recuperación en la prueba de retropulsión (extracción).
- 3 Afectación bilateral leve a moderada, cierta inestabilidad postural pero físicamente independiente.
- 4 Discapacidad severa, todavía puede caminar y permanecer sin asistencia.
- 5 En silla de ruedas o postrado en cama a menos que sea ayudado.

Datos epidemiológicos de la Enfermedad de Parkinson.

La enfermedad de Parkinson es una patología que a nivel mundial se reporta con una prevalencia de aproximadamente 160 casos por 100.000 habitantes (Merello, 2016). Hasta este momento en México no se cuenta con estudios epidemiológicos acerca de la prevalencia e incidencia de la EP. Tampoco existen estudios de carácter multicéntrico y con tamaño muestral suficientes para elaborar un perfil demográfico y clínico de los sujetos con EP en el país. El Registro Mexicano de Enfermedad de Parkinson (ReMePark) es un estudio anidado en una cohorte multicéntrica que reporta el análisis de los determinantes motores, no motores y genéticos de la EP, así mismo realiza comparaciones con otros registros internacionales incluyendo años de educación formal, retraso en tiempo de diagnóstico y

utilización de agonistas dopaminérgicos (Cervantes-Arriaga et al., 2013), sin embargo, no aporta datos sobre los aspectos cognitivos de la enfermedad.

A nivel mundial se reporta una prevalencia de demencia en la EP alrededor del 30%, teniendo en cuenta que la incidencia es 4-6 veces mayor en comparación con personas sin EP. La prevalencia acumulada varía entre 50 y 80% después de 8-10 años de seguimiento. Las tasas de incidencia de demencia en EP (DEP) se han estimado entre 95.3 y 112.5 en 1000 pacientes por año, es decir, alrededor del 10% de los pacientes con EP pueden mostrar signos clínicos de demencia por año de progresión de la enfermedad (Tseng, 2009).

El ReMePark, publicó datos de 1083 pacientes con EP, donde se incluyeron datos epidemiológicos de 607 varones y 476 mujeres con la enfermedad, la edad media de los pacientes fue de $64,7 \pm 12,9$ años, la cantidad de años formales de escolaridad fue de 8.9 ± 4.9 años (Cervantes-Arriaga et al., 2013). En relación a la escolaridad en México se calcula que la población asciende a 112,336,538 habitantes según datos del INEGI (Censo Nacional de Población y Vivienda 2010), de esta cantidad 17,512,804 tienen entre 50 a 75 años de edad, de los cuales 10,818,859 cuentan con un nivel de escolaridad de educación básica (lo que representa el 61.8% de la población de este rango de edad), 1,421,942 tienen estudios de educación media superior (lo que representa el 8.12% de esta población) y 2,165,965 cuenta con estudios de educación superior (el equivalente al 12.37% de este rango de edad), sobre el resto de las personas reportadas en estos rangos de edad se refiere que no cuentan con algún grado de escolaridad o que no se especifica su grado de estudios. A nivel mundial se reporta que aproximadamente no más del 60% de la población de adultos mayores cuentan con escolaridad básica (UNESCO, 2006).

Síntomas NO motores.

Los síntomas NO Motores de la EP, incluyen: alteraciones de sueño, principalmente insomnio y el trastorno conductual del sueño, disfunción olfatoria, denervación simpática cardíaca, estreñimiento, depresión, ansiedad, deterioro cognitivo y demencia. De manera reciente, estos síntomas se han estudiado y se ha determinado que aparecen en años o décadas antes de la sintomatología motora de la EP, y se consideran biomarcadores clínicos de la fase

premotora (Langston, 2006). En función de los síntomas No motores se puede definir la calidad de vida relacionada con la salud del paciente y el pronóstico de evolución (Todorova et al., 2014). Estos síntomas no son atribuibles únicamente a las deficiencias del sistema dopaminérgico, son el resultado de la afectación a diferentes sistemas por lo que la EP engloba un complejo con una gran diversidad de manifestaciones clínicas que incluyen: sueño, depresión, psicosis, demencia, estreñimiento, alteraciones motoras, anosmia y disfunción autonómica, por lo que se requiere manejo multidisciplinario para integrar la atención de estos pacientes (Langston, 2006).

Deterioro Cognitivo en la Enfermedad de Parkinson.

El deterioro cognitivo en la EP (DC-EP) se caracteriza por una disminución significativa de las capacidades cognitivas causada principalmente por el progreso de la enfermedad. Generalmente el paciente o cuidador primario puede reportar queja de falla cognitiva o el médico la detecta en la exploración clínica. Esto permite una mayor posibilidad para detectar alteraciones. Cuando el deterioro es leve, los déficits cognitivos deben estar presentes en las pruebas, y no deberían interferir significativamente con la independencia funcional del paciente (Litvan et al., 2012). Las escalas de evaluación cognitiva específicas para el análisis del probable curso del deterioro en la EP desde etapas tempranas permiten identificar el tipo de déficits observados, la gravedad de la disfunción cognitiva y la progresión a demencia que puede variar entre los diferentes subgrupos de EP, (Pagonabarraga & Kulisevsky, 2012).

El DC-EP se ha determinado como punto de interés básico por la importancia de atender el declive y la aparición de demencia; existe un perfil heterogéneo en relación a las áreas afectadas y las dificultades cognitivas que enfrentan estos pacientes y que impactan negativamente en su vida diaria, sobre todo en su nivel de planeación de actividades e independencia cotidiana. La heterogeneidad y gravedad se relacionan con la magnitud de afectación de la inclusión de α -sinucleína, presencia de β -amiloide y proteína tau a diferentes niveles en el cerebro, cuya manifestación es diferente en cada paciente. Esto ocasiona la existencia de perfiles cognitivos que varían en relación a las áreas afectadas (Pagonabarraga & Kulisevsky, 2012).

Dada la diversidad de procesos cognitivos que se han reportado como afectados en la EP, a partir del año 2012, organismos internacionales como International Parkinson and Movements Disorders Society, IMDS por sus siglas en inglés, han tratado de establecer guías para caracterizar de manera objetiva un síndrome clínico y métodos de diagnóstico para el deterioro cognitivo de la EP (Litvan et al., 2012). Aunque pocos estudios han evaluado la relación entre los subtipos específicos de DC-EP y el desarrollo de demencia, hay evidencia preliminar de que el subtipo de deterioro leve no amnésico de un solo dominio, déficits ejecutivos, alteración de la fluidez verbal, déficits visuoespaciales, y la disfunción de la memoria y del lenguaje predicen riesgo de DEP (Litvan et al., 2012).

Dentro de las variables clínicas y demográficas que actúan como factores de riesgo en el declive cognitivo en la EP, de manera consistente se ha reportado la edad (>60 años), bajo nivel de escolaridad, mayor severidad de los síntomas motores desde etapas tempranas, la presencia de alucinaciones visuales, depresión, trastorno conductual del sueño y excesiva somnolencia diurna (Pagonabarraga & Kulisevsky, 2012). Existe evidencia empírica de que la escolaridad podría ejercer un efecto protector sobre el declive cognitivo en la EP y que a menor grado de escolaridad existe mayor riesgo de desarrollar demencia, esta hipótesis propone una explicación funcional la cual sugiere que los mayores puntajes en pruebas cognitivas pueden atribuirse tanto a factores natos como a un estilo de vida con estimulación mental, esto daría como resultado un uso más eficiente de las redes neuronales existentes (Barulli & Stern, 2013), ya que de inicio al comparar a personas alfabetizadas y las que no adquirieron lectoescritura, se aprecia una organización funcional en el cerebro distinta donde los adultos iletrados tienden a usar redes de procesamiento que incluyen regiones del hemisferio derecho cuando realizan tareas relacionadas al lenguaje, también se ha reportado que existe menor cantidad de materia blanca en el cuerpo calloso de personas iletradas, lo cual sugiere que saber leer y escribir facilita la interconectividad de los hemisferios (Reis, Petersson, Castro-Caldas, & Ingvar, 2001; Baca Lobera, 2009).

En la EP, la afectación de la sustancia nigra, que presentan los pacientes con EP, previo a la manifestación motora, comúnmente se manifiesta con alteración en la memoria de trabajo,

dificultades para cambiar de actividades (shifting) y lentitud cognitiva (Koziol & Budding, 2009).

Teniendo en cuenta la alta prevalencia de deterioro cognitivo en la EP y el creciente interés en los efectos de las terapias médicas y quirúrgicas sobre la disfunción cognitiva y los síntomas motores, existe la necesidad de una prueba cognitiva que pueda ser administrada consistentemente en ensayos clínicos y en el ámbito clínico de los pacientes con EP. Actualmente, los investigadores individuales tienen sus propias preferencias para diferentes pruebas cognitivas, lo que dificulta la comparación y la validez cruzada entre los estudios (Chou et al., 2010). En Estados Unidos de América se realizó un análisis de las principales pruebas que recomienda la IMDS, donde reportan que todas las pruebas tienen sus limitaciones considerando como una preocupación primordial, si el instrumento sirve como medida de detección para identificar deterioro cognitivo leve. De inicio el Mini-Examen Cognoscitivo Minimal que se ha utilizado ampliamente en estudios de pacientes con EP, puede medir la progresión una vez que los pacientes desarrollan demencia y es sensible al cambio en los ensayos clínicos, sin embargo, sus deficiencias incluyen efecto de techo y además de que no incluye la evaluación de las funciones ejecutivas, por lo tanto, es poco probable que detecte DC-EP, el test SCOPA-Cog en conjunto con Minimal evalúan de manera limitada las áreas de lenguaje (Chou et al., 2010), las pruebas PANDA y SCOPA-cog que parecen ser adecuados para detectar disfunción cognitiva temprana en la EP, incluyen sólo algunas áreas y el panorama que ofrecen es limitado, Parkinson's Disease Cognitive Rating Scale (PDCRS) incluye todas las áreas a considerar en estudios donde la prioridad sea el análisis cognitivo, ya que su tiempo de aplicación es mayor que el requerido en las otras pruebas (Chou et al., 2010). El uso de esta escala se amplía cada vez más a nivel mundial, en Italia se validó con 387 parkinsonianos y se utilizó para probar la validez empírica del ítem 1.1 de la escala UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) que estaba libre de efecto de piso y de techo, en este estudio se reporta que existe una baja concordancia entre la clasificación de la muestra en pacientes con EP con deterioro cognitivo leve, demencia y cognición normal, según las puntuaciones del ítem 1.1 de UPDRS y la clasificación según los puntajes de corte de PD-CRS, indicaron una validez empírica deficiente del ítem 1.1 de MDS-

UPDRS como herramienta de detección cognitiva para deterioro cognitivo en la EP, por lo que ($J = 0.114$; ponderada $J = 0.17$; DS de $J = 0.038$; intervalo de confianza del 95% desde 0.040 a 0.1895), por lo que los autores concluyen que la versión italiana de PD-CRS es una herramienta fácil, consistente y válida para la evaluación de las deficiencias cognitivas corticales y subcorticales en la EP (Santangelo, Barone, Ferini-strambi, & Antonini, 2014). En Ecuador se estudiaron las propiedades de medición de la Escala PD-CRS, la muestra estuvo conformada por 223 pacientes diagnosticados con EP, de acuerdo con la Sociedad del Banco de Cerebros de Reino Unido para la EP, fueron evaluados con los criterios de la IMDS y con la escala PD-CRS (además de otros instrumentos). Se estudió la consistencia interna (se obtuvieron la homogeneidad de los ítems y los valores k de Guttman) además de la validez convergente, divergente y discriminativa. Los resultados mostraron una consistencia interna adecuada, con un valor de k de 0,821. Se observó un efecto de piso en 4 de los elementos (Atención sostenida, Memoria de trabajo, Memoria verbal inmediata y Fluidez verbal alterna), y 1 elemento mostró un efecto de techo (Copia de reloj). La escala discriminó adecuadamente a los pacientes con y sin demencia (Kruskal-Wallis; $P \leq 0,000$). El área bajo la curva fue de 0.899. Con una puntuación de corte de 62 (de una posible puntuación de 134), la escala alcanzó un 94% de sensibilidad y un 99% de especificidad. Por lo que para este país se concluye que PD-CRS tiene propiedades de medición adecuadas y es una herramienta válida para estudiar la presencia de demencia en pacientes con enfermedad de Parkinson (Serrano, Villena, & Granda, 2016).

2. MODELOS NEUROBIOLÓGICOS DEL DETERIORO COGNITIVO EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON.

Una dificultad importante para determinar los mecanismos patológicos que contribuyen al deterioro cognitivo y desarrollo de demencia en la EP es la patología subyacente ya que, a nivel celular es heterogénea; comprendiendo inclusiones de α -sinucleína, presencia de β -amiloide y proteína tau, placas seniles, enfermedad microvascular, etc. en diferentes niveles, por lo que la distribución anatómica varía entre los diferentes casos y no siempre

corresponde con los datos clínicos y cognitivos observados. Sin embargo, el estudio de las fallas cognitivas parte de la alteración ya ampliamente reportada en los circuitos funcionales regulados por dopamina, noradrenalina y acetilcolina y que involucran diferentes estructuras y con ello funciones cognitivas.

a. Hipótesis dopaminérgica.

La lesión primaria atribuida a la EP es la degeneración de las neuronas que contienen neuromelanina en el tronco cerebral, en particular las de la Substancia Nigra pars compacta (Merello, 2016) y del Área Tegmental Ventral del mesencéfalo (ATV) (Kulisevsky & Pascual, 2003). Aunque la causa se desconoce, se sabe que existen inclusiones intracitoplasmáticas globulares (Cuerpos de Lewy, CL) y alongadas (Neuritas Lewy, NL) (Kulisevsky & Pascual, 2003). Así mismo, existe pérdida de neuronas noradrenérgicas en el locus coeruleus, de neuronas serotoninérgicas en el núcleo dorsal de rafé, y de neuronas colinérgicas en el núcleo basal de Meynert (Kulisevsky & Pascual, 2003).

La Substancia Nigra pars compacta forma parte de los ganglios basales (GB), junto con el ATV, se conectan con la corteza cerebral (principalmente con la corteza frontal) a través de circuitos gangliotalamocorticales paralelos y segregados.

La degeneración de la Sustancia Nigra pars compacta y del ATV origina, respectivamente, una disminución de la dopamina estriatal (caudado y putamen) ver figura 1.1 (Valadez Rodríguez, 2006), y en menor medida con el núcleo accumbens el cual forma parte del circuito mesolímbico-mesocortical.

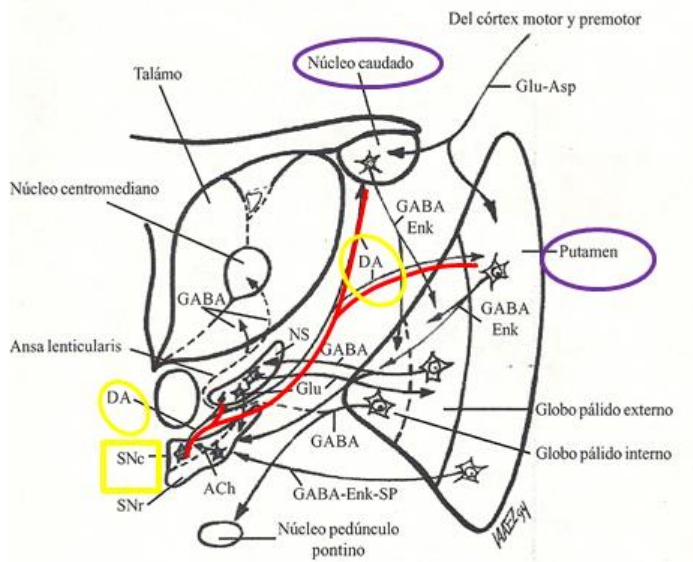


Figura 1.1. Conexiones de la Substancia Nigra pars compacta con los núcleos caudado y putamen, vías reguladas por dopamina (Imagen adaptada de Valadez, 2006).

Tanto el núcleo caudado como el putamen forman parte de circuitos funcionales directamente relacionados con la corteza frontal, en las primeras etapas de la enfermedad, la pérdida de dopamina es menor en el caudado que en el putamen y en el núcleo accumbens la deficiencia es variable en cada paciente (Dirnberger & Jahanshahi, 2013).

El putamen y caudado, siendo el principal input de los GB, reciben axones de la corteza visual primaria, auditiva y olfatoria. Con base en esto, se ha establecido la existencia de sistemas de comunicación de estas estructuras con la corteza a través de niveles bien establecidos (Grahn, Parkinson, & Owen, 2009). La conceptualización original de estos circuitos corticales-subcorticales consistió en cinco circuitos paralelos y segregados entre la corteza frontal y los ganglios basales, estos circuitos fueron esquetomotor, oculomotor, prefrontal dorsolateral, orbitofrontal y anterior cingulado. Sin embargo, ahora es evidente que los ganglios basales reciben aferencias de casi todas las regiones corticales mientras envían eferencias a los diversos núcleos talámicos que se proyectan a esas mismas áreas corticales (Koziol & Budding, 2009). Relacionados con la sintomatología inicial de la EP se mencionan principalmente cuatro circuitos fronto-estriatales involucrados en aspectos motores, cognitivos, y afectivos (Poletti, Emre, & Bonuccelli, 2011). Tres de estos circuitos se relacionan directamente con las características cognitivas de la EP (ver figura 1.2.), y se mencionan a continuación:

1. Circuito dorsolateral: que involucra la corteza prefrontal dorsolateral (CPFDL) con el núcleo caudado dorsolateral, el globo pálido dorsomedial y el tálamo.
2. Circuito orbital: que va de la corteza orbitofrontal (COF) al núcleo caudado ventromedial, el globo pálido dorsomedial, y el tálamo.
3. Circuito cingulado anterior: incluye la corteza del cíngulo anterior (CCA), el núcleo caudado ventromedial y el putamen ventral, núcleo accumbens, tubérculo olfatorio, globo pálido rostromedial y el tálamo.

Dentro de cada circuito el estriado conecta con la corteza prefrontal (CPF) en dos ciclos uno directo excitatorio y uno indirecto inhibitorio (Poletti et al., 2011).

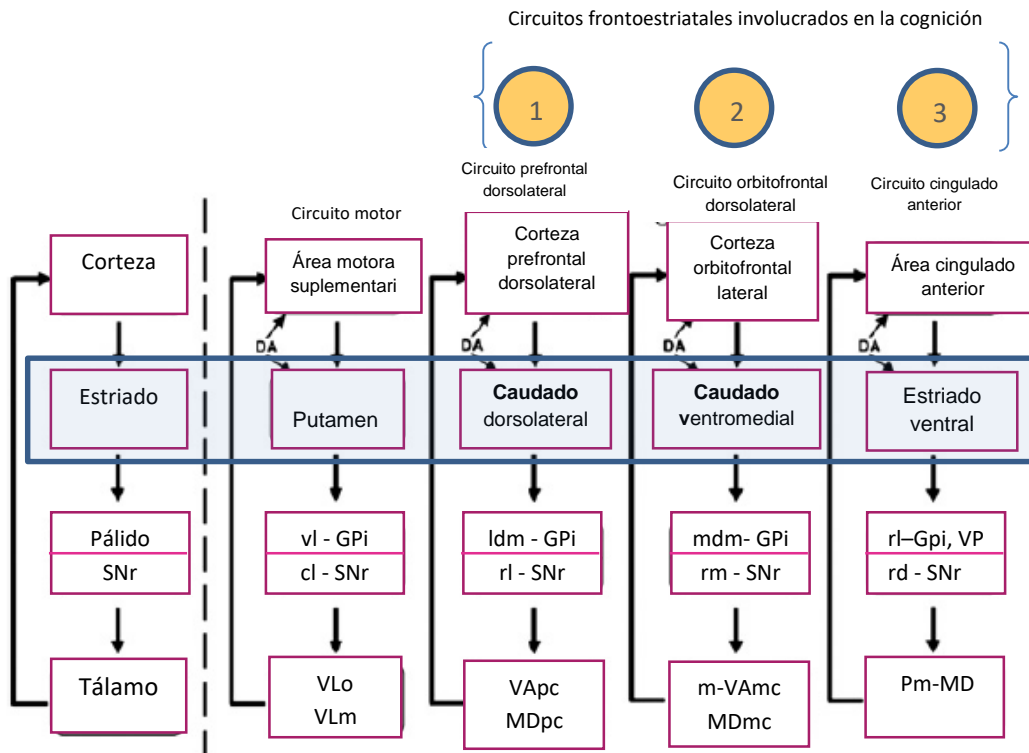


Figura 1.2. Organización Paralela de los circuitos que conectan la Corteza Frontal (CF) con el estriado, y que se ven afectados funcionalmente por la depleción de Dopamina (DA) presente en la EP, las estructuras involucradas explican el perfil cognitivo característico de esta enfermedad. Abreviaturas: SNr=Substancia Nigra pars reticulada; cl-SNr=Substancia Nigra pars reticulada caudolateral; vl-GPi= Globo pálido interno ventrolateral; ldm-GPi= Globo pálido interno laterodorsomedial; rl-SNr= Substancia Nigra pars reticulada rostralateral; rm-SNr= Substancia Nigra pars reticulada rostro medial; rd-SNr=Substancia Nigra pars reticulada rostradorsal; VLo=ventro lateral; VLm= ventromedial; VApc= ventral anterior parvocelular; MDpc=nucleo dorsomediano parvocelular; m-VAmc=Ventral anterior magnocelular; MDmc= nucleo dorsomedial magnocelular. Imagen traducida de Poletti, Emre & Bonuccelli, 2011.

A partir de esto se atribuye que, en las alteraciones cognitivas presentes en la EP, la dopamina juega un papel importante ya que existe evidencia de que la actividad dopaminérgica mesolímbica y mesocortical está asociada con el funcionamiento cognitivo y se considera que los pacientes con EP en etapas iniciales ya presentan déficits cognitivos (Aarsland et al., 2017) relacionados con alteración en la actividad de la corteza prefrontal regulada por dopamina (Jankovic, 2008); en estudios de resonancia funcional en pacientes con EP se ha encontrado disminución de actividad en la corteza prefrontal en comparación con personas sin EP

(Alberico, Cassel, & Narayanan, 2015). Es sabido que desde etapas iniciales de la EP el circuito dorsolateral (que va de la corteza prefrontal dorsolateral al caudado) es uno de los que está mayormente afectado por el déficit de dopamina. Esto desemboca cognitivamente en un síndrome disejecutivo que incluye fallas en el control atencional, déficit en la memoria de trabajo, fallas en tareas de atención alternante y dificultades en la planeación. El circuito orbital relacionado con el control conductual basado en la recompensa y la gestión del riesgo al inicio de la EP está conservado, sin embargo, en etapas más avanzadas presenta afectación (Poletti et al., 2011).

El circuito dopaminérgico mesocortical se origina en el ATV del mesencéfalo y se proyecta difusamente a las áreas neocorticales, áreas límbicas, la corteza prefrontal, del cíngulo e insular (Floresco & Magyar, 2006). La liberación de dopamina desde esta red modula los receptores D2 prefrontales y, por lo tanto, facilita la flexibilidad cognitiva, memoria de trabajo y toma de decisiones, características centrales del procesamiento ejecutivo (Gratwicke, Jahanshahi, & Foltynie, 2015). Algunos autores reportan en estudios post-mortem la degeneración de la red mesocortical en pacientes con EP, con una pérdida selectiva adicional de neuronas dopaminérgicas en el ATV lateral que se relaciona con el desarrollo de demencia (Gratwicke et al., 2015).

Así, la disfunción frontal observada en los pacientes con EP sin demencia puede ser el resultado de la disrupción de los circuitos complejos ya sea en el estriado, por la alteración de la vía dopaminérgica nigroestriatal o en la corteza frontal por la alteración del sistema dopaminérgico mesocortical. De manera general, se atribuye que los déficits dopaminérgicos en los circuitos fronto-estriatales causan déficit ejecutivo, que se mantiene estable a lo largo del proceso de la enfermedad (Pagonabarraga & Kulisevsky, 2012). La corteza prefrontal parece controlar el rendimiento y seleccionar estrategias apropiadas. El cuerpo estriado y más específicamente el núcleo caudado, pueden ser responsables de iniciar y mantener respuestas correctas. Estos mecanismos más simples son cruciales para todas las formas de comportamiento normal, no solo aquellas que involucran el aprendizaje y la memoria, porque liberan los recursos de atención requeridos para funciones cognitivas más

complicadas. Esta concepción modular de las partes del cuerpo estriado es consistente con los modelos jerárquicos de la función córtico-estriado a través de los cuales se puede identificar, planificar e implementar de manera efectiva el comportamiento adaptativo hacia objetivos importantes (Grahn et al., 2009).

La hipótesis dopaminérgica es atractiva porque tiene en cuenta la lesión más característica y grave de la EP, por lo tanto, la opinión predominante es que la disfunción ejecutiva en EP se debe a la depleción dopaminérgica en la transmisión disruptiva del estriado en la red fronto-estriado y mesocortical. Sin embargo, el tratamiento para reestablecer la dopamina faltante no reestablece la función cognitiva, por otro lado, es poco claro cómo se da esta afectación. Existen estudios que reportan hiperactivación insular y en redes fronto-parietales en tareas de cambio de set con resonancia magnética funcional en pacientes con EP a diferencia de los controles, aunque esta evidencia es indirecta, sugiere que la red mesocortical puede compensar parcialmente la disfunción fronto-estriado en la enfermedad temprana, hasta que también se dañe, se pierda la compensación y se desarrolle un síndrome disejecutivo completo. Tal propuesta es compatible con la hipótesis propuesta por otros autores de que la interacción deficiente entre las redes de dopamina fronto-estriatales y mesocorticales subyace al síndrome disejecutivo de la enfermedad de Parkinson (Monchi et al., 2004).

b. Hipótesis colinérgica y noradrenérgica.

Desde la perspectiva clínica, se ha señalado que ningún síntoma asociado a la EP puede ser explicado únicamente por la deficiencia de la dopamina en el estriado, o de la vía mesocortical ya que la EP involucra varios tipos de células nerviosas, múltiples neurotransmisores y varios componentes de sistemas funcionales a través de todo el sistema nervioso humano (Braak & Del Tredici, 2008). Además autores como Braak & Tredici, 2008, han reportado que existen síntomas cognitivos y neuropsiquiátricos que pueden ser consecuencia de la degeneración progresiva de otros sistemas neuronales ascendentes, como los sistemas colinérgico, noradrenérgico y serotoninérgico y que la levodopa no restaura la disfuncionalidad de los circuitos relacionados con la cognición (Gratwicke et al., 2015). Por lo tanto la contribución de estos sistemas no dopaminérgicos a la fisiopatología

del deterioro intelectual en la enfermedad de Parkinson no puede excluirse (Braak & Del Tredici, 2008).

Recientemente se plantea un deterioro cognitivo que involucra a las vías colinérgicas y comprende fallas en áreas límbicas y del lóbulo parietal y que se vincula a la aparición de demencia (Pagonabarraga & Kulisevsky, 2012). Desde 1992, se ha publicado que el déficit cognitivo en la EP también se asocia con una disfunción temporo-parietal (Mohr et al., 1992).

En modelos recientes se propone que la EP inicia con la aparición de inclusiones de cuerpos y neuritas de Lewy en el tallo cerebral y que progresan caudo-rostralmente en seis etapas, esto ha dado origen a la hipótesis de Braak (Braak, Üdo, Schultz, & Tredici, 2006). Esta hipótesis propone que las primeras lesiones casi siempre aparecerán en el núcleo dorsal motor del nervio vago en el tallo cerebral inferior, desde ahí, el proceso de la enfermedad sigue una trayectoria esencialmente hacia arriba a través de porciones basales del cerebro medio y anterior hasta que alcanza la corteza cerebral. En conjunto, las porciones de orden superior de los sistemas, olfativo, límbico, visceromotor y somatomotriz, muestran lesiones importantes. Ver Figura 1.3.

Estos hallazgos muestran que el proceso degenerativo inicia en núcleos predispuestos, por lo que, con el tiempo el progreso de la patología evoluciona hacia los sitios específicos con base en una secuencia predecible (Braak, Rüb, & Del Tredici, 2006) figura 1.3. La progresión de cuerpos de Lewy va acompañada en paralelo con el déficit cognitivo progresivo en la EP. Diversos estudios han mostrado una relación positiva entre número de cuerpos de Lewy y la aparición de demencia (Svenningsson, Westman, Ballard, & Aarsland, 2012).

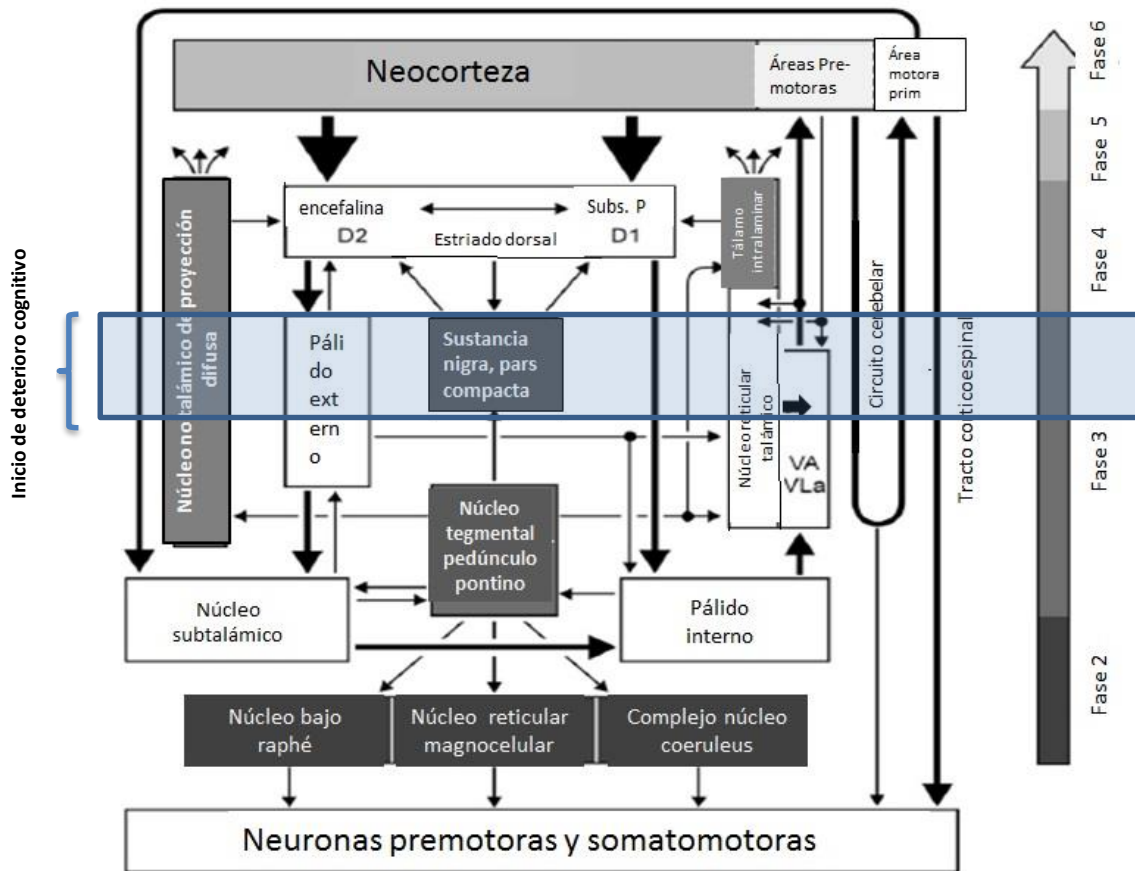


Fig. 1.3. Hipótesis de Braak, etapas de evolución de la EP, y los núcleos afectados (Imagen traducida de Braak & Del Tredici, 2008).

Se ha reportado que a partir de la etapa 3 de la hipótesis de Braak se presenta el déficit cognitivo característico de la EP (Tredici & Braak, 2013) (Figura 1.3.), en esta etapa las afectaciones incluyen a la Sustancia Nigra pars compacta, y una tercera parte de los pacientes con EP muestran una tendencia pronunciada al declive cognitivo con evaluaciones con el Mini-Examen Cognoscitivo Minimental (Hawkes, Del Tredici, & Braak, 2010). Además, se plantea que los síntomas clínicos y cognitivos empeoran con el paso del tiempo y esto se relaciona con la severidad de las lesiones patológicas encontradas en estudios post-mortem, (Braak, Rüb & Del Tredici, 2006).

A partir de esta hipótesis se plantea que el deterioro cognitivo en la EP, relacionado a áreas frontales se vincula a lesiones dopaminérgicas mientras que los déficits más posteriores podrían estar más relacionados con efectos estructurales patológicos resultado de cuerpos

y placas de Lewy en áreas temporo-parietales (Svenningsson et al., 2012) así mismo se incluye el factor temporalidad en la progresión de deterioro y se plantea que los pacientes con cambios patológicos por cuerpos de Lewy de manera extendida y depleción pronunciada colinérgica tienen un perfil cognitivo con déficits en memoria y visoconstruccionales, por lo que el declive cognitivo y el inicio de demencia son más rápidos en estos pacientes (Svenningsson et al., 2012).

Un hallazgo importante es que los pacientes con EP sin demencia ya muestran reducciones significativas de la actividad de la Acetilcolinesterasa (AChE), sobre todo en corteza temporal (Bohnen & Albin, 2011). Estudios de neuroimagen *in vivo* muestran pérdida de marcadores colinérgicos cerebrales en pacientes con EP con demencia, de igual o mayor magnitud que en el prototipo de Enfermedad de Alzheimer. Estudios post-mortem sugieren que la degeneración del sistema colinérgico del cerebro basal anterior aparece en etapas tempranas de la EP y empeora coincidentemente con la aparición de demencia (Bohnen & Albin, 2011).

Como se ha mencionado anteriormente la degeneración de las fibras de proyección colinérgica del cerebro basal anterior está altamente relacionada al desarrollo de demencia (Hawkes et al., 2010). La administración de fármacos anticolinérgicos, se ha relacionado con un síndrome transitorio de fallas en funciones ejecutivas en pacientes con EP, mientras que en controles normales no se encontraron estas alteraciones (Pagonabarraga & Kulisevsky, 2012). La sensibilidad a las drogas anticolinérgicas, podría indicar la sensibilidad y la presencia de denervación colinérgica. Esta denervación es un hecho en la EP y empeora con la aparición de demencia, por esta razón se ha relacionado la administración de anti-colinérgicos con la afectación cognitiva y que favorece el desarrollo de demencia.

El Núcleo Basal de Meynert (NBM) es uno de los núcleos implicados en el déficit colinérgico progresivo, ya que este núcleo contiene el 90% de neuronas colinérgicas, sus axones de proyección generalizados proporcionan la inervación colinérgica principal a todo el manto cortical. La activación selectiva del núcleo basal de la red Meynert (NBM) causa un aumento en los niveles de acetilcolina cortical, ver figura 1.4. (Gratwicke et al., 2015). La red cortical relacionada a déficits visuoespaciales, parte del Núcleo Basal de Meynert (NBM) a la corteza

parietal posterior y a áreas prefrontales dorsolaterales y ventrolaterales donde la corteza parietal media las funciones sensoriales atencionales y la corteza prefrontal dorsolateral media los componentes motores (respuesta motora) y ejecutivos (concretar la acción) (Peña-Casanova, 2007). En relación a este sistema regulado por vías colinérgicas, en estudios de PET que usan fluorodeoxiglucosa (FDG)-PET se ha señalado que los pacientes con EP con deterioro cognitivo leve y demencia demuestran un hipometabolismo extenso en las cortezas frontal y parietal en comparación con los pacientes cognitivamente conservados, por lo que atribuyen que el deterioro cognitivo se correlaciona estrechamente con un patrón progresivo de hipometabolismo secuencial seguido de atrofia en las cortezas tanto frontales como parietales (Gratwicke et al., 2015). El NBM degenera en la EP, se reporta que existe hasta un 32% de pérdida celular en pacientes con deterioro cognitivo, y aumenta a 54-70% en pacientes con demencia, lo que está estrechamente relacionado con el aumento de los déficits colinérgicos corticales y la magnitud del declive cognitivo.

La red noradrenérgica que proyecta desde el locus coeruleus (LC) hasta el tálamo, la amígdala y la corteza (Ver Figura 1.4.) también está comprometida en la enfermedad de Parkinson; la extensión de la pérdida neuronal en este sistema se ha correlacionado con el desarrollo de DEP (Del Tredici & Braak, 2013). Paralela a la gravedad de los síntomas motores, en estudios retrospectivos basados en autopsias se reporta que la patología de Lewy por α -sinucleína también se desarrolla en el locus coeruleus (LC) de pacientes con EP con deterioro cognitivo severo y demencia, pero no en controles. El LC es la fuente más grande de inervación noradrenérgica en el cerebro humano con proyecciones ascendentes a todas las regiones de la corteza cerebral (formación del hipocampo, corteza entorrinal con corteza mediotemporal adyacente, circunvolución cingulada y neocorteza). Una de las principales funciones de esta vía es maximizar el desempeño y el comportamiento orientado a las tareas, particularmente en circunstancias difíciles (novedosas y estresantes), por lo que se considera que las intervenciones terapéuticas noradrenérgicas podrían no solo aliviar los síntomas depresivos y la ansiedad, sino también retrasar la aparición del deterioro cognitivo (Del Tredici & Braak, 2013). Además, la liberación de noradrenalina en la corteza prefrontal aumenta la capacidad

de respuesta de las neuronas a diversos estímulos, lo que facilita la flexibilidad cognitiva (Gratwicke et al., 2015). Por lo tanto, el daño a este sistema en pacientes con EP puede ser la base de déficits en funciones ejecutivas dependientes de la flexibilidad cognitiva, como cambio de reglas, inhibición de respuesta y memoria de trabajo (Gratwicke et al., 2015).

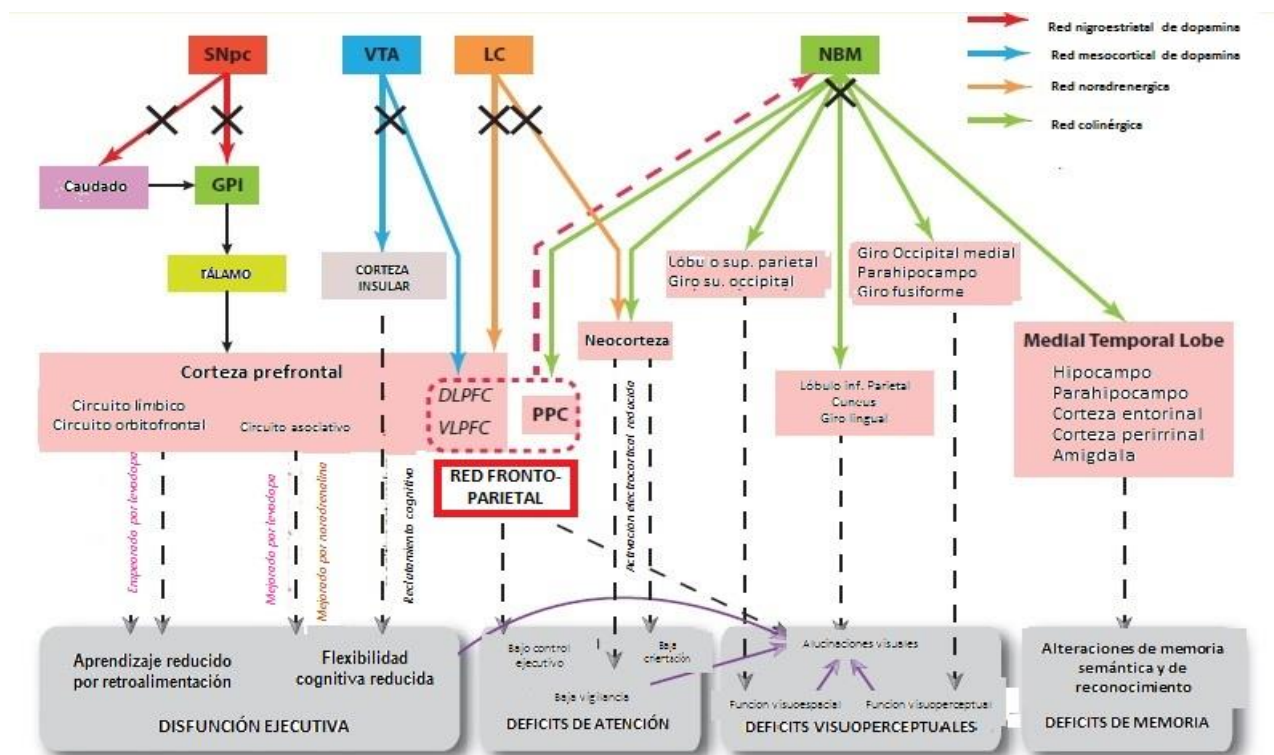


Figura 1.4. Modelo hipotético de las redes neuronales afectadas en EP y los déficits cognitivos correspondientes. Flechas sólidas corresponden a conexiones neurales directas y los colores son indicativos del neurotransmisor primario involucrado como se muestra en la clave. Flechas discontinuas conectan la red neuronal disfuncional relevante a sus supuestos efectos cognitivos. Las flechas púrpuras indican que un déficit en un dominio cognitivo contribuye al desarrollo del deterioro en otro dominio. Las cruces negras indican que una vía neural representa proyecciones directas desde la corteza prefrontal hasta el NBM, lo que permite el control descendente de la atención de la red fronto-parietal a través de reclutamiento de esta última estructura y sus proyecciones corticales. Los circuitos límbico, orbitofrontal y asociativo en la corteza prefrontal corresponden a los bucles disociados fronto-estriatales (Alexander, 1986). Tanto la entrada colinérgica de NBM como la entrada noradrenérgica del locus ceruleus (LC) modulan el procesamiento en las cortezas sensoriales para facilitar orientación de la atención a los estímulos. Cx = corteza; DLPFC = corteza prefrontal dorsolateral; fx = función; GPi = globo pálido (interno); PPC = corteza parietal posterior; SNpc= substantia nigra pars compacta; VLPFC = corteza prefrontal ventrolateral; VTA = área tegmental ventral. (figura traducida de Gratwicke et al., 2015)

3. CARACTERIZACIÓN COGNITIVA DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON.

a. Deterioro Cognitivo en la Enfermedad de Parkinson: procesos afectados.

El deterioro cognitivo en la EP es un proceso continuo que afecta a los pacientes a lo largo del tiempo, incluye afectación en los procesos de: 1. Atención y Memoria de Trabajo, 2. Funciones Ejecutivas, 3. Lenguaje, 4. Memoria, 5. Funciones Visuoespaciales (Litvan et al., 2012). El fenotipo clínico de DEP se extiende más allá del síndrome disejecutivo clásico visto en la EP temprana para incluir déficits adicionales en la memoria de reconocimiento, los procesos de atención y la percepción visual (Gratwicke et al., 2015).

1. Funciones Ejecutivas

La falla en las funciones ejecutivas (FE) es quizás el conjunto de déficits cognitivos mejor definido en la EP, se atribuyen principalmente al funcionamiento de la CPFDL y los circuitos relacionados con esta área, e incluye un conjunto de procesos cognitivos que controlan los comportamientos dirigidos por objetivos, desde la formulación de propósitos y la formación de intenciones hasta la ejecución y el procesamiento exitoso del resultado (Dirnberger & Jahanshahi, 2013). Explicado de otro modo, las "Funciones ejecutivas" se refieren a procesos mentales implicados en la conducta dirigida a un objetivo, ya sea expresada a través de un acto mental o motor. Generalmente son pensamientos para controlar la formulación, planificación, realización y rendimiento efectivo de las acciones orientadas hacia objetivos (Lezak, Howieson, Bigler, & Tranel, 2012). En la EP la disfunción ejecutiva puede estar presente desde las primeras etapas, y se caracteriza por deficiencias en el control interno de la atención, cambio de set, planeación, control inhibitorio, tareas alternantes, toma de decisiones y tareas de cognición social (Dirnberger & Jahanshahi, 2013).

La planeación es la capacidad de identificar y organizar los pasos y elementos (por ejemplo, habilidades o estímulos) necesarios para formular y llevar a cabo una intención y alcanzar un objetivo (Lezak et al., 2012). La planeación involucra actividad conceptual, control de impulsos y atención sostenida. Los pacientes con EP tienen dificultades para imaginar posibles escenarios futuros de la "vida real", y también se pueden explicar en la falla de los

pacientes en las tareas de "memoria prospectiva", para recordar hacer algo en el futuro, como mantener una cita o comprar alimentos en el mercado (Dirnberger & Jahanshahi, 2013). En relación con el control inhibitorio de las respuestas automáticas requiere una supervisión consciente por parte del ejecutivo central y la inhibición de las respuestas habituales prepotentes. Existen autores que reportan que los pacientes con EP tienen problemas con la inhibición de las respuestas prepotentes y la resolución de conflictos. En las tareas de tiempo de reacción go/no go, los pacientes con EP mostraron un deterioro diferencial mayor con respecto a los controles con una mayor complejidad de la decisión, los pacientes con EP están incapacitados para liberar la inhibición proactiva cuando esto fue impulsado internamente, lo que se ha considerado como responsable de su lentitud en el inicio del movimiento (Dirnberger & Jahanshahi, 2013), aunque el tiempo de respuesta en general no mejora con la medicación dopaminérgica, el control interno de la inhibición proactiva sí tiene mejores resultados con la implantación de estimuladores en el núcleo subtalámico (Dirnberger & Jahanshahi, 2013). Las tareas de cambio de set implican la capacidad de cambiar rápidamente entre diferentes conjuntos de respuestas, en pacientes con EP está comprometida antes que las fallas de planeación y el deterioro en la memoria de trabajo visuoespacial es más severo que para otras formas de Memoria de Trabajo.

Se ha considerado que las fallas en FE, van cambiando a lo largo del proceso evolutivo de la EP y cada FE responde de manera distinta a la intervención farmacológica. Los predictores de un deterioro más marcado en FE son género masculino, edad avanzada y de inicio de la enfermedad. El tratamiento médico de los síntomas motores tiene efectos variables sobre las FE, mejorando algunos, dejando a los demás sin cambios y empeorando los mediados por los circuitos a través del estriado ventral, que están en gran parte intactos en la EP temprana. (Dirnberger & Jahanshahi, 2013). Las FE no se usan de manera aislada sino que se basan en otros procesos subrogados a otras estructuras anatómicas más allá de los circuitos fronto-estriales, como los lóbulos temporales, lo que refleja la creciente participación de otros sistemas no dopaminérgicos, y que explica por qué no mejoran a la medicación dopaminérgica pero mejoran con la medicación colinérgica (Dirnberger & Jahanshahi, 2013). Por otro lado las FE tienen un valor predictivo como marcador de la demencia posterior en la

EP, estudios recientes con DEP temprana han confirmado que los predictores neuropsicológicos más importantes del declive cognitivo global (después de la corrección por edad) son la fluidez semántica y la capacidad de copiar una figura compleja como los pentágonos que se cruzan en el mini examen cognoscitivo minimal (Dirnberger & Jahanshahi, 2013). Estos aspectos de la disfunción cognitiva en pacientes con EP se consideran comúnmente como un pródromo a la demencia, pero su asociación con DEP no es una progresión lineal simple (Kehagia, Barker, & Robbins, 2010).

2. Atención y memoria de trabajo

La atención es un constructo heterogéneo que se considera comprende tres subsistemas diferentes: control ejecutivo, orientación y alerta. El subsistema de control ejecutivo asigna recursos atencionales, es el enfoque volitivo de la atención y se considera que depende de las señales "descendentes" derivadas del conocimiento sobre las demandas de tareas. "Orientar" se refiere a llamar la atención sobre un estímulo ambiental para el procesamiento cognitivo enfocado a la exclusión de otros estímulos, es la captura automática de la atención y el pensamiento impulsados por señales ascendentes desde estímulos sobresalientes. La alerta es un estado elevado de excitación y la "vigilancia" es el mantenimiento de este estado excitado a lo largo del tiempo. La vigilancia facilita un tiempo de orientación y reacción más rápido, mientras que el estado opuesto, somnolencia, perjudica estas funciones. Los déficits de atención son detectables en EP desde etapas tempranas, particularmente en pruebas sensibles a los déficits en el control ejecutivo como retención de dígitos (Gratwicke et al., 2015).

Los déficits de atención se reconocen como síntoma cognitivo dentro de las actividades diarias en la EP, en general, los déficits cognitivos se vuelven más prominentes cuando los pacientes tienen que confiar en el control interno de la atención que cuando las señales están disponibles para guiar su acción (Tröster, Woods, & Morgan, 2007). El control interno de la atención es esencial para la realización de tareas no rutinarias en la vida diaria, los pacientes con EP encuentran problemas con tareas que requieren un procesamiento o esfuerzo sostenido y la formación de estrategias autodirigidas. La velocidad del rendimiento puede

afectar aún más el nivel de funcionamiento en EP, ya que de manera general hay lentitud cognitiva. Si bien los pacientes pueden procesar cantidades de estimulación a tasas bajas y mejorar el rendimiento en diversas tareas a altas velocidades, mantener el ritmo se vuelve exigente en sí mismo y requiere un control ejecutivo adicional, lo que conduce a un rendimiento diferencialmente peor en EP en comparación con controles (Dirnberger & Jahanshahi, 2013).

Respecto a los informes de cuidadores de pacientes con EP, reportan déficits en tiempo de reacción y vigilancia, así mismo en el desempeño concurrente de dos o más tareas que exigen atención requiere de un control ejecutivo adicional. Los pacientes con EP se deterioran más en el desempeño de tareas duales, que las personas sin EP, ya que las tareas "simples" que las personas sin EP pueden realizar automáticamente requieren a menudo un alto nivel de control atencional para los pacientes con EP esto impacta negativamente en cualquier tarea cognitiva (Dirnberger & Jahanshahi, 2013) y se encuentra que no pueden poner atención en situaciones como una reunión, una conversación o lo que está pasando en el momento (Tröster et al., 2007). Con la progresión a DEP el déficit de atención empeora, y la vigilancia se deteriora, se observan niveles fluctuantes de alerta, que a su vez genera niveles fluctuantes en la cognición. Los déficits de atención son el síntoma cognitivo más discapacitante en EP, predice un peor estado de funcionalidad en la vida diaria y peor calidad de vida, estos déficits son clínicamente fáciles de identificar, los pacientes clásicamente pierden su ritmo de pensamiento durante una oración o una conversación o muestran un estado de alerta fluctuante (Gratwicke et al., 2015).

La memoria de trabajo (MT) se reporta como un proceso afectado en la EP desde etapas iniciales, entendida como el mecanismo por el cual se guarda y manipula la información "en línea" se considera parte de las funciones ejecutivas (Kehagia et al., 2010) y su déficit en la EP se ha relacionado a la hipoactivación de los lóbulos frontales (Gratwicke et al., 2015). La memoria de trabajo (MT) permite a los organismos utilizar información que actualmente no está presente en el entorno, incluye un componente de almacenamiento o mantenimiento, similar a la memoria a corto plazo y un componente "ejecutivo" que incluye varios procesos de control que de alguna manera transforman las representaciones en una forma más

utilizable y adaptativa (Curtis & D'Esposito, 2004). Entonces la MT es un sistema que almacena y manipula la información de manera temporal, implica un complejo de elementos al mismo tiempo como comprensión del lenguaje, planeación y razonamiento, puede verse afectada por una falla en la función ejecutiva ya que implica control interno atencional, y que se ha encontrado responde a la intervención farmacológica con L-Dopa (Dirnberger & Jahanshahi, 2013). En pacientes con EP la MT como parte del funcionamiento ejecutivo se ve afectada desde etapas iniciales de la enfermedad (Kulisevsky & Pascual, 2003).

3. Lenguaje

Debido a la depleción de dopamina que hay en la EP en la red fronto-estriatal se presenta afectación a algunos aspectos del lenguaje como el procesamiento de los verbos y la fluidez verbal, que son de las alteraciones más comunes en la EP. La fluidez verbal es una tarea especialmente sensible para estudiar en pacientes con EP sin demencia, porque tanto el lenguaje como las funciones ejecutivas están involucradas (Herrera, Cuetos, & Ribacoba, 2012). Existen autores que han presentado sus investigaciones donde al evaluar a pacientes con EP con y sin medicación con L-Dopa en comparación con un grupo control encontraron que existen diferencias significativas entre los pacientes sin medicación y el grupo control en tareas de fluidez verbal de acción y fonológica, diferencia que no se encuentra cuando los pacientes están medicados, por lo que esta tarea se relaciona con el efecto de la dopamina en lóbulos frontales, además reportan que los pacientes con EP que no toman medicación solo parecen tener acceso a los verbos de alta frecuencia, mientras que su desempeño es similar a los controles cuando se restaura la dopamina, por lo que se concluye que la dopamina juega un papel dentro del sistema léxico-semántico particularmente para recuperar verbos (Herrera et al., 2012). Dado lo anterior, la tarea de fluidez verbal podría ser una herramienta útil para evaluar la función del sistema semántico, examinando tanto el número de palabras generadas como la frecuencia de uso de esas palabras (Herrera et al., 2012). Ya desde 1999, la fluidez verbal de acción, publicada inicialmente por Piatt (1999) como una tarea relacionada a las funciones ejecutivas (Piatt, Fields, Paolo, & Tro, 1999), por lo que los resultados en tareas de fluidez de verbos estaría relacionada con el funcionamiento frontal. Existe la hipótesis que distingue entre sustantivos y verbos a diferentes niveles de

representación cortical. Así mismo la fluidez ha sido enfocada como el estudio de la relación entre habilidades motoras y procesamiento del lenguaje. En particular investigadores de varios campos han utilizado tareas lingüísticas para examinar la resonancia motora referencial, al nombrar la relación entre los contenidos de estímulos verbales y circuitos motores involucrados. A partir de esto se ha postulado que el procesamiento de verbos y el lenguaje motor se emparejan y dependen de un circuito funcional de áreas corticales a GB, estructuras talámicas y de regreso a la corteza, la afectación de los GB en etapas tempranas de la EP podría explicar la disrupción selectiva de este dominio del lenguaje (Tello, Ferreira, Coelho, Rosa, & Castro-Caldas, 2015).

Existen autores que sugieren que existe una disociación *neural entre el procesamiento de palabras para nombrar (sustantivos) y palabras de acción (verbos)*, (Vigliocco, Vinson, Druksa, Barberb, & Cappac, 2011), lo que además integra dificultades en la denominación y que se relaciona con estructuras temporales. Se ha planteado que la producción verbal de acción está primariamente asociada con circuitos fronto-estriatales (circuitos afectados en la EP) del lado izquierdo, mientras que la producción de sustantivos está principalmente mediada por áreas temporo-parietales del hemisferio dominante (Tello et al., 2015).

Por otro lado, la fluidez verbal alternante (cambio entre categorías semánticas y letras) está relacionada con la circunvolución frontal inferior izquierda y las regiones en la corteza parietal posterior, áreas premotoras bilaterales, corteza parietal superior, corteza occipito-temporal ventral y áreas cinguladas posteriores, la evidencia morfométrica también sugiere un papel del volumen del putamen en el cambio verbal y se reporta alterada en pacientes con EP sin demencia (Ellfolk et al., 2014). Se ha informado que la fluidez alternante está afectada en la EP sin datos de demencia. Este tipo de tareas implican demanda cognitiva frontal-ejecutiva adicional, ya que requieren tanto el cambio entre dos categorías semánticas como la inhibición de respuestas no relacionadas a la categoría solicitada (Ellfolk et al., 2014).

Los puntajes en tareas de fluidez verbal están directamente relacionados con la integridad de las funciones ejecutivas, sin embargo, ello depende de diversos factores de manera

específica con la construcción de conceptos y las estrategias de búsqueda lexical pero también depende de factores socioculturales como la escolaridad (Tello et al., 2015).

4. Memoria

La memoria es un proceso que abarca la codificación, almacenamiento y recuperación de información. Al igual que con los otros dominios cognitivos, no es un proceso puro, y es interdependiente cuando una persona puede orientar la atención a un estímulo (para permitir la codificación) y utiliza procesos ejecutivos para permitir la recuperación en un contexto particular, los pacientes con DC-EP y DEP muestran déficits en cada uno de estos procesos, lo que significa que las deficiencias aparentes de la memoria tienen una base multifactorial (Gratwicke et al., 2015). Los problemas de memoria que presentan los pacientes con EP, principalmente se relacionan con memoria a corto plazo, sobre todo cuando depende de mantener el foco atencional al realizar un procesamiento consciente y manipular información, es decir MT, con estímulos visuales principalmente (Miller & Cummings, 2007), existen elementos de memoria que están conservados y que se pueden agrupar (ver Tabla 3.1):

Tabla 1.1. Aspectos conservados y deteriorados en la EP (Cummings & Miller, 2007)

Componentes de Memoria Conservados		Componentes de Memoria Afectados	
Temporal Medial	Neocortical Retro-Rolándica	Frontal	Ganglios Basales
Curva de Aprendizaje	Reproducción Verbal y Espacial a Corto Plazo	Memoria de Trabajo Verbal y Visual	Aprendizaje Procedimientos
Reconocimiento Verbal y Espacial	Memoria Semántica	Generación aleatoria	
Recuerdo Guiado	Tareas de Priming	Codificación y recuperación de lista de palabras y viso-espacial	
Información Retrasada		Aprendizaje por ensayo y error	
Memoria Remota		Discriminación de recencia y organización temporal	

En etapas tempranas el almacenamiento y el proceso de consolidación que están bajo control de los lóbulos temporales tiende a estar preservado. Sin embargo, el desempeño de los pacientes de EP en pruebas de memoria explícita se reduce significativamente en aquellas tareas que requieren la organización del material a ser recordado, el ordenamiento temporal o el aprendizaje asociativo condicional y que incluye funcionamiento frontal (Grahn et al., 2009).

En fases iniciales de la EP, la memoria de reconocimiento está intacta, con la progresión las dificultades en la memoria de reconocimiento se hacen presentes, implicando una disfunción de los mecanismos de almacenamiento del lóbulo temporal sobre los déficits de recuperación ejecutiva preexistentes, cuando los pacientes van en declive a desarrollar demencia, presentan deficiencias significativas en denominación por confrontación (memoria de reconocimiento visual). Así mismo existen mayores déficits de fluidez semántica que fluidez fonológica, ambos requieren una recuperación ejecutiva eficiente pero la denominación por confrontación tiene una mayor dependencia del almacenamiento del lóbulo temporal, tanto la denominación por confrontación como la fluidez verbal semántica dependen de la información semántica, información previamente aprendida, y, por lo tanto, estas pruebas son relativamente resistentes a los deterioros de la atención, ya que la codificación de dicha información habría tenido lugar en el estado premórbido, por lo que, parece probable que haya un verdadero déficit de almacenamiento mnemotécnico relacionado a DEP, además de los problemas de atención/codificación deficiente y recuperación deficiente del ejecutivo que se manifiestan antes de la EP (Gratwicke et al., 2015). Las tareas de denominación se relacionan directamente con alteraciones en áreas corticales del lóbulo temporal izquierdo, de manera más específica con áreas superiores y más posteriores del temporal y de regiones del parietal inferior (Lezak et al., 2012). Las estructuras del lóbulo temporal medial (hipocampo, parahipocampo, corteza entorrinal y perirrinal y amígdala) participan en el almacenamiento y recuperación de la memoria los pacientes con EP quienes muestran hipoactivación de estas estructuras durante las tareas de memoria visual y se relacionan con sistemas colinérgicos y en presencia de riesgo de desarrollar demencia (Pagonabarraga & Kulisevsky, 2012; Gratwicke et al., 2015).

5. Habilidades visuoespaciales

Los pacientes con EP exhiben déficits visuoespaciales sutiles (dificultades con la percepción de espacio extrapersonal) y déficits visuoperceptivos (dificultades para reconocer objetos en función de su forma) en algunos pacientes desde el inicio de la enfermedad. Estos déficits se vuelven más marcados y más comunes con la progresión de la enfermedad y la afectación ha mostrado alta sensibilidad en la detección de la transición a DEP (Gratwicke et al., 2015). Existen diversos estudios que muestran evidencia de la disfunción visuoespacial en la EP, incluso cuando están conservados cognitivamente y las pruebas requieren pocos componentes motores. Aunque algunos autores creen que existe un déficit visuoespacial en EP, la mayoría atribuye el funcionamiento deteriorado a la alta demanda cognitiva habitualmente requerida por estas tareas, a excepción de las dificultades para discriminar líneas de orientación. Los déficits son sólo observados en paradigmas de cambio de set, auto-elaboración de respuesta o la capacidad de planeación anticipada. Pacientes con deterioro cognitivo con EP tienen una mayor atrofia de la sustancia gris en las cortezas parietal occipito-temporal y dorsal en comparación con controles, y estos patrones se correlacionan con alteraciones en las pruebas de las capacidades visuoperceptuales y visuoespaciales, respectivamente (Gratwicke et al., 2015), lo que sugiere que la disfunción cortical posterior podría ser una característica inicial distinta que conduce a un deterioro cognitivo clínicamente relevante en estos pacientes (Pagonabarraga & Kulisevsky, 2012). En relación a la tarea del dibujo del reloj relacionada con habilidades visuoespaciales se ha reportado que los puntajes bajos en esta prueba se relacionan con daño en el parietal derecho, giro supramarginal y área opercular fronto-parietal izquierda inferior, donde los errores visuoespaciales se relacionan predominantemente al hemisferio derecho, mientras que los errores de ajuste temporal se vinculan a lesiones en el hemisferio izquierdo (Tranel, Rudrauf, Vianna, Damasio, 2008).

b. Tipos de involución cognitiva.

De inicio y desde etapas tempranas se encuentran déficits ejecutivos fronto-estriatales con afectación de la atención, memoria, estrategias de búsqueda, lentitud en procesamiento

viso-motor, reducción de la fluencia verbal, afectación de estrategias constructivas y alteraciones de la programación motoras. Todas estas son características predominantes a lo largo del curso de la enfermedad (Pagonabarraga & Kulisevsky, 2012). Cuando se explora de manera adecuada a pacientes sin demencia, arriba del 20% de estos pacientes también muestran déficits viso-espaciales y de memoria, más relacionados al funcionamiento posterior cortical y muestran fallas al nombrar y en la copia.

Los pacientes con EP que desarrollan demencia muestran atrofia cortical en etapas avanzadas de la enfermedad, hecho que se ha vinculado al déficit colinérgico que se presenta, mientras que el déficit dopaminérgico se relaciona con un deterioro cognitivo que se mantiene más o menos estable (Pagonabarraga & Kulisevsky, 2012).

La tasa global de deterioro cognitivo en los pacientes con EP admite la coexistencia de al menos dos patrones de involución cognitiva: A) uno relativamente lento (déficit fronto-estriatal) y otro B) que se presenta de una manera más rápida (déficit-posterior cortical). Ambos tipos de involución muestran diferentes substratos patofisiológicos, genéticos, pronóstico y respuesta a drogas usada para tratar los síntomas motores de la EP. Mientras que los defectos fronto-estriatales parecen más relacionados al déficit dopaminérgico y responden a la manipulación dopaminérgica, la degeneración de la proyección de las fibras de proyección colinérgica del cerebro basal anterior está altamente relacionada al desarrollo de demencia (Pagonabarraga & Kulisevsky, 2012) ver Figura 1.5.

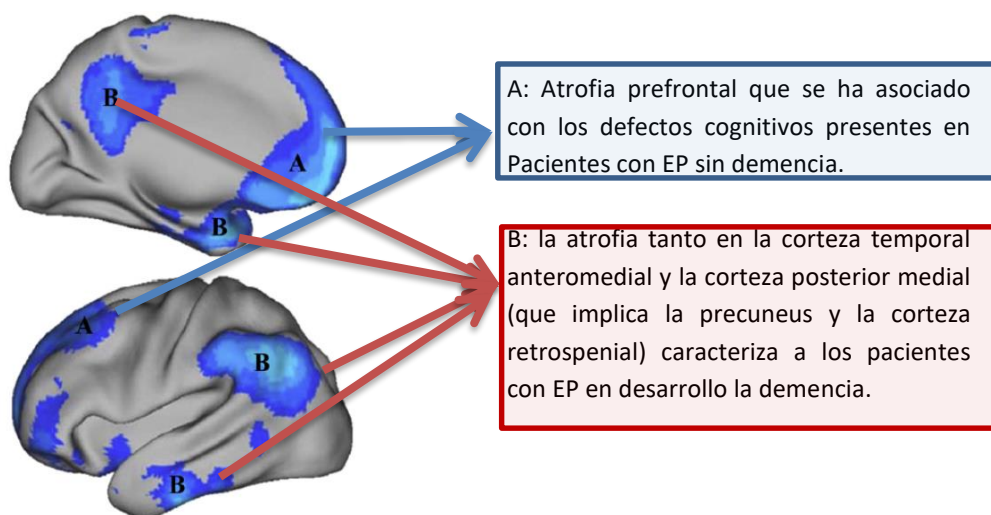


Fig 1.5. Representación de las áreas de afectación en el perfil cognitivo de la EP. Imagen tomada de Pagonabarraga & Kulisevsky, 2012.

A partir de esta postura se plantean dos perfiles cognitivos (Pagonabarraga & Kulisevsky, 2012). Se establece que el perfil cognitivo de los pacientes sin demencia incluye déficit (estable) en las siguientes áreas:

- Fluencia Verbal fonológica.
- Fluencia Verbal: fenómeno “En la punta de la lengua”.
- Atención Sostenida
- Memoria de Trabajo: Retención de dígitos orden inverso
- Atención alternante
- Velocidad de procesamiento
- Recuperación en memoria verbal y visual
- Dibujo espontáneo
- Habilidades visuoespaciales: rotación mental de figuras, orientación sobre una línea.

Mientras que los pacientes con riesgo de padecer Demencia presentan fallas en tareas de:

- Fluencia verbal semántica
- Denominación
- Reconocimiento (memoria)
- Copia de Dibujos

Es interesante observar que todas estas características clínicas predictivas de riesgo de demencia tienen una supuesta base colinérgica putativa según el modelo de red neuronal descrito previamente; los déficits en la copia se deben a disfunción perceptiva visual, mientras que las deficiencias en la fluidez verbal semántica y memoria de reconocimiento se deben a deficiencias en la codificación de la memoria y el almacenamiento temporo-límbico, y la disfunción en la red NBM contribuye a todo esto (Gratwicke et al., 2015).

c. Reserva cognitiva

La actividad cognitiva en edades avanzadas se relaciona con un declive cognitivo que aún después de controlar los efectos de las experiencias de vida y de las neuropatologías, se presenta a través de un deterioro o de una demencia. A partir de esto se determina que la edad avanzada, influye sobre la cognición y se asocia con la Reserva Cognitiva (RC), (Arfanakis et al., 2015). Esta RC implica la habilidad de hacer flexible, adaptable y eficiente el uso de redes cerebrales o estrategias del procesamiento cognitivo alternado que permiten

compensar la funcionalidad individual para alguna neuropatología (Barulli & Stern, 2013; Heuvel, Stam, Kahn, & Hulshoff, 2009). Aunque las bases neurobiológicas de esta asociación entre experiencia y RC no es bien entendida, la investigación en neuroimagen sugiere que la actividad cognitiva genera cambios en las características cerebrales incluyendo la estructura del tejido cerebral (Heuvel et al., 2009)

Dentro de los factores que se utilizan para estimar la RC se incluyen: nivel académico, coeficiente intelectual, complejidad de la actividad laboral, participación en actividades de ocio, cohesión de las redes sociales y recientemente, variables de personalidad (Barulli & Stern, 2013).

Se ha planteado que la RC puede mediar entre la patología neurodegenerativa como la enfermedad de Alzheimer y su expresión clínica y se ha hipotetizado que la cantidad de patología necesaria antes de que se afecte la función cognitiva es mayor cuando las personas tienen una mayor RC, es decir, una gran RC retrasa el inicio del deterioro cognitivo, sin embargo una vez que comienza el declive cognitivo, es más rápido en las personas con mayor RC que las de menor RC (Barulli & Stern, 2013).

d. Escolaridad

En relación al grado académico y a los logros ocupacionales se ha planteado que a mayor nivel educativo las capacidades cognitivas se encontrarían soportadas por redes cerebrales más complejas: con una mayor arborización dendrítica y/o mejor eficiencia de procesamiento e integración entre redes neuronales (Scarmeas & Stern, 2003).

La relación entre la educación y las capacidades cognitivas en edades avanzadas ha sido bien establecida, se ha determinado su impacto en diversas vertientes, aunque, todas llevan a considerar que la educación tiene un efecto causal positivo sobre las habilidades cognitivas en personas de mayor edad, la culminación de la primaria se ha correlacionado con un desarrollo más elevado en habilidades cognitivas y en la obtención de puntajes más elevados en comparación con personas sin escolaridad (Huang & Zhou, 2013).

Existen diversas investigaciones que han analizado el rol de la educación y el riesgo de tener síntomas de enfermedades orgánicas y progresivas, como algún tipo de demencia o Alzheimer en personas de edad avanzada, que concluyen que, entre menos nivel educativo existe un mayor riesgo de desarrollar procesos que afecten negativamente la cognición (Huang & Zhou, 2013). Sin embargo, independientemente de la escolaridad, de manera natural, la actividad cognitiva en edades avanzadas se relaciona con un declive cognitivo que aún después de controlar los efectos de las experiencias de vida y de las neuropatologías, se presenta a través de un deterioro o de una demencia.

En la EP siendo una enfermedad neurodegenerativa, resulta interesante entender los efectos en el desempeño de los pacientes en pruebas neuropsicológicas en relación al nivel educativo que presentan los pacientes. Por otro lado, existen diversas investigaciones que han analizado el rol de la educación y el riesgo de tener síntomas de enfermedades orgánicas y progresivas, como algún tipo de demencia o Alzheimer en personas de edad avanzada, y concluyen que entre menos nivel educativo existe un mayor riesgo de desarrollar procesos que afecten negativamente la cognición (Huang & Zhou, 2013).

El efecto de la escolaridad sobre el desempeño cognitivo en pacientes con EP ya ha sido descrito desde varias posturas, algunos estudios concluyen que un nivel alto de escolaridad podría tener un efecto protector para el declive cognitivo debido a que en pacientes con EP con un nivel bajo e intermedio de escolaridad obtienen más bajos puntajes en pruebas neuropsicológicas (Kierzyńska, Anna, Kozmierski, Rodoslaw, Kozubski, 2011). Sin embargo, para nuestro país no existen reportes de la caracterización cognitiva de la EP en las cuales se considere la escolaridad como una variable determinante en la enfermedad.

Algunos autores reportan que el tipo de actividad que las personas realizan en su vida diaria puede dar estructura cognitiva y que eso impacta sobre el desempeño en pruebas cognitivas, la escolaridad y un ambiente enriquecido mantiene un desempeño distinto a las personas con una misma escolaridad pero que ya no tienen el efecto de este ambiente enriquecido, por lo que se concluye que la escolaridad no tiene efectos permanentes sobre el desempeño en pruebas de funciones ejecutivas, en población sana (Flores, Tinajero, & Castro, 2011).

e. Depresión y su impacto en la Enfermedad de Parkinson.

Como se ha mencionado, dentro de las características clínicas que presentan los pacientes con EP y basados en la revisión teórica y clínica es bien sabido que los pacientes con EP cursan con síntomas neuropsiquiátricos como la depresión (Fernández de Bobadilla et al., 2013), se considera la alteración neuropsiquiátrica más común en la EP. Algunos estudios han concluido que el 60% de los pacientes muestran síntomas depresivos e incluso se menciona que está presente hasta en un 90% de los casos, y que por lo menos el 26% de estos pacientes están bajo tratamiento farmacológico por lo que se considera que es el factor que más afecta la calidad de vida de los pacientes con EP (Rojo et al., 2003).

Esta alteración del estado de ánimo se relaciona con la afectación de los circuitos que conectan los ganglios basales, en especial con una afectación de los sistemas dopaminérgicos prefrontal y límbico y también con una afectación compleja de los sistemas noradrenérgico y serotoninérgico. La depresión en la EP, debe ser considerada en dos sentidos: 1. Como una reacción psicológica a una enfermedad crónica incapacitante y progresiva y 2. Desde su sustento neurobiológico (Rojo et al., 2003).

Se ha encontrado que la gravedad de la depresión y el nivel de funcionamiento cognitivo en pacientes con EP deprimidos es comparable a la de sujetos sin EP. Sin embargo, los pacientes con EP muestran menos tristeza, menos anhedonia, menos sentimientos de culpa y, un poco menos de pérdida de energía, pero más problemas de concentración que los sujetos sin EP deprimidos (Ehrt, Brønneck, Leentjens, Larsen, & Aarsland, 2006)

Se ha encontrado que la gravedad de la depresión en la EP es el factor más importante asociado con la gravedad del deterioro cognitivo, incluyendo Funciones Ejecutivas. Los efectos negativos de la depresión en FE parecen ser más fuertes en pacientes con bajo nivel de escolaridad. Aunque en realidad en las pruebas Ejecutivas y No Ejecutivas el rendimiento cognitivo es peor en pacientes con depresión en comparación con los no deprimidos. Es importante considerar que los déficits en FE se encuentran entre los particularmente susceptibles a la depresión (Dirnberger & Jahanshahi, 2013).

Los trastornos emocionales de la EP resultan una variable importante de atender, ya que suponen una importante pérdida en la calidad de vida del paciente y del cuidador, por lo que su evaluación desde etapas tempranas es prioritaria (Fernández de Bobadilla et al., 2013).

4. EVALUACIÓN COGNITIVA EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON.

A partir del año 2012, organismos internacionales (International Parkinson and Movements Disorders Society) han tratado de establecer guías para caracterizar un síndrome clínico y establecer los métodos de diagnóstico para el deterioro cognitivo de la EP, se puede presentar por afectación en: Atención y Memoria de Trabajo, Funciones Ejecutivas, Lenguaje, Memoria y/o Funciones Visuoespaciales (Litvan et al., 2012).

Así mismo, se han establecido los criterios para determinar la presencia de deterioro cognitivo leve, a través de un esquema operativo de dos niveles que depende de la exhaustividad de las pruebas neuropsicológicas:

- Nivel I: Los requisitos para este nivel son el deterioro en una escala de habilidades cognitivas globales validadas para su uso en la EP, o el deterioro en una batería limitada de pruebas neuropsicológicas (por ejemplo, sólo una prueba por dominio cognitivo o aquellas que evalúan menos de cinco dominios cognitivos).
- Nivel II: Pruebas Neuropsicológicas incluyendo al menos dos pruebas para cada una de las cinco áreas cognitivas relacionadas a la EP (Litvan et al., 2012).

Sin embargo, hay escalas que difieren en cuanto al método de evaluación, el nivel de certeza diagnóstica y el grado de caracterización clínica (Fernández de Bobadilla et al., 2013). Ejemplo de esto es el Mini Examen cognoscitivo del Estado Mental Minimental (MMSE), el cual puede reportar cognición "normal", cuando en realidad existen déficits ejecutivos o de atención relacionados con la EP. Aunque para muchos sigue siendo "estándar de oro" para la cognición global, su uso para la EP es cuestionado ya que el MMSE evalúa principalmente las habilidades de memoria y lenguaje y porque puede no ser lo suficientemente sensible para

muchos casos de deterioro leve (es decir, efecto de techo del instrumento) (Mamikonyan et al., 2009).

Por décadas la evaluación neuropsicológica de la EP se enfocó en memoria, asumiendo que el perfil cognitivo era parecido al de la enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, ahora se sabe que difieren de manera importante de los típicos perfiles de enfermedades neurodegenerativas de predominio cortical. El modelo actual para la evaluación de la EP se enfoca inicialmente en algunas funciones ejecutivas, partiendo del sustrato de que hay circuitos que pueden ser interrumpidos por el daño fronto-estriatal característico (Bocanegra et al., 2015).

Dado lo anterior, el objetivo de la Evaluación Neuropsicológica en la EP es caracterizar los procesos cognitivos que se ven afectados por el mismo proceso de la enfermedad, la evaluación neuropsicológica debe considerar la evolución de la EP en una perspectiva espacio temporal que inicia en estructuras subcorticales y mediales y que evoluciona a áreas corticales, así mismo debe ser sensible para distinguir entre los pacientes: 1) No afectados cognitivamente, 2) Afectados cognitivamente y 3) Con Demencia (Pagonabarraga et al., 2008).

La International Parkinson and Movements Disorders Society (MDS) propone instrumentos que permiten evaluar los dominios cognitivos relevantes de la EP (atención y la memoria de trabajo, funciones ejecutivas, lenguaje, memoria y habilidades visuoespaciales, como se mencionó anteriormente) y determina que el deterioro debe estar presente en al menos dos pruebas para diagnosticar Deterioro Leve según los criterios del nivel I, propone un listado de pruebas aprobadas por el grupo de trabajo de la MDS para ser usadas (ver tabla 3.2) y determinar si existe deterioro cognitivo en pacientes con EP (Litvan et al., 2012).

Tabla 1.2. Ejemplos de escalas neuropsicológicas para evaluar las capacidades cognitivas globales y estimar la inteligencia premórbida, aprobadas por MDS.

Evaluación	Test Neuropsicológico	Tiempo estimado del test en minutos
Cognición Global	MoCA	10
	PD-CRS	15
	SCOPA-COG	15
	MDRS	20 a 30
Inteligencia Premórbida	WTAR	5

Algunas de estas pruebas tienen derechos de autor y requieren el permiso del autor para ser utilizadas. **La escala PD-CRS es una escala propiedad de la Movements Disorders Society.**

Abreviaturas: MoCA, Evaluación cognitiva de Montreal; PD-CRS, escala de evaluación cognitiva de la EP; SCOPA-COG, Escalas de resultados de la EP: cognición; MDRS, Escala de Clasificación de Demencia Mattis; NART (National Adult Reading Test por sus siglas en inglés) y WTAR (Wechsler Test of Adult Reading por sus siglas en inglés). Tabla traducida de (Litvan et al., 2012).

Además de los elementos cognitivos, existen otros aspectos que deben ser considerados en la Evaluación de la EP, debido al impacto que pueden tener en el desempeño de las pruebas cognitivas, como la depresión. La escala de Depresión Geriátrica Yesavage (del inglés *Geriatric Depression Scale, GDS*) fue creada específicamente por sus autores para estudiar la depresión en los ancianos, ya que omite los apartados de contenido somático que sobrecargan la puntuación con quejas físicas propias de la edad (Rojo et al., 2003) y es una escala que ha sido empleada para valorar los datos de depresión en pacientes con EP, sin embargo, no es una escala específica para esta población.

Está estructurada con 30 preguntas (Yesavage et al., 1982) que tienen como opción respuesta dicotómica: sí/no, su punto de corte es de 11 puntos, se considera la presencia de síntomas depresivos si la puntuación GDS es superior a 10, para puntuaciones entre 11 y 20 se considera la presencia de depresión leve-moderada, para puntuaciones mayores a 20 que existen datos de depresión severa (Rojo et al., 2003).

a. Evaluación Cognitiva con la Escala Parkinson's Disease Cognitive Rating Scale (PD-CRS).

En Europa, países como España han propuesto la escala Parkinson's Disease Cognitive Rating Scale (**PD-CRS**) que fue diseñada para cubrir todo el espectro cognitivo de defectos asociados con la EP. Evalúa el deterioro cognitivo relacionado con la afectación de procesos de: atención, memoria trabajo, función ejecutiva, memoria y habilidades viso espaciales. Permitiendo una mejor caracterización de las diferentes formas de deterioro cognitivo que pueden estar presentes desde las primeras etapas de la enfermedad. Muestra una sensibilidad y especificidad del 94% para el diagnóstico de la demencia. Es una batería desarrollada para ser específica de la EP (Pagonabarraga et al., 2008) que incluye puntajes que se han clasificado con la disfunción fronto-subcortical (puntaje subcortical, relacionado con tareas fronto-subcorticales) y la disfunción cortical (puntaje cortical, relacionado con tareas temporales y parietales). Con la finalidad de determinar las características del deterioro que presentan los pacientes desde etapas iniciales. A partir de 2012 se publicó esta escala como propiedad de la MDS para evaluar los procesos cognitivos afectados en la EP (Litvan et al., 2012).

Dentro de la validación de la prueba se estudiaron prospectivamente a 92 pacientes con EP (30 cognitivamente intactos, 30 con deterioro cognitivo leve, 32 con demencia de EP) y 61 controles pareados que completaron la escala PD-CRS y otras pruebas neuropsicológicas que evalúan los mismos dominios cognitivos incluidos en la PD-CRS. Se analizó la aceptabilidad, la validez de constructo, la confiabilidad y la discriminación como propiedades de la PD-CRS. La Validez de construcción, test-retest y confiabilidad entre evaluadores de las puntuaciones totales de PD-CRS mostraron un coeficiente de correlación intraclase > 0.70 . La PD-CRS mostró una excelente precisión para diagnosticar demencia en EP, el análisis de la curva ROC para determinar la puntuación de corte óptima para la detección de demencia, mostró que una puntuación de corte ≤ 64 en la puntuación total de la PD-CRS produjo una alta sensibilidad (94%) y especificidad (94%), y valores predictivos positivos y negativos (PPV 91%, VPN 96%). La escala quedó conformada por 9 pruebas, se agruparon 7 relacionadas con áreas fronto-subcorticales y 2 relacionadas con áreas corticales, (ver Tabla 3.3).

Tabla 1.3. Pruebas de la Escala PD-CRS.

PD-CRS	
PRUEBAS RELACIONADAS CON ÁREAS FRONTO-SUBCORTICALES	PROCESO QUE EVALÚA
1. Memoria verbal de fijación	Memoria inmediata
3. Atención mantenida	Atención Sostenida
4. Memoria de Trabajo	Memoria de Trabajo
5. Dibujo de un reloj	Organización visoespacial, planeación
7. Memoria verbal diferida	Memoria Diferida
8. Fluencia verbal alternante	Funciones ejecutivas, procesos de control atencional y alternante
9. Fluencia verbal de acción	Funciones ejecutivas
PRUEBAS RELACIONADAS A ÁREAS CORTICALES	PROCESO QUE EVALÚA
2. Denominación	Denominación
6. Copia de un reloj	Procesamiento visoespacial, habilidades de viso-construcción
PUNTAJES GLOBALES DE PD-CRS	PUNTAJE SUBCORTICAL CORTICAL Y TOTAL

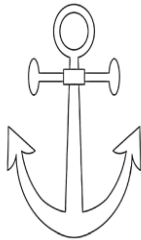

En el análisis estadístico de la PD-CRS se encontró que la prueba de ANOVA de una vía y el análisis de prueba de Kruskal-Wallis mostraron diferencias significativas entre el grupo sin EP, el de pacientes cognitivamente intactos, deterioro leve y pacientes con demencia para las puntuaciones totales ($P= 0.0002$); corticales ($P= 0.0001$) y subcorticales ($P= 0.0009$) de la PD-CRS. En el análisis de ANCOVA, las puntuaciones de PD-CRS total y subcortical no distinguieron a los controles de los pacientes cognitivamente intactos, pero pudieron separar a los controles y pacientes cognitivamente intactos de los pacientes con deterioro leve. Los puntajes corticales de la PD-CRS diferenciaron a los pacientes con demencia de los de deterioro leve y de los cognitivamente intactos. Todas estas relaciones tenían un nivel de significancia de $P < 0.01$. (Pagonabarraga et al., 2008).

En relación con la detección de deterioro cognitivo en la EP, la PC-CRS en su análisis de regresión demostró que las puntuaciones totales de PD-CRS ($P < 0.001$) y la edad ($P < 0.01$)

diferenciaron independientemente a los pacientes con demencia de los que tenían deterioro. El análisis del área bajo la curva (0.85; intervalo de confianza del 95%, 0,80–0,90) indicó que una puntuación ≤ 81 de 134 es el punto de corte óptimo en la puntuación total para deterioro cognitivo (sensibilidad, 79%; especificidad, 80%; valor predictivo positivo, 59%; valor predictivo negativo, 91%). Un rango de cambio de 10 a 13 puntos en la puntuación total de PD-CRS fue indicativo de un cambio clínicamente significativo. Estos hallazgos sugieren que PD-CRS es una herramienta útil para identificar deterioro leve y realizar un seguimiento de los cambios cognitivos en pacientes sin demencia con EP (Fernández de Bobadilla et al., 2013).

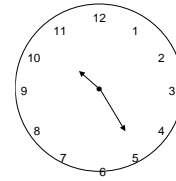
El proceso de adaptación para México consistió en aplicar la escala PD-CRS a 50 personas sin EP y 50 personas con EP para determinar el reconocimiento de los estímulos que contiene la prueba original y en base a la frecuencia de las respuestas directas de cada sujeto. El autor determinó cambiar imágenes de la prueba de denominación por imágenes equiparadas en nivel de frecuencia según listas de palabras para España y México. Envío imágenes bidimensionales para sustituir las imágenes que no otorgaban la respuesta esperada. Para este estudio se utilizaron los nuevos estímulos que en conjunto con el autor de la prueba se consideraron viables para la población mexicana.

Tabla 1.4. Ejemplos de los estímulos que componen cada una de las pruebas que forman parte de la PD-CRS.

PD-CRS																
PRUEBA	DESCRIPCIÓN DE LA TAREA A REALIZAR	EJEMPLOS DE ESTIMULOS PRESENTADOS														
1. Memoria verbal de fijación	Se pide al sujeto que lea en voz alta las palabras escritas en las tarjetas que se le irán mostrando. Se le explica que al terminar deberá nombrar todas las palabras que recuerde y que esta operación se realizará tres veces.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Estrella 2. Corbata 3. Perfume 4. Semáforo 5. Anillo 6. Arroz 7. Pestaña 8. Algodón 9. Pizarrón 10. Arena 11. Bicicleta 12. León 														
2. Denominación	Pedir al sujeto que nombre las imágenes que se le van a mostrar.	 														
3. Atención mantenida	Mientras el examinador lee una serie de números y letras, el sujeto debe ir contando el número de letras nombradas.	<table border="1"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">Ejemplo</th> <th style="text-align: left;">L T</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td>8 A 9</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>2 P 6 5 4 3 A 6 K L</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>B 9 0 4 L T 3 C P 5 7 3</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>3 9 5 L 4 Z A i 1 A S Q 4 1</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>7 5 D A 4 T B 2 9 6 8 4 3 7 L C</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>Z 4 9 A T D 3 8 4 9 5 M D 4 S C 3 E</td> </tr> </tbody> </table>	Ejemplo	L T		8 A 9	1	2 P 6 5 4 3 A 6 K L	2	B 9 0 4 L T 3 C P 5 7 3	3	3 9 5 L 4 Z A i 1 A S Q 4 1	4	7 5 D A 4 T B 2 9 6 8 4 3 7 L C	5	Z 4 9 A T D 3 8 4 9 5 M D 4 S C 3 E
Ejemplo	L T															
	8 A 9															
1	2 P 6 5 4 3 A 6 K L															
2	B 9 0 4 L T 3 C P 5 7 3															
3	3 9 5 L 4 Z A i 1 A S Q 4 1															
4	7 5 D A 4 T B 2 9 6 8 4 3 7 L C															
5	Z 4 9 A T D 3 8 4 9 5 M D 4 S C 3 E															
4. Memoria de Trabajo	El examinador lee 10 series de números y letras. El sujeto debe repetir las, pero cambiando el orden, primero los números en orden de menor a mayor y después las letras en orden alfabético.	<table border="1"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">Ejemplo</th> <th style="text-align: left;">L T</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td>8 A 9</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>M 3 7 P</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>G 8 M 9 i 6</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>T 0 4 A 7 V 6 J</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>M 6 4 N i 3 5 S G C</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>1 R 9 V B 3 M 2 7 4 Z 9</td> </tr> </tbody> </table>	Ejemplo	L T		8 A 9	1	M 3 7 P	2	G 8 M 9 i 6	3	T 0 4 A 7 V 6 J	4	M 6 4 N i 3 5 S G C	5	1 R 9 V B 3 M 2 7 4 Z 9
Ejemplo	L T															
	8 A 9															
1	M 3 7 P															
2	G 8 M 9 i 6															
3	T 0 4 A 7 V 6 J															
4	M 6 4 N i 3 5 S G C															
5	1 R 9 V B 3 M 2 7 4 Z 9															
5. Dibujo de un reloj	El paciente debe dibujar un reloj marcando las 10:25 en el reverso de la hoja.															

6. Copia de un reloj

Se muestra al paciente el dibujo de un reloj y se le pide que lo copie.



7. Memoria verbal diferida

Se pide al paciente que nombre todas aquellas palabras que recuerde del primer ejercicio.

Todas las palabras que recuerde de la lista leídas.

8. Fluencia verbal alternante

Durante 60 segundos el paciente debe decir palabras que empiecen por la letra "s" y nombres de prendas de vestir de forma alternante. Los nombres propios no son válidos.

Ejemplos:
Saco / Camisa / Silla / Falda /
(4 puntos)

9. Fluencia verbal de acción

Durante 60 segundos el paciente debe decir cosas que la gente puede hacer (acciones, verbos). Las acciones deben nombrarse en una sola palabra, en todo caso no son válidas diferentes acciones constituidas por un mismo verbo (ej. jugar a fútbol, jugar a tenis...).

Cualquier verbo

CAPÍTULO II. MÉTODO

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

En México no existen reportes certeros de la incidencia de pacientes con EP, pero el crecimiento poblacional en la tercera edad y el aumento de nuevos casos se incrementa de forma importante.

El bajo nivel de escolaridad de la mayoría de los adultos mayores impone retos adicionales a la evaluación neuropsicológica para identificar de forma temprana los efectos cognitivos de la EP.

Por otro lado, no existen reportes de pruebas adaptadas que permitan caracterizar a la población mexicana con EP y con ello tener parámetros objetivos para dar seguimiento y atención al factor cognitivo inherente a la EP.

JUSTIFICACIÓN.

Si bien se sabe que existen diversos procesos cognitivos afectados en la EP, el tipo de déficits observados, la severidad y la progresión pueden variar entre los pacientes desde etapas iniciales.

En México no existen reportes de pruebas específicas para valorar las alteraciones cognitivas de la EP desde etapas tempranas, por lo que el uso de un instrumento específico con estándares internacionales para caracterizar neuropsicológicamente a pacientes mexicanos con EP permitirá valorar las características propias de la EP, considerando los factores que pueden influir en el desempeño como la edad y escolaridad, y con ello contar con un seguimiento neuropsicológico adecuado en esta población.

HIPÓTESIS

Hipótesis General

La escala PD-CRS permitirá distinguir a los pacientes con EP de las personas sin EP, desde etapas iniciales de la enfermedad.

Hipótesis Específicas

- ❖ Los pacientes con Enfermedad de Parkinson obtendrán puntuaciones globales menores en comparación con personas sin Enfermedad de Parkinson.
- ❖ Algunas pruebas serán más sensibles para identificar los procesos que están afectados en la EP desde etapas iniciales.
- ❖ Los pacientes con EP presentarán un desempeño cognitivo menor en comparación con personas sin EP en tareas de atención, memoria de trabajo y fluidez verbal.

OBJETIVOS.

❖ **Objetivo General**

Determinar las diferencias en el desempeño de pacientes mexicanos con EP en etapas iniciales de la enfermedad en comparación con personas sin EP a través de la escala PD-CRS.

❖ **Objetivos Específicos**

Establecer las diferencias cognitivas existentes entre pacientes con EP y personas sin EP al evaluarlos con la escala PD-CRS.

Determinar las pruebas que permiten distinguir a los pacientes con EP de los pacientes sin EP.

METODOLOGÍA

a. Tipo y diseño de estudio.

Estudio prospectivo, por obtención de datos prolectivo, transversal con un grupo de comparación, muestreo no aleatorizado.

b. Población y muestra.

Población

Pacientes con Enfermedad de Parkinson diagnosticados en la consulta externa del servicio de neurología del Hospital General de México, en etapas iniciales de la enfermedad con base en

la escala Hoehn & Yarh, con tratamiento estable, ambos sexos, de 60 años de edad en adelante, con 5 años de escolaridad en adelante y que acepten participar en la evaluación.

Tipo de muestreo por conveniencia, no aleatorizado.

Criterios de selección de la muestra

❖ Criterios de inclusión

GRUPO CON EP

- Pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Parkinson con una clasificación en escala Hoehn & Yarh 1-2.
- Pacientes con tratamiento estable con levodopa-carbidopa 250mg/25mg, durante tres meses.
- Edad de 60 a 75 años de edad.
- Escolaridad de 5 a 12 años concluidos.
- Minimental con puntuación ≥ 20
- Ser diestro (a).
- Firma de consentimiento informado.

GRUPO SIN EP

- Personas sanas.
- Edad de 60 a 75 años de edad.
- Escolaridad de 5 a 12 años concluidos.
- Ser diestro (a).
- Minimental con puntuación ≥ 20 .
- Firma de consentimiento informado.

❖ Criterios de exclusión

GRUPO CON EP

- Enfermedad neurológica concomitante o problema de salud agregado.
- Pacientes con EP con cirugía del encéfalo o electrodos implantados.
- Pacientes con alteraciones neuropsiquiátricas concomitantes que alteren la comprensión y seguimiento de instrucciones para la aplicación de las escalas.

GRUPO SIN EP

- Tener o haber tenido alteración neurológica o cualquier alteración de salud.
- Personas con alteraciones neuropsiquiátricas concomitantes que alteren la comprensión y seguimiento de instrucciones para la aplicación de las escalas.

❖ **Criterios de eliminación para ambos grupos**

- Dejar inconclusas las pruebas.
- Retirar consentimiento.

Muestra

Se incluyó un grupo de 24 pacientes con Enfermedad de Parkinson en etapas iniciales de la enfermedad (nivel 1 y 2) con base en la escala Hoehn & Yarh (Hoehn & Yahr, 1967a) , con tratamiento estable de tres meses, ambos sexos, con una media de edad de 66.6 ± 4.55 , con una media en escolaridad de 7.3 ± 2.1 años concluidos.

Un grupo de 22 sujetos sin EP y sin datos de enfermedad neurológica, con una media en edad de 66.59 ± 5.79 años y una media en escolaridad de 8.22 ± 2.26 años concluidos.

C. Procedimiento

1. Los pacientes del Hospital General de México con EP que cubrían criterios de inclusión fueron invitados por sus neurólogos tratantes a participar en el proceso de evaluación cognitiva. Simultáneamente se invitó a participar a personas sin EP que cubrían criterios de inclusión. Las personas con EP y las personas sin EP que aceptaron colaborar firmaron carta de consentimiento informado.
2. En una cita programada, con cada participante se les aplicó la escala neuropsicológica específica para EP: Parkinson's Disease Cognitive Rating Scale (PD-CRS), y la Escala de Depresión Geriátrica de Yesavage.
3. Se realizó la calificación de pruebas y se entregaron reportes de resultados a los pacientes.
4. Se ejecutó análisis estadístico de los datos con el paquete SPSS versión 24 para Windows.
5. Se realizó análisis y discusión de los resultados.

d. Variables

VARIABLE	TIPO	DEFINICIÓN OPERACIONAL	UNIDAD DE MEDIDA	ANÁLISIS ESTADÍSTICO
Funciones cognitivas PD-CRS (cada prueba)	Continua	Valor de la ejecución en cada prueba	Numérica	ANCOVA
DEPRESIÓN	Continua	Puntaje de la escala	Numérica	COVARIABLES
ESCOLARIDAD	Continua	Años estudiados	Numérica	
EDAD	Continua	Edad	Numérica	

e. Análisis estadístico

La estadística descriptiva se realizó sobre las frecuencias y porcentajes de las variables edad, escolaridad, depresión y cada uno de los puntajes de las pruebas que conforman PD-CRS.

Se determinó realizar un análisis de covarianza ya que es un procedimiento estadístico que permite eliminar la heterogeneidad causada en la variable de interés (variable dependiente) por la influencia de una o más variables cuantitativas (covariables), por lo que el desempeño en la EP se puede ver influenciado por: edad, escolaridad y depresión.

CAPÍTULO III. RESULTADOS.

ESTADISTICA DESCRIPTIVA

Se evaluaron 24 pacientes con EP y 22 personas sin EP de los cuales se eliminó a un paciente debido a que no completó la evaluación. Los análisis se realizaron con los datos de 23 pacientes con EP restantes (ver tabla 3.1).

Tabla 3.1 Distribución de frecuencias por edad, sexo y escolaridad de ambos grupos.

SIN PARKINSON			CON PARKINSON		
SEXO	Frecuencia	Porcentaje	SEXO	Frecuencia	Porcentaje
Mujer	14	63.6	mujer	16	66.7
Hombre	8	36.4	hombre	7	33.3
Total	22	100	Total	23	100
RANGO EDAD	Frecuencia	Porcentaje	RANGO EDAD	Frecuencia	Porcentaje
60-64	9	40.9	60-64	7	30.4
65-69	5	22.7	65-69	9	39.1
70-75	8	36.4	70-75	7	30.4
Total	22	100	Total	23	100
Escolaridad Años concluidos	Frecuencia	Porcentaje	Escolaridad Años concluidos	Frecuencia	Porcentaje
5	1	4.5	5	2	8.7
6	8	36.4	6	13	56.5
7	1	4.5	9	3	13.0
9	5	22.7	10	2	8.7
10	3	13.6	11	2	8.7
11	2	9.1	12	1	4.3
12	2	9.1	Total	23	100.0
Total	22	100			

COVARIABLES

Los pacientes con EP y los participantes del grupo sin EP se seleccionaron con un rango de edad de 60 a 75 años, ya que el pico de aparición de la EP es en la séptima década, y se deseaba tener una muestra homogénea y representativa de la población de acuerdo con los datos epidemiológicos reportados a nivel mundial y para población mexicana, partiendo del hecho que son pacientes en etapas tempranas y que cubren con los criterios diagnósticos

internacionales para la EP. El grupo sin EP obtuvo una media de 66.59 años y el grupo de Parkinson una media de edad de 66.6, como se observa en la tabla 3.2.

En relación con la escolaridad, se reporta que en nuestro país el 61.8% de la población que tiene entre 50 y 75 años de edad cuenta con educación básica (hasta 9 años concluidos de escolaridad). La muestra que se utilizó para este estudio posee un nivel de escolaridad 7.34 ± 2.1 para los pacientes con EP y 8.22 ± 2.3 para el grupo sin EP, como se muestra en la tabla 3.2.

La depresión, es una alteración neuropsiquiátrica con alta prevalencia en la EP (hasta el 90%), sin embargo, al comparar las medias de ambos grupos no se encontraron diferencias significativas aun cuando hubo una tendencia a tener mayores puntajes de depresión en grupo de pacientes con EP ya que su media fue de 11.39 ± 7.08 , en comparación con las personas sin EP quienes obtuvieron una media de 8.72 ± 4.9 .

Con la finalidad de detectar diferencias en las variables edad, escolaridad y depresión entre los grupos, se realizó una prueba t de student para grupos independientes (sin EP y con EP) para cada variable por separado, cuyo resumen se aprecia en la tabla 3.2, los cuales no fueron significativos por lo que no hubo diferencias entre ambos grupos.

Tabla 3.2. Valores de media, desviación estándar y error estándar para el grupo sin EP y con EP.

	Grupo	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar	Valor de t (1)	Valor de p	
Covariables	Edad	SIN EP	22	66.59	5.79	1.23558	-0.011	0.991
		CON EP	23	66.60	4.55	0.94876		
	Escolaridad	SIN EP	22	8.22	2.26	0.48319	1.325	.192
		CON EP	23	7.34	2.19	0.456		
	Depresión	SIN EP	22	8.72	4.96	1.0572	-1.401	0.168
		CON EP	23	11.39	7.08865	1.47809		

RESULTADOS DEL ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LA ESCALA PD-CRS.

Para analizar las posibles diferencias de puntajes entre el grupo sin EP y con EP en la escala PD-CRS se utilizaron dos aproximaciones, la primera es mediante la prueba *t* de student y la segunda mediante comparaciones con ajuste por escolaridad, edad y depresión con análisis de covarianza (ANCOVA). Para ello se requiere que las puntuaciones de la escala PD-CRS cumplan con las pruebas de normalidad y de homogeneidad de varianza. Por lo que se realizaron pruebas de Shapiro-Wilk para normalidad y de Levene para homocedasticidad.

En la tabla 3.3 se muestra que las pruebas de denominación y dibujo de reloj no cumplen los parámetros de homocedasticidad, por lo que se tomó el valor de significancia en la prueba *t* de student asumiendo varianzas no iguales.

Tabla 3.3. Prueba de Homogeneidad de varianzas para la escala PD-CRS.

	Estadístico de Levene	Valor de p
Memoria fijación	1.683	0.201
Denominación	8.905	0.005*
Atención mantenida	2.452	0.125
Memoria trabajo	2.447	0.125
Dibujo reloj	6.141	0.017*
Copia reloj	0.417	0.522
Memoria verbal diferida	0.116	0.735
Fluidez verbal alternante	0.595	0.445
Fluidez de verbos	0.257	0.615
Total	1.109	0.298

*Significancia menor a 0.05

Referente a la normalidad, como se aprecia en la tabla 3.4, para ambos grupos las subpruebas de atención sostenida y copia de reloj no presentan normalidad, así mismo no tienen distribución normal la subprueba memoria de fijación para el grupo EP y dibujo de reloj para el grupo sin EP (ver tabla 3.4.).

Tabla 3.4. Resultado de la prueba de normalidad para la escala PD-CRS.

Prueba	Grupo	Shapiro-Wilk	
		Estadístico	Valor de p
Memoria	SIN EP	0.931	0.13
Fijación	CON EP	0.886	.013*

Denominación	SIN EP	0.922	0.085
	CON EP	0.93	0.108
Atención Mantenida	SIN EP	0.756	.000*
	CON EP	0.752	.000*
Memoria Trabajo	SIN EP	0.927	0.109
	CON EP	0.94	0.181
Dibujo Reloj	SIN EP	0.756	.000*
	CON EP	0.932	0.123
Copia Reloj	SIN EP	0.829	.002*
	CON EP	0.82	.001*
Memoria Verbal Diferida	SIN EP	0.968	0.655
	CON EP	0.957	0.403
Fluencia Verbal Alternante	SIN EP	0.965	0.593
	CON EP	0.927	0.096
Fluidez Verbos	SIN EP	0.944	0.234
	CON EP	0.936	0.148
Total	SIN EP	0.963	0.543
	CON EP	0.939	0.169

*Significancia menor a 0.05.

Considerando como más importantes para el análisis los criterios de normalidad, y dado que el puntaje Total cumple con el supuesto de normalidad se considera entonces que se cumple con los requisitos para el análisis de *t* student y covariado con ajuste por edad, escolaridad y depresión. Las subpruebas que no cumplen con normalidad se analizaron además con la prueba U de Mann-Whitney.

La prueba *t* de student para muestras independientes para la escala PD-CRS mostró diferencias significativas para denominación, dibujo del reloj, copia del reloj, fluidez de verbos y puntaje Total. En la tabla 3.5., se muestran los valores de las medias, desviaciones estándar, prueba *t* de student y su significancia.

Tabla 3.5. Resumen estadísticas descriptivas y prueba t de student para la escala PD-CRS entre el grupo sin y con EP.

PRUEBAS DE PD-CRS	NOMBRE DE LA PRUEBA	GRUPO	Puntaje Máximo	Media	Desviación típica	N	Valor de t	Valor de p
	Memoria de fijación	SIN EP	12	8.55	1.79	22	1.274	0.21
		CON EP		7.78	2.19	23		
	Denominación	SIN EP	20	18.00	1.27	22	3.174	0.003*
		CON EP		15.78	3.03	23		
	Atención sostenida	SIN EP	10	8.95	1.40	22	1.388	0.172
		CON EP		8.09	2.59	23		
	Memoria de trabajo	SIN EP	10	4.36	1.71	22	1.206	0.234
		CON EP		3.65	2.21	23		
	Dibujo de reloj	SIN EP	10	8.41	1.30	22	2.962	0.005*
CON EP			6.96	1.92	23			
Copia de reloj	SIN EP	10	9.05	1.00	22	2.124	0.039*	
	CON EP		8.35	1.19	23			
Memoria diferida	SIN EP	12	6.27	2.76	22	0.973	0.336	
	CON EP		5.48	2.71	23			
Fluidez verbal alternante	SIN EP	20	10.05	3.84	22	0.641	0.525	
	CON EP		9.30	3.91	23			
Fluidez de verbos	SIN EP	30	13.32	4.62	22	2.666	0.011*	
	CON EP		9.74	4.38	23			
Puntaje total	SIN EP	134	86.86	12.71	22	2.598	0.013*	
	CON EP		75.13	17.15	23			

*Significancia menor a 0.05

Dado que algunas pruebas no fueron normales, se analizó con la prueba U de Mann-Whitney. No resultaron significativas la prueba de memoria de fijación ($p=0.115$) y atención mantenida ($p=0.128$), mientras que fueron significativas dibujo de reloj ($p=0.002$) y copia de reloj ($p=0.016$). Dado que estas pruebas no consideran el ajuste por edad, escolaridad y depresión, se prefirió realizar las inferencias con los contrastes univariados mediante la prueba de ANCOVA.

En las comparaciones de los puntajes obtenidos en escala PD-CRS ajustado por edad, escolaridad y depresión contrastando ambos grupos (con y sin EP), se encontró que resultaron significativas en el ANCOVA las subpruebas de Denominación, Dibujo de Reloj, Fluidez de Verbos y puntaje Total, ver tabla 3.6.

Tabla 3.6. Comparaciones para la escala PD-CRS ajustadas por edad, escolaridad y depresión con análisis de covarianza.

	NOMBRE DE LA PRUEBA	GRUPO	Puntaje Máximo	Media	Desviación típica	N	ANCOVA COVARIABLES
							edad, escolaridad, depresión Valor de p
PRUEBAS DE PD-CRS	Memoria de fijación	SIN EP	12	8.55	1.79	22	0.304
		CON EP		7.78	2.19	23	
	Denominación	SIN EP	20	18	1.27	22	0.02
		CON EP		15.8	3.03	23	
	Atención sostenida	SIN EP	10	8.95	1.4	22	0.27
		CON EP		8.09	2.59	23	
	Memoria de trabajo	SIN EP	10	4.36	1.71	22	0.77
		CON EP		3.65	2.21	23	
	Dibujo de reloj	SIN EP	10	8.41	1.3	22	0.01
		CON EP		6.96	1.92	23	
Copia de reloj	SIN EP	10	9.05	1	22	0.11	
	CON EP		8.35	1.19	23		
Memoria diferida	SIN EP	12	6.27	2.76	22	0.48	
	CON EP		5.48	2.71	23		
Fluidez verbal alternante	SIN EP	20	10.05	3.84	22	0.88	
	CON EP		9.3	3.91	23		
Fluidez de verbos	SIN EP	30	13.32	4.62	22	0.04	
	CON EP		9.74	4.38	23		
Puntaje total	SIN EP	134	86.86	12.71	22	0.017	
	CON EP		75.1	17.15	23		

ANÁLISIS CUALITATIVO DE LOS ERRORES DEL GRUPO DE PACIENTES CON EP Y SIN EP

Con la finalidad de hacer un análisis cualitativo del tipo de errores encontrados en los pacientes con EP y las personas sin EP, se realizó una clasificación de las fallas observadas, se obtuvo la media, mediana y porcentaje de errores dependiendo el tipo de puntuación que ofrece cada prueba, cuando el tipo de puntaje lo permitió se aplicó la prueba de medianas, prueba no paramétrica que tiene como objetivo comparar las medianas de dos muestras y determinar si pertenecen a la misma población o no, ver tablas de 3.7 a 3.13.

MEMORIA VERBAL

Tabla 3.7. Promedio de palabras recordadas en Memoria de Codificación.

		SIN EP	CON EP
CODIFICACIÓN	ENSAYO1	3.95	2.63
	ENSAYO2	6.84	5.83
	ENSAYO3	8.55	7.78

Tabla 3.8. Promedio de palabras recordadas en Memoria Diferida

MEMORIA DIFERIDA	SIN EP	CON EP
	6.27	5.48

Tabla 3.9 Tipo de errores, media y prueba de medianas de las pruebas de Memoria de fijación y diferida

		SIN EP	CON EP	Prueba de medianas valor de p
MEMORIA FIJACIÓN	TIPO DE ERROR			
	Perseveraciones	2.33	2.77	0.757
	Intrusiones	0.4	0.73	0.259
MEMORIA DIFERIDA	TIPO DE ERROR			Prueba de medianas valor de p
	Perseveraciones	0.5	0.91	0.779
	Intrusiones	0.7	0.91	0.222

DENOMINACIÓN

Tabla 3.10. Tipo y promedio de errores de la prueba de denominación.

TIPO DE ERROR	SIN EP	CON EP	Prueba de medianas valor de p
Parafasia Fonológica	0.05	0.14	0.67
Parafasia Semántica	1.15	2.55	0.196
Punta de la Lengua	0	0.45	0.037*

* Significancia menor a 0.05

ATENCIÓN SOSTENIDA

Tabla 3.11. Tipo y cantidad de errores de la prueba de atención sostenida.

TIPO DE ERROR	Prueba de medianas		valor de p
	SIN EP	CON EP	
Perder datos	1.25	1.59	0.913

MEMORIA DE TRABAJO

Tabla 3.12. Tipo y promedio de errores de la prueba de memoria de trabajo.

TIPO DE ERROR	Prueba de medianas		valor de p
	SIN EP	CON EP	
Secuencia incorrecta	0.9	0.45	0.354
Omisión	0.95	2.32	0.005*

* Significancia menor a 0.05

DIBUJO Y COPIA DE RELOJ

Tabla 3.11. Porcentaje de sujetos con errores en cada ítem evaluado en Dibujo y Copia de reloj.

ÍTEM	DIBUJO RELOJ		COPIA DEL RELOJ	
	SIN EP	CON EP	SIN EP	CON EP
	% de sujetos con errores		% de sujetos con errores	
La figura NO parece reloj	0%	0%	5%	0%
Hay marcas de sectores	5%	9%	5%	0%
Espacio entre los números NO es proporcionado	75%	77%	40%	82%
Hay números diferentes a 1-12	10%	14%	5%	14%
Secuencia 1-12 alterada	10%	27%	5%	9%
No hay dos manecillas	0%	9%	0%	0%
Las manecillas NO son flechas	40%	41%	35%	41%
La manecilla corta señala la hora	25%	68%	25%	32%
Hay palabras escritas	0%	0%	0%	0%
Aparece escrito en número 25	5%	9%	5%	5%

Tabla 3.12 Tabla con ejemplos de Dibujo y copia del reloj de pacientes con EP y personas sin EP.

CON ENFERMEDAD DE PARKINSON		SIN ENFERMEDAD DE PARKINSON	
DIBUJO	COPIA	DIBUJO	COPIA
			
			
			
			
			
			

FLUIDEZ VERBAL

Tabla 3.13. Tipo y promedio de errores de las pruebas de fluidez verbal alternante y de acción.

	TIPO DE ERROR	SIN EP	CON EP	Prueba de medianas valor de p
FLUIDEZ VERBAL DE ACCIÓN	No verbos	0.05	0.18	0.753
	Perseveraciones	1.1	1.73	0.708
FLUIDEZ VERBAL ALTERNANTE	Error alternancia	0.25	0.36	0.554

CAPÍTULO IV. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.

DISCUSIÓN

La PD-CRS es una escala cognitiva específica para EP que consta de 9 tareas e incluye un set de tareas ejecutivas frontales (atención sostenida, memoria de trabajo, fluidez verbal alternante y de verbos, dibujo de reloj, memoria verbal inmediata y diferida), y tareas relacionadas con redes corticales posteriores (denominación por confrontación y copia de reloj) que, según se reporta, estas últimas se alteran en la transición a demencia (Fernández de Bobadilla et al., 2013). La edad es una variable factor a considerar en relación con el funcionamiento cognitivo ya que la edad avanzada influye negativamente en el desempeño de las pruebas y esto, a su vez, se asocia con la Reserva Cognitiva que incluye un ambiente enriquecido y nivel de escolaridad (Arfanakis et al., 2015).

Existen reportes donde se ha encontrado que el nivel educativo universitario no es suficiente para producir diferencias significativas de desempeño entre personas menos escolarizadas, ya que el efecto es temporal y los efectos positivos se relacionan mejor con el tipo de actividad escolar que se lleva a cabo (Flores et al., 2011). Por otro lado, la depresión siendo la alteración neuropsiquiátrica más frecuente en la EP, es parte de las principales variables que pueden impactar en el desempeño cognitivo de pacientes con EP.

Para este estudio se buscó equiparar en ambos grupos las covariables de edad, escolaridad y depresión, ya que se buscaba que los grupos fueran similares y entonces poder atribuir los resultados de la escala cognitiva a la enfermedad de Parkinson y eliminar los factores que pueden influir en la cognición.

La discusión del desempeño de los pacientes con EP y del grupo de personas sin EP, se abordó en dos formas, la parte cuantitativa con el análisis de cada uno de los procesos evaluados con la escala PD-CRS, y el análisis cualitativo donde cabe señalar que las personas con EP siempre mantuvieron una mayor cantidad de errores, y su desempeño clínicamente se aprecia con mayores dificultades para concluir las tareas solicitadas.

Los resultados del análisis de covarianza de este estudio indican diferencias significativas en las pruebas de dibujo del reloj y fluidez de verbos vinculadas con el funcionamiento frontal y dependientes de los niveles de dopamina y que se relacionan con un tipo de deterioro cognitivo estable y característico de los pacientes con EP. Así mismo se encontraron diferencias significativas entre los grupos en la prueba de denominación que se considera un indicador de deterioro cognitivo rápido o con riesgo de demencia, según el autor de la escala PD-CRS.

MEMORIA: Memoria de Fijación y Memoria verbal Diferida

La memoria incluye los procesos de codificación, almacenamiento y recuperación de la información y parte de la posibilidad de orientar la atención a un estímulo (para permitir la codificación) y utilizar procesos ejecutivos para acceder a la recuperación en un contexto particular. Los pacientes con EP tienen fallas en cada uno de estos procesos (Miller & Cummings, 2007; Gratwicke et al., 2015). La prueba de **Memoria de Fijación**, es una tarea basada en el paradigma del aprendizaje de una lista de palabras, consta de tres ensayos e incluye la evaluación de la codificación, almacenamiento y recuperación de la información de manera inmediata. Se sabe que al recibir información ésta se codifica, se organiza para poder almacenar y de esta manera no tener “pérdidas” y que finalmente se recupere la información. Los pacientes con EP tienen dificultades para organizar la información de la mejor manera y, con ello, se esperaría que tuvieran problemas para recuperarla (Tröster, Woods, & Morgan, 2007). En este sentido, para esta muestra se encuentra que el grupo sin EP tiene una media más alta que el grupo con EP (sin ser significativa) y que marca la tendencia de que, en la EP la recuperación inmediata tiene un menor desempeño, es decir, recuperan menos palabras. Al analizar el desempeño de los pacientes con EP, se observa que después de cada ensayo recuperan una mayor cantidad de palabras, lo que nos indica que los pacientes con EP de este estudio exploratorio poseen curva de aprendizaje positiva en etapas iniciales de la enfermedad; sin embargo, con menor volumen que las personas sin EP, al hacer un análisis de los errores por perseveraciones e intrusiones, tenemos que principalmente se presentan perseveraciones ó repetición de una respuesta correcta en un ensayo después de al menos una respuesta intermedia (Possin et al., 2007), aunque se presenta en ambos grupos es más

frecuente en el grupo de personas con EP. Las perseveraciones son un tipo de error que se ha relacionado con patología subcortical como la EP y se atribuye a alteración de los circuitos frontoestriatales y áreas posteriores del hemisferio izquierdo (Possin et al., 2007). Al analizar el desempeño de esta tarea los errores más frecuentes encontrados fueron las perseveraciones, de las cuales de manera recurrente los pacientes reportan la sensación de no haber dicho lo que ya repitieron. En relación a las intrusiones o respuestas que no pertenecen a la lista que había sido leída y que no están en el objetivo actual (Possin et al., 2007) tenemos que son un tipo de error que se presenta en ambos grupos, con menor frecuencia que las perseveraciones, pero los pacientes lo refieren como la intención de cubrir una cantidad de palabras que no recuerdan.

Por otro lado, en la tarea de **Memoria Verbal Diferida**, que es la segunda parte del paradigma de aprendizaje de la lista de palabras, no se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos estudiados. Sin embargo, la cantidad de palabras recuperadas en pacientes con EP es menor que en personas sin EP. Dentro de las principales fallas observadas en los pacientes con EP se encuentran perseveraciones e intrusiones y una media de cinco palabras recuperadas de un total de doce palabras presentadas, fallas similares, aunque en menor cantidad de errores a las observadas en las personas sin EP.

DENOMINACIÓN

La tarea cognitiva de **Denominación** por confrontación consiste en pedirle al paciente que nombre los objetos que se le muestran, requiere de una recuperación ejecutiva eficiente, y depende del almacenamiento del lóbulo temporal y de la información semántica previamente aprendida (la codificación de dicha información semántica tiene lugar en el estado pre-mórbido), por lo que la reserva cognitiva juega un papel importante. Esta prueba es relativamente resistente a las deficiencias atencionales y el pobre desempeño se relaciona con la afectación de los sistemas colinérgicos y en presencia de riesgo de desarrollar demencia (Pagonabarraga & Kulisevsky, 2012; Gratwicke et al., 2015). De manera más específica se ha relacionado con alteraciones en áreas corticales del lóbulo temporal izquierdo, con áreas superiores y más posteriores del temporal y regiones del parietal inferior

(Lezak et al., 2012). Al analizar el desempeño de ambos grupos se clasificaron tres tipos de errores: 1) parafasias fonológicas que se refiere a errores involuntarios por adición, omisión, sustitución, transposición y/o repetición de un fonema, 2) parafasias semánticas que son errores en los que el paciente sustituye una palabra semánticamente relacionada o asociada con la palabra objetivo (Corina et al., 2010) y 3) fenómeno de punta de la lengua o dificultad para encontrar palabras que pueden retrasar la fluidez semántica del habla y que se encuentra desde los primeros años de la EP (Pagonabarraga & Kulisevsky, 2012). Al comparar ambos grupos mediante la prueba de ANCOVA se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas o menor cantidad de respuestas acertadas en el grupo con EP, al desglosar el tipo de errores que predominan se encontró que en la prueba de medianas para determinar si ambos grupos pertenecen o no a la misma población tienen la misma distribución en los errores. Se encontró que existen diferencias estadísticamente significativas en el error de fenómeno de punta de la lengua, lo que nos permite deducir que en este estudio las personas con EP presentan déficit significativo en la tarea de denominación por confrontación de imágenes, que se puede explicar porque las personas con EP presentan en mayor cantidad, errores por la presencia del fenómeno de punta de la lengua que dificulta encontrar el nombre de los estímulos presentados.

ATENCIÓN SOSTENIDA

La atención comprende control ejecutivo, orientación y alerta. El subsistema de control ejecutivo asigna recursos atencionales. Las tareas que requieren un procesamiento o esfuerzo sostenido, y que necesitan mantener un ritmo para atender a un estímulo determinado se reportan afectadas en la EP, sobre todo cuando se requiere de estrategias autodirigidas, reguladas principalmente por las redes fronto-parietales reguladas por las vías noradrenérgicas y colinérgicas (Gratwicke et al., 2015). En la EP los déficits de atención son detectables desde etapas tempranas, en particular en las pruebas sensibles a los déficits en el control ejecutivo, como retención de dígitos.

En la tarea de **Atención Sostenida** de PD-CRS, se le pide al paciente que atienda a la información verbal que se le presenta (secuencias de números y letras) y que reporte la

cantidad de letras que ha escuchado, el nivel de dificultad radica en la cantidad de estímulos a los cuales hay que atender. Los pacientes con EP y las personas sin EP, presentan un desempeño muy similar, las medias de ambos grupos indican que su desempeño es adecuado hasta con 8 estímulos, con más estímulos empiezan a tener errores para reportar adecuadamente la cantidad de letras que se les presentan y también interrumpen al clínico porque informan que “ya se perdieron” y piensan en otra cosa o que ya no pudieron dar continuidad al conteo, falla directamente relacionada con el funcionamiento frontal (Gratwicke et al., 2015). En este sentido habrá que señalar que, contrario a lo planteado en la hipótesis, no se encontraron diferencias en las tareas de atención sostenida, entre los dos grupos. Habrá que considerar que los pacientes están medicados con el precursor de dopamina, y están en etapas iniciales de la enfermedad, lo que podría explicar un desempeño similar a las personas sin EP. Así mismo, los pacientes con EP inician la afectación en los circuitos fronto-subcorticales y esto nos muestra que las redes atencionales relacionadas con circuitos fronto-parietales están conservadas, en este grupo al valorarlo con esta prueba, por lo que la prueba de PC-DRS de atención sostenida no es viable para diferenciar a los pacientes de quienes no lo son. El tipo de error encontrado es la pérdida de datos por perder atención sostenida e interrumpir con otras ideas.

MEMORIA DE TRABAJO

La **Memoria de Trabajo** vinculada a la CPDFL se relaciona con la integridad del funcionamiento de los circuitos fronto-estriatales, y con los niveles de dopamina de la corteza, en la EP se modifica a partir de los precursores de la dopamina que toman los pacientes con EP (Luque-Moreno, López-García, & Díaz-Argandoña, 2012). Las tareas de memoria de trabajo con estímulos visuales están más relacionadas con componentes colinérgicos que dopaminérgicos y suele deteriorarse más rápido que con estímulos auditivo-verbales (Dirnemberg & Jahanshahi 2013), lo cual sucede con la progresión de la EP. En este análisis exploratorio se encontró que los pacientes con EP tienen un buen desempeño hasta con tres estímulos auditivos verbales, muestran una mayor cantidad de errores porque sustituyen alguno de los datos que se les proporcionan, alteran el orden de las secuencias o porque hay pérdida de datos a partir de cuatro estímulos presentados, errores similares a los

observados en las personas sin EP. La prueba incluye sólo estímulos auditivos, mientras que la literatura nos reporta que los déficits se encuentran principalmente relacionados con información visual. El puntaje global de la prueba nos indica que no hubo diferencias estadísticamente significativas en la prueba del ANCOVA entre los grupos, sin embargo, cuando se realiza el conteo del tipo de errores encontrados (fallas de secuenciación y omisión de datos), tenemos que la prueba de medianas indica que la omisión de datos o pérdida de información muestra que ambos grupos se comportaron de forma distinta, lo que permite discernir que en este estudio, las personas con EP al tener que realizar manejo de información en el plano mental se saturan fácilmente y pierden datos que afecta el puntaje de su desempeño.

HABILIDADES VISUOESPACIALES: DIBUJO Y COPIA DEL RELOJ

Como se mencionó previamente la red cortical relacionada con déficits visuoespaciales, parte del NBM a la corteza parietal posterior a áreas prefrontales dorsolaterales y ventrolaterales. La corteza parietal media las funciones sensoriales atencionales y la corteza prefrontal dorsolateral media los componentes motores. La magnitud de la afectación en el NBM se relaciona con la magnitud del declive cognitivo y se relaciona con DEP (Gratwicke et al., 2015).

La tarea de **Dibujo del Reloj**, está relacionada con los procesos de organización viso-espacial, orientación, planeación, y funciones ejecutivas (Lezak et al., 2012). Se atribuye que los pacientes con EP desde etapas iniciales ya presentan fallas para la planeación de tareas visuo-espaciales, mientras que en personas sin EP estas habilidades están conservadas. Esta prueba consiste en pedir a los pacientes que dibujen un reloj de manecillas marcando las 10:25, los elementos evaluados se puntúan con presencia o ausencia de errores, por lo que se calcularon los porcentajes de personas que cometían cada uno de los siguientes fallos: 1) La figura no parece reloj, que para este estudio no hubo personas que fallaran en ninguno de los grupos, 2) Hay marcas de sectores: en el grupo con EP el 9% de personas cometieron este tipo de error contra el 5% de personas sin EP, 3) El espacio entre los números no es proporcionado, es el tipo de error que cometen la mayor cantidad de personas sin EP (75%)

y con EP (77%), lo que indica que en ambos grupos existen dificultades para organizar y orientar visualmente la colocación de los números, 4) Hay números diferentes a 1-12 en el 10% de personas sin EP y en el 14% de personas con EP, 5) La secuencia 1-12 está alterada en el 10% de personas sin EP contra el 27% de personas con EP, 6) No hay dos manecillas, se presentó en el 9% de personas con EP y no hubo error en personas sin EP, 7) Las manecillas no son flechas se presentó en el 40 y 41% de personas para ambos grupos, 8) No se distingue la manecilla corta y la larga en el 25% de personas sin EP y 68% de personas con EP 9) Existen palabras escritas ninguno de los grupos cometió este tipo error, 10) Aparece escrito en número 25 en el 5% de personas sin EP y en el 14% de personas con EP. A partir de estos datos se aprecia que, en este estudio exploratorio, existen más personas con EP que cometen errores marcando sectores o líneas para organizar la distribución de los números, alteran secuencia, no sólo dibujan dos manecillas, las manecillas no distinguen entre horas y minutos, y aparece el número 25. Podemos ver como principales fallas en las personas con EP la falta de simetría y organización para colocar y distribuir los números adecuadamente, principalmente cargados o amontonados hacia el lado izquierdo del reloj, dejan más espacio entre los números iniciales y agrupan o enciman los últimos números, en ocasiones los colocados fuera de la circunferencia del reloj por las fallas de organización espacial. Una cantidad importante dibuja los números rotados a 90° y con mala caligrafía, las manecillas las suelen dibujar del mismo tamaño sin posibilidad de distinguir la que indica las horas, pocas veces representadas como flechas, los trazos para representarlas son con líneas discontinuas, y el origen de las mismas difícilmente se ubica en el centro del reloj. Los trazos para formar la circunferencia también suelen ser con trazos discontinuos que se atribuyen a la dificultad motora que presentan los pacientes con EP, cabe señalar que todos los pacientes y personas sin EP son diestros. Las personas sin EP, muestran una mejor organización espacial, mejor simetría y mejor desempeño al dibujar las flechas de las manecillas, por lo que esta tarea permite mostrar diferencias significativas entre personas con y sin EP.

La tarea de **Copia del Reloj** es una prueba que se caracteriza por evaluar procesamiento visoespacial y habilidades viso-constructivas, tiene implicaciones de áreas parietales y que comprometen al sistema colinérgico. Se ha reportado que en tareas visuales siempre tienen

menor rendimiento los pacientes con EP y que el desempeño empeora con tratamiento anticolinérgico (Bohnen & Albin, 2011). En esta prueba se pide a las personas que copien un reloj de manecillas que se les presenta y marca las 10:25 y se califican la presencia o ausencia de errores. La figura no parece reloj (un 5% sin EP tuvo este error), 2) Hay marcas de sectores (un 5% sin EP tuvo este error, 3) El espacio entre los números no es proporcionado, y relacionado con la planeación y organización espacial se encuentra en personas sin EP (40%) y con EP (82%), 4) Hay números diferentes a 1-12 en el 5% de personas sin EP y en el 14% de personas con EP, 5) La secuencia 1-12 está alterada en el 5% de personas sin EP contra el 9% de personas con EP, 6) No hay dos manecillas es un error que no se presentó, 7) Las manecillas no son flechas se presentó en el 35% de personas sin EP y 41% en personas con EP 8) No se distingue la manecilla corta y la larga en el 25% de personas sin EP y 32% de personas con EP 9) Existen palabras escritas en ninguno de los grupos cometió errores, 10) Aparece escrito en número 25 en el 5% de personas para ambos grupos.

En este sentido tenemos que los pacientes con EP que participaron en este estudio muestran fallas de simetría en la colocación de los números; sin embargo, la severidad de las fallas disminuye al comparar los errores con el dibujo espontáneo, ya que tener el referente a copiar les permite organizar mejor la información, en puntajes el desempeño es similar entre personas con y sin EP, sin embargo, al observar las imágenes de pacientes y personas sin EP, se aprecia que existe mayor desorganización en los trazos y calidad de la imagen global es más desorganizada en los pacientes con EP, la colocación de los números y la grafía en ocasiones es ininteligible en el grupo con EP.

LENGUAJE: FLUIDEZ ALTERNANTE Y DE ACCIÓN

La fluidez verbal involucra al lenguaje y a las funciones ejecutivas (Herrera et al., 2012). En la tarea de **Fluidez Verbal de Acción** para este estudio se le pide al paciente que diga la mayor cantidad de verbos que recuerde durante un minuto. Con base en la literatura revisada se ha establecido que esta tarea es dependiente de los niveles de dopamina en el cerebro, ya que pacientes con EP con medicación tienen un mejor desempeño que sin medicación, e incluso con tratamiento farmacológico los pacientes con EP incluyen verbos poco frecuentes, por lo

que se atribuye que la dopamina interviene en el sistema léxico-semántico específicamente para la recuperación de verbos (Herrera et al., 2012). En este estudio exploratorio se encontró que existen diferencias significativas entre la cantidad de verbos que dicen los pacientes con EP medicados y las personas sin EP. En congruencia con la literatura, la fluidez de verbos, siendo una tarea dependiente de los niveles de dopamina, muestra un menor desempeño dentro del grupo de pacientes en comparación con las personas sin EP. Al analizar el desempeño de los pacientes se encontraron perseveraciones y en menor grado mencionan palabras que no son verbos, también se observa que no recuerdan más verbos y se quedan callados tratando de recuperar más, mientras que las personas sin EP suelen intentar y mencionar incluso en oraciones para apoyarse a recordar más verbos. Para el análisis exploratorio de este estudio, la fluidez verbal de acción es la principal prueba para distinguir la afectación cognitiva característica de la enfermedad de Parkinson y que se ha demostrado que se ve directamente afectada por los niveles de dopamina presentes y a pesar de ser pacientes medicados tienen un menor puntaje que las personas sin EP.

En relación con la tarea de **Fluencia Verbal Alternante**, considerada dentro de las tareas de funcionamiento ejecutivo, se requiere tanto el cambio entre dos categorías como la inhibición de respuestas no relacionadas y se reporta afectada en pacientes con EP sin demencia (Ellfolk et al., 2014), requiere el uso de control interno de la atención para poder realizar un cambio rápido de set mental, la tarea de este estudio consiste en pedirle a los pacientes que digan una palabra que inicie con el sonido /s/ (fluidez fonológica) de manera alternada con el nombre de una prenda de vestir (fluidez semántica). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, pero se puede observar que los pacientes con EP tienden a olvidar la instrucción al estar ejecutando la tarea, por lo que interrumpen para preguntar la letra con la que deben iniciar las palabras o preguntar lo que deben hacer, aun cuando ya hayan dado algunos aciertos, se encuentra que principalmente tienen errores para mantener la alternancia y continúan con un solo tipo de respuesta.

PUNTAJE TOTAL

Con relación a puntaje total de la escala PD-CRS, se encontró que de manera global los pacientes con EP obtienen puntajes más bajos que las personas sin EP. La PD-CRS tiene un punto de corte para determinar si existe deterioro cognitivo o no, que es ≤ 81 (Fernández de Bobadilla et al., 2013), en este sentido se encontró que para este estudio el puntaje total indicó que la media del grupo de pacientes con EP es de 75.1 ± 17.15 , mientras que el grupo de personas sin EP obtuvieron una media de 86.86 ± 12.7 , indicativo de que los pacientes con EP tienen puntajes más bajos y que se detectan casos con deterioro. Este puntaje global de PD-CRS fue estadísticamente significativo para determinar que las medias de los pacientes con EP son menores. Si bien, en varias de las pruebas no se encontraron diferencias significativas el puntaje total resume el déficit global e inferior de las personas con EP.

CONCLUSIONES

Este estudio permitió hacer un análisis del desempeño cognitivo de pacientes con EP, a través de la escala PD-CRS, de la cual su puntaje total nos permitió diferenciar a los pacientes con EP de las personas sin EP, reportando que la suma de los puntajes de las pruebas de los pacientes con EP tienen puntajes significativamente menores.

Se cumple la hipótesis general que asevera que la escala nos permitirá distinguir cognitivamente a los pacientes de las personas sin EP, desde etapas iniciales.

La comparación de los grupos con y sin EP con la escala PD-CRS debe considerar el efecto de la edad, escolaridad y la depresión para poder atribuir los resultados a la escala y no a factores que, dada su relevancia, pueden impactar en el desempeño de la población con EP.

Las pruebas que mostraron puntajes significativamente menores en PD-CRS y que contribuyeron a identificar a los pacientes con EP fueron: denominación, dibujo de reloj, fluidez de verbos y el puntaje total.

En la prueba de denominación por confrontación, se encontraron parafasias fonológicas y semánticas que se relacionan con redes corticales relacionadas a áreas temporales reguladas por acetilcolina, y fenómeno de “punta de la lengua” relacionado con redes frontales reguladas por dopamina. La cantidad de errores del fenómeno de punta de la lengua marcó la diferencia entre los grupos y explicó la razón por la que los pacientes tiene un menor desempeño en comparación con las personas sin EP.

El dibujo del reloj, permitió valorar la organización visoespacial y planeación y vincula redes fronto-parietales, para este estudio se encontró que los errores de organización espacial, la alteración en la secuencia de los números y fallas de atención a detalles como el tamaño de las manecillas son los que principalmente se observaron, y fueron indicativos de la afectación en estas redes corticales en pacientes con EP.

En la prueba de Fluidez de verbos que es una tarea dependiente de los niveles de dopamina existentes, se encontró que las personas con EP emiten una cantidad menor de respuestas

muestran perseveraciones y/o emiten palabras que no son verbos y su desempeño es significativamente menor que en personas sin EP.

En relación a la prueba de atención sostenida los pacientes con EP obtuvieron puntajes menores sin ser estadísticamente significativos, las fallas se presentan por perder la continuidad en la tarea y con ello información.

La prueba de memoria de trabajo no tuvo relevancia en la escala PD-CRS, sin embargo, al analizar el tipo de errores (omisiones y alteración de la secuencia) tenemos que el error de omisión, marca una diferencia significativa entre ambos grupos.

Las pruebas que se esperaban con puntajes significativamente menores como atención sostenida y memoria de trabajo en la prueba de ANCOVA no resultaron así, por lo que se tendrá que considerar que los pacientes se encuentran con precursores de dopamina y también que la literatura reporta que las principales fallas en memoria de trabajo en EP se aprecian con estímulos visuales, mientras que en esta prueba se incluyen únicamente estímulos auditivo-verbales.

Con este estudio se demostró que la escala PD-CRS permite identificar de manera global a personas con y sin EP, y determinar la presencia de deterioro cognitivo con pruebas que valoran las funciones afectadas por la enfermedad de Parkinson.

REFERENCIAS

- Aarsland, D., Creese, B., Politis, M., Chaudhuri, K. R., Dominic, H., Weintraub, D., ... Group, I. (2017). Cognitive decline in Parkinson disease. *Nat Rev Neurolo.*, *13*(4), 217–231.
<https://doi.org/10.1038/nrneurol.2017.27.Cognitive>
- Alberico, S., Cassel, M., & Narayanan, N. (2015). ATVVulnerability.pdf. *Basal Ganglia*, *5*, 51–55.
- Alexander, G. (1986). Parallel Organization of Functionally Segregated Circuits Linking Basal Ganglia and Cortex. *Annual Review of Neuroscience*, *9*(1), 357–381.
<https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.9.1.357>
- Arfanakis, C., Wilson, R., Barth, C., Capuano, A., Vasireddi, A., Zhang, S., & Bennett, D. (2015). Cognitive activity, cognitive function, and brain diffusion characteristics in old age. *Brain Imaging and Behavior*, 1–9.
- Baca Lobera, A. (2009). La Investigación Neurológica y los Adultos Illetrados. *Interamerican Journal of Psychology*, *43*(3), 491–495.
- Barulli, D., & Stern, Y. (2013). Efficiency, capacity, compensation, maintenance, plasticity: Emerging concepts in cognitive reserve. *Trends in Cognitive Sciences*, *17*(10), 502–509.
<https://doi.org/10.1016/j.tics.2013.08.012>
- Bocanegra, Y., García, A. M., Pineda, D., Buriticá, O., Villegas, A., Lopera, F., ... Ibáñez, A. (2015). Syntax, action verbs, action semantics, and object semantics in Parkinson's disease: Dissociability, progression, and executive influences. *Cortex*, *69*(September), 237–254. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2015.05.022>
- Bohnen, N. I., & Albin, R. L. (2011). The cholinergic system and Parkinson disease. *Behavioural Brain Research*, *221*(2), 564–573.
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2009.12.048>
- Braak, H., & Del Tredici, K. (2008). Cortico-basal ganglia-cortical circuitry in Parkinson's

disease reconsidered. *Experimental Neurology*, 212(1), 226–229.

<https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2008.04.001>

Braak, H., Rüb, U., & Del Tredici, K. (2006). Cognitive decline correlates with neuropathological stage in Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, 248(1–2), 255–258. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2006.05.011>

Braak, H., Udo, R., Schultz, C., & Tredici, K. Del. (2006). Vulnerability of cortical neurons to Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 9(3 Supp), 35–44.

Cervantes-Arriaga, A., Rodríguez-Violante, M., López-Ruiz, M., Estrada-Bellmann, I., Zuñiga-Ramírez, C., Otero-Cerdeira, E., ... Martínez-Ramírez, D. (2013). Caracterización de la enfermedad de Parkinson en México: estudio ReMePARK ARTÍCULO ORIGINAL. *Gaceta Médica de México*, 149, 497–501.

Chou, K. L., Amick, M. M., Brandt, J., Camicioli, R., Frej, K., Gitelman, D., ... Marsh, L. (2010). A Recommended Scale for Cognitive Screening in Clinical Trials of Parkinson's Disease, 25(15), 2501–2507. <https://doi.org/10.1002/mds.23362>

Corina, D. P., Loudermilk, B. C., Detwiler, L., Martin, R. F., Brinkley, J. F., & Ojemann, G. (2010). Brain & Language Analysis of naming errors during cortical stimulation mapping : Implications for models of language representation. *Brain and Language*, 115(2), 101–112. <https://doi.org/10.1016/j.bandl.2010.04.001>

Curtis, C. E., & D'Esposito, M. (2004). The effects of prefrontal lesions on working memory performance and theory. *Cognitive, Affective and Behavioral Neuroscience*, 4(4), 528–539. <https://doi.org/10.3758/CABN.4.4.528>

Dirnberger, G., & Jahanshahi, M. (2013). Executive dysfunction in Parkinson's disease: A review. *Journal of Neuropsychology*, 7, 193–224.

Ehrt, U., Brønneck, K., Leentjens, A., Larsen, J., & Aarsland, D. (2006). Depressive symptom

profile in Parkinson's disease: a comparison with depression in elderly patients without Parkinson's disease. *INTERNATIONAL JOURNAL OF GERIATRIC PSYCHIATRY*, 21, 252–258.

Ellfolk, U., Joutsa, J., Rinne, J. O., Parkkola, R., Jokinen, P., & Karrasch, M. (2014). Striatal volume is related to phonemic verbal fluency but not to semantic or alternating verbal fluency in early Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission*, 121(1), 33–40. <https://doi.org/10.1007/s00702-013-1073-2>

Fernández de Bobadilla, R., Pagonabarraga, J., Martínez-Horta, S., Pascual-Sedano, B., Campolongo, A., & Kulisevsky, J. (2013). Parkinson's disease-cognitive rating scale: Psychometrics for mild cognitive impairment. *Movement Disorders*, 28(10), 1376–1383. <https://doi.org/10.1002/mds.25568>

Flores, J., Tinajero, B., & Castro, B. (2011). Influencia del Nivel y de la Actividad Escolar en las Funciones Ejecutivas. *Interamerican Journal of Psychology*, 45(2), 281–292.

Floresco, S. B., & Magyar, O. (2006). Mesocortical dopamine modulation of executive functions: Beyond working memory. *Psychopharmacology*, 188(4), 567–585. <https://doi.org/10.1007/s00213-006-0404-5>

Grahn, J. A., Parkinson, J. A., & Owen, A. M. (2009). The role of the basal ganglia in learning and memory: Neuropsychological studies. *Behavioural Brain Research*, 199(1), 53–60. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2008.11.020>

Gratwicke, J., Jahanshahi, M., & Foltynie, T. (2015). Parkinson's disease dementia: A neural networks perspective. *Brain*, 138(6), 1454–1476. <https://doi.org/10.1093/brain/awv104>

Hawkes, C. H., Del Tredici, K., & Braak, H. (2010). A timeline for Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*, 16(2), 79–84. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2009.08.007>

- Herrera, E., Cuetos, F., & Ribacoba, R. (2012). Verbal fluency in Parkinson's disease patients on/off dopamine medication. *Neuropsychologia*, *50*(14), 3636–3640.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2012.09.016>
- Heuvel, V., Stam, C., Kahn, R., & Hulshoff, P. (2009). Efficiency of functional brain networks and intellectual performance. *Journal Neuroscience.*, *29*(23), 7619–7624.
- Hoehn, M. M., & Yahr, M. D. (1967a). Parkinsonism : onset, progression, and mortality. *Neurology*, *17*(5), 428–442. <https://doi.org/10.1212/WNL.50.2.318>
- Hoehn, M. M., & Yahr, M. D. (1967b). Parkinsonism : onset, progression, and mortality
Parkinsonism: onset, progression, and mortality. *Neurology*, *17*(5), 427–442.
<https://doi.org/10.1212/WNL.17.5.427>
- Huang, W., & Zhou, Y. (2013). Effects of education on cognition al older ages: Evidence from China's Great Famine. *Social Sicence & Medicine*, *98*, 54–62.
- Jankovic, J. (2008). Parkinson's disease: Clinical features and diagnosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, *79*(4), 368–376.
<https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.131045>
- Kehagia, A. A., Barker, R. A., & Robbins, T. W. (2010). Neuropsychological and clinical heterogeneity of cognitive impairment and dementia in patients with Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, *9*(12), 1200–1213. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70212-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70212-X)
- Kierzyńska, Anna, Kozmierski, Rodosław, Kozubski, W. (2011). Educational level and cognitive impairment in patients with Parkinson disease. *Neurologia I Neurochirurgia polska*, *45*(1), 24–31.
- Koziol, L., & Budding, D. E. (2009). *Subcortical Structures and Cognition. Implications for Neuropsychological Assesment.* (Springer, Ed.). New York, USA.
- Kulisevsky, J., & Pascual, B. (2003). *Trastornos Cognitivos y Neuropsiquiátricos en la*

Enfermedad de Parkinson. España: ArsMédica.

Langston, J. W. (2006). The Parkinson's complex: Parkinsonism is just the tip of the Iceberg.

Annals of Neurology, 59(4), 591–596. <https://doi.org/10.1002/ana.20834>

Lezak, M., Howieson, D., Bigler, E., & Tranel, D. (2012). *Neuropsychological Assessment* (5ta. Edici). New York, USA: Oxford University.

Litvan, I., Goldman, J. G., Tröster, A. I., Schmand, B. A., Weintraub, D., Petersen, R. C., ...

Emre, M. (2012). Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Movement Disorders*, 27(3), 349–356. <https://doi.org/10.1002/mds.24893>

Mamikonyan, E., Moberg, P. J., Siderowf, A., Duda, J. E., Have, T. Ten, Hurtig, H. I., ...

Weintraub, D. (2009). Mild cognitive impairment is common in Parkinson's disease patients with normal Mini-Mental State Examination (MMSE) scores. *Parkinsonism and Related Disorders*, 15(3), 226–231. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2008.05.006>

Merello, M. (2016). Parkinson's Disease & Parkinsonism. International Parkinson and

Movements Disorders Society. Recuperado de <http://www.movementdisorders.org/MDS/About/Movement-Disorder-Overviews/Parkinsons-Disease--Parkinsonism.htm>

Miller, B., & Cummings, J. (2007). *The human Frontal Lobes*. USA: :Guildford Press.

Mohr, E., Mann, U. M., Miletich, R. S., Sampson, M., Goldberg, T. E., Grimes, J. D., & Chase,

T. N. (1992). Neuropsychological and Glucose Metabolic Profiles in Asymmetric Parkinson's Disease. *Can. J. Neurol. Sci*, 19, 163–169. <https://doi.org/10.1017/S0317167100042207>

Monchi, O., Petrides, M., Doyon, J., Postuma, R. B., Worsley, 1 Keith, & Dagher Alain.

(2004). Neural Bases of Set-Shifting Deficits in Parkinson's Disease. *Journal of Neuroscience*, 24(3), 702–710. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4860-03.2004>

- Pagonabarraga, J., & Kulisevsky, J. (2012). Cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease. *Neurobiology of Disease*, *46*(3), 590–596.
<https://doi.org/10.1016/j.nbd.2012.03.029>
- Pagonabarraga, J., Kulisevsky, J., Llebaria, G., García-Sánchez, C., Pascual-Sedano, B., & Gironell, A. (2008). Parkinson's disease-cognitive rating scale: A new cognitive scale specific for Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *23*(7), 998–1005.
<https://doi.org/10.1002/mds.22007>
- Peña-Casanova, J. (2007). *Neurología de la conducta y neuropsicología*. (2da. edici). Argentina: Panamericana.
- Piatt, A. L., Fields, J. A., Paolo, A. M., & Tro, A. I. (1999). Action (verb naming) fluency as an executive function measure : convergent and divergent evidence of validity, *37*.
- Poletti, M., Emre, M., & Bonuccelli, U. (2011). Mild cognitive impairment and cognitive reserve in Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*, *17*(8), 579–586.
<https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2011.03.013>
- Possin, K. L., Filoteo, J. V., Roesch, S. C., Zizak, V., Rilling, L. M., & Davis, J. D. (2007). Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology Is a Perseveration a Perseveration ? An Evaluation of Cognitive Error Types in Patients with Subcortical Pathology, (November 2014), 37–41. <https://doi.org/10.1080/13803390490919092>
- Reis, A., Petersson, K. M., Castro-Caldas, A., & Ingvar, M. (2001). Formal schooling influences two- but not three-dimensional naming skills. *Brain and Cognition*, *47*(3), 397–411. <https://doi.org/10.1006/brcg.2001.1316>
- Rojo, A., Aguilar, M., Garolera, M. T., Cubo, E., Navas, I., & Quintana, S. (2003). Depression in Parkinson's disease: clinical correlates and outcome. *Parkinsonism and Related Disorders*, *10*, 23–28.
- Santangelo, G., Barone, P., Ferini-strambi, G. A. L., & Antonini, A. (2014). Validation of the

- Italian version of Parkinson ' s Disease-Cognitive Rating Scale (PD-CRS), 537–544.
<https://doi.org/10.1007/s10072-013-1538-y>
- Scarmeas, N., & Stern, Y. (2003). Cognitive Reserve and Lifestyle. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology.*, 25(5), 625–633.
- Serrano, M., Villena, D., & Granda, D. (2016). Validation of the Parkinson ' s Disease-Cognitive Rating Scale Applying the Movement Disorder Society Task Force Criteria for Dementia Associated with Parkinson ' s Disease, (January), 1–7.
<https://doi.org/10.1002/mdc3.12338>
- Svenningsson, P., Westman, E., Ballard, C., & Aarsland, D. (2012). Cognitive impairment in patients with Parkinson's disease: Diagnosis, biomarkers, and treatment. *The Lancet Neurology*, 11(8), 697–707. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70152-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70152-7)
- Tello, I., Ferreira, J. J., Coelho, M., Rosa, M. M., & Castro-Caldas, A. (2015). Action verbal fluency in Parkinson's patients. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 73(6), 520–525.
<https://doi.org/10.1590/0004-282X20150056>
- Todorova, A., Jenner, P., & Ray Chaudhuri, K. (2014). Non-motor parkinson's: Integral to motor parkinson's, yet often neglected. *Practical Neurology*, 14(5), 310–322.
<https://doi.org/10.1136/practneurol-2013-000741>
- Tredici, K. Del, & Braak, H. (2013). Dysfunction of the locus coeruleus – norepinephrine system and related circuitry in Parkinson ' s disease-related dementia, (October 2012), 774–783. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2011-301817>
- Tröster, A. I., Woods, S. P., & Morgan, E. E. (2007). Assessing cognitive change in Parkinson's disease: Development of practice effect-corrected reliable change indices. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 22(6), 711–718. <https://doi.org/10.1016/j.acn.2007.05.004>
- Tseng, K.-Y. (2009). *Cortico-Subcortical Dynamics in Parkinson's Disease*. (H. Press, Ed.). New York, USA.

Valadez Rodríguez, J. (2006). *Neuroanatomía Funcional*. (Ediciones en Neurociencias México, Ed.) (1ra. edici). Ciudad de México:

Vigliocco, G., Vinson, D., Druks, J., Barber, H., & Cappac, S. (2011). Nouns and verbs in the brain: A review of behavioural, electrophysiological, neuropsychological and imaging, 35, . *Neuroscience And Biobehavioral Reviews*, 35, 407–426.

Yesavage, J. A., Brink, T. L., Rose, T. L., Lum, O., Huang, V., Adey, M., & Leirer, V. O. (1982). Development and validation of a geriatric depression screening scale: A preliminary report. *Journal of Psychiatric Research*, 17(1), 37–49. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(82\)90033-4](https://doi.org/10.1016/0022-3956(82)90033-4)