



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

CAMBIOS COGNITIVOS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE
PARKINSON DE INICIO TEMPRANO Y ESTIMULACIÓN
CEREBRAL PROFUNDA

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
MAESTRO EN PSICOLOGÍA

P R E S E N T A :

LIC. JOSÉ BENJAMÍN HERRERA ARANDA

DIRECTOR DE TESIS:

DRA. HERMELINDA SALGADO CEBALLOS
(UIM EN ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CMNSXXI IMMS)

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTORIAL:

DRA. ANA NATALIA SEUBERT RAVELO (FES-I UNAM)
DR. JORGE BERNAL HERNÁNDEZ (FES-I UNAM)
DR. MARIO ARTURO RODRÍGUEZ CAMACHO (FES-I UNAM)
DR. CARLOS EDUARDO MARTÍNEZ CORTES (IMSS-CMNSXXI)

Los Reyes Iztacala, Estado de México. Mayo 2021



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.

Dedicatoria

A mí madre Reyna Aranda Gijón y a mí padre J. Benjamín Herrera Méndez quienes siempre se esforzaron por enseñarme el camino, y por siempre cuidar de mí. Gracias a ellos he logrado llegar hasta aquí.

A mí hermano David Herrera quién también se convirtió en mi mejor amigo, y con quien siempre cuento para despejarme de las preocupaciones de la vida.

A Nirmayorlanda García por todo el amor, apoyo y amistad que me ha brindado todos estos años y que espero se extiendan por siempre. Te amo con todas mis fuerzas.

A mis tíos, primos y abuelos les agradezco por su constante compañía y apoyo durante toda la vida.

Agradecimientos

Primero quiero agradecer a los doctores y maestros que fungieron como supervisores y docentes en este proceso de enseñanza-aprendizaje, quienes siempre realizaron su labor con dedicación y empeño, ya que de esta manera nos apoyaron a colocar de forma sólida los cimientos de nuestra formación como neuropsicólogos.

Quiero agradecer a la Dra. Hermelinda Salgado por acompañarme y hacerme sentir comprendido y apoyado en cada paso de este proceso, además de por la infinidad de consejos y enseñanzas, ya que gracias a ellos fui capaz de mejorar en cada etapa.

A la Dra. Ana Seubert por haberme hecho parte de un proyecto más grande y, haberme apoyado en todo el camino de la elaboración de esta tesis ya sea con conocimientos, expedientes, apoyo motivacional y sobre todo paciencia.

A la Dra. Guillermina Yáñez por haberme permitido formar parte de esta residencia, pues formarme como neuropsicólogo y vivir esta experiencia era uno de mis mayores sueños.

A mis compañeros de generación porque me dio gusto haber compartido con todos ellos esta experiencia.

A los doctores neurólogos, neurocirujanos y psiquiatras por la confianza depositada para poder trabajar con los pacientes de los distintos servicios.

A los pacientes, quienes me brindaron la confianza de ayudarlos y, de quienes pude aprender mucho.

A mis amigos Eunice, Faber, Ligia, Moisés y Yonathan, quienes siempre me escucharon y dieron un momento de relajación cuando lo necesité, además a Oscar Uc quién siempre estuvo al pendiente de mí a pesar de la distancia.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología por permitirme ser becario, CVU: 855937.

Cambios cognitivos en pacientes con Enfermedad de Parkinson de inicio temprano y estimulación cerebral profunda.

ÍNDICE

RESUMEN	6
Capítulo 1. Enfermedad de Parkinson.....	7
1.1 Epidemiología.....	7
1.2 Sintomatología y características clínicas de la Enfermedad de Parkinson	8
1.2.1 Síntomas motores	8
1.2.2 Síntomas motores en la Enfermedad de Parkinson de Inicio Temprano	11
1.2.3 Síntomas no motores	11
1.2 Fisiopatología de la Enfermedad de Parkinson	13
1.3 Fisiopatología del DBS y efectos colaterales	15
1.4 Características neuropsicológicas de la Enfermedad de Parkinson	17

1.4.1 Deterioro Cognitivo Leve asociado a la Enfermedad de Parkinson	17
1.4.2 Demencia asociada a la Enfermedad de Parkinson	20
1.4 Tratamiento en la Enfermedad de Parkinson	24
1.4.1 Estimulación Cerebral Profunda (DBS)	27
1.4.2 Selección de los pacientes para tratamiento con DBS	28
1.4.3 Aspectos Neuropsicológicos de la DBS en la Enfermedad de Parkinson	29
1.5 Planteamiento del problema	30
1.6 Justificación	31
1.7 Preguntas de investigación y objetivos	32
Capítulo 2. Metodología	33
2.1 Sujetos	33
2.1.1 Criterios de Inclusión	34
2.1.2 Criterios de exclusión	34
2.2 Instrumentos	34
2.3 Diseño de Investigación	36

Procedimiento	36
2.4 Variables	37
Variables independientes	37
Variables dependientes	38
2.5 Análisis de los datos	42
Capítulo 3. Resultados	43
3.1 Análisis de diferencia intragrupal en los distintos dominios cognitivos	44
3.2 Análisis de diferencia intergrupala en los distintos dominios cognitivos	45
3.3 Deterioro Cognitivo Leve, demencia asociada a la Enfermedad de Parkinson y Estimulación cerebral profunda	48
Capítulo 4. Discusión, conclusiones y limitaciones	54
4.1 Discusión	54
4.2 Conclusiones	62
4.3 Limitaciones	63
Referencias	64

RESUMEN

Introducción. La Enfermedad de Parkinson (EP) es un padecimiento neurodegenerativo caracterizado por síntomas motores y no motores como el deterioro cognitivo. En la variante de inicio temprano de la EP (EPIT), los síntomas motores comienzan antes de los 50 años de edad. Aunque diversas investigaciones han reportado una prevalencia similar de deterioro cognitivo leve asociado a EP (DCL-EP) en pacientes con EPIT y pacientes con EP de inicio tardío (pacientes con inicio de los síntomas después de los 50 años de edad) y, en estos últimos, una mayor prevalencia de Demencia asociada a EP (D-EP), existen pocos estudios que den seguimiento a los cambios en el estado cognitivo de pacientes EPIT a largo plazo. La Estimulación Cerebral Profunda (DBS, por sus siglas en inglés) se ha utilizado para disminuir los síntomas motores en la EP y, aunque se han demostrado efectos positivos sobre los síntomas motores, no existe consenso del efecto que tiene sobre los síntomas no motores a lo largo del tiempo en pacientes EPIT. Por lo anterior, es importante evaluar los cambios en el estado cognitivo en pacientes EPIT a lo largo del tiempo e identificar si existe algún efecto sobre dichos cambios al aplicar la DBS. **Objetivo.** Identificar los cambios en el estado cognitivo a través del tiempo en pacientes con EPIT y la influencia de la DBS sobre ellos. **Método.** Se estudiaron 42 pacientes con EPIT, incluyendo tanto pacientes que reciben DBS como pacientes que solamente reciben el tratamiento farmacológico convencional. La muestra quedó conformada por 11 mujeres y 31 hombres, con un rango de edad entre los 41 y los 72 años, todos con edad de inicio de la enfermedad antes de los 50 años. Los datos como la edad, tiempo de progresión de la enfermedad, severidad de los síntomas motores y nivel de escolaridad, además de las puntuaciones obtenidas en las evaluaciones neuropsicológica, fueron utilizados para conocer la progresión de la EP en dos situaciones: con DBS y sin DBS. Lo anterior, a fin de identificar las características tanto de la progresión del deterioro cognitivo en los pacientes con EPIT, como del efecto de la DBS en dicha progresión. Se realizó una primera evaluación neuropsicológica donde se estableció la línea base y al menos un año después (12-81 meses) se le dio seguimiento evaluando la memoria (span de memoria, memoria reciente y aprendizaje), el funcionamiento ejecutivo (fluencia verbal, memoria de trabajo, planeación, inhibición y flexibilidad cognitiva) y las habilidades visuoespaciales (percepción visual y habilidades visoconstructivas); evaluado mediante subpruebas del “Prueba Integral de Exploración Neuropsicológica”, la “Escala Wechsler de Inteligencia para Adultos IV”, “Neuropsi Atención y Memoria”; además se utilizó la “Torre de Londres”, el “Test de Stroop” y el “Test de Clasificación de Cartas de Wisconsin”. Además de la evaluación del estado de ánimo mediante la “Escala de Depresión de Beck”, y cambios neuropsiquiátricos mediante el “Inventario Neuropsiquiátrico de Cummings”. **Resultados.** No se encontraron cambios significativos entre la evaluación basal y la de seguimiento, realizada después de 3 años en promedio, en ninguno de los dominios cognitivos y, tampoco se encontró una influencia de la DBS sobre los dominios evaluados. Con respecto a la prevalencia de pacientes con DCL-EP, esta fue del 45.2%, mientras que la incidencia de pacientes que progresaron de cognición normal a DCL-EP, fue del 25.2%. No se encontraron pacientes que cumplieran con criterios de D-EP ni en la evaluación basal ni en la de seguimiento y tampoco se encontró una influencia del DBS en la progresión de cognición normal a DCL. **Conclusión.** En la muestra con EPIT estudiada en el presente trabajo, el porcentaje de pacientes que en algún momento cumplieron criterios de DCL-EP ya sea en la evaluación basal o en la de seguimiento, fue similar al reportado para los pacientes con EP de inicio tardío. Sin embargo, a diferencia de estos últimos, en los pacientes con EPIT, la presencia de DCL-EP no parece ser un factor de riesgo, al menos a corto y mediano plazo, para el desarrollo de Demencia asociada a la EP. La aplicación de la DBS para el control de los síntomas motores en pacientes con EPIT, no produjo efectos negativos sobre la cognición de dichos pacientes en el corto y mediano plazo.

Capítulo 1. Enfermedad de Parkinson.

La Enfermedad de Parkinson (EP), es una enfermedad neurodegenerativa multisistémica, caracterizada por la presencia de síntomas motores, autonómicos, cognitivos y neuropsiquiátricos (Lang & Obeso, 2004). Fue descrita originalmente en 1817 por James Parkinson en su obra “Essay on the Shaking Palsy”, donde describió los que aún son considerados los síntomas cardinales del padecimiento: temblor en reposo, bradicinesia y rigidez (Parkinson, 1817). Actualmente la EP es el trastorno del movimiento más común y representa la segunda enfermedad neurodegenerativa con más casos (Tysnes & Storstein, 2017).

1.1 Epidemiología

En Europa, la prevalencia de la enfermedad oscila de 108 a 257 pacientes por cada 100,000 habitantes, mientras que la incidencia reportada es de 11 a 19 casos por cada 100,000 habitantes al año (Von Campenhausen et al., 2005). En México, según datos de la Secretaría de Salud, se estima una incidencia de 40 a 50 casos por cada 100,000 habitantes por año. Se ha encontrado que el riesgo de padecer EP depende de la edad, ya que en un estudio realizado en Estados Unidos se encontró una incidencia de 13.4 por cada 100,000 personas al año, de los cuales únicamente el 4% presentaba menos de 50 años de edad (Van Den Eeden et al., 2002).

Más aún, se ha propuesto a la edad de inicio de la EP como un determinante del fenotipo clínico del padecimiento (Wickremaratchi et al., 2009). Debido a lo anterior, se ha considerado para clasificación de la EP, la edad de inicio del padecimiento. El primer subtipo comienza previo a los 21 años y se ha denominado EP Juvenil, mientras que los pacientes cuyo inicio del padecimiento se encuentra entre los 21 y los 50 años de edad, se incluyen en un subtipo al que se le ha denominado EP de inicio temprano (EPIT) (Schrag & Schott, 2006); y aquellos en

quienes los síntomas comienzan después de los 50 años de edad, pueden considerarse con EP de inicio tardío (Wickremaratchi, et al, 2009).

1.2 Sintomatología y características clínicas de la Enfermedad de Parkinson

La EP inicialmente fue descrita por sus síntomas motores (Parkinson, 1817), mientras que los síntomas no motores son menos reconocidos e infrecuentemente tratados (Chaudhuri & Schapira, 2009).

1.2.1 Síntomas motores

El temblor en estado de reposo, la bradicinesia y la rigidez se encuentran entre los primeros síntomas motores de la EP (Rodríguez et al., 2009). Hoehn y Yahr (1967), analizaron a 183 pacientes, 123 debutaron con temblor en estado de reposo como primer síntoma, 21 debutaron con alteraciones de la marcha y 18 con enlentecimiento. En este mismo estudio, el temblor y la rigidez fueron los síntomas más frecuentes, únicamente el 10% de la muestra no presentó temblor y el 10% no tenía rigidez. Otros hallazgos fueron enlentecimiento del movimiento y retraso en la iniciación de este, pérdida de la movilidad espontánea, hipomimia facial, alteraciones de la marcha, dificultades para realizar secuencias de movimientos en los miembros afectados, volumen de voz monótono y en menos ocasiones, disartria. Las alteraciones posturales fueron más frecuentes en casos más avanzados (Hoehn y Yahr, 1967).

También se han descrito algunas alteraciones como disminución de la destreza manual y micrografía (McLennan, Nakano, Tyler & Schwab, 1971), así como hipofonía y sialorrea (Liotti et al., 2003; Tapia et al., 2014).

El temblor en reposo se presenta en un segmento corporal que no se encuentra activado y que además se encuentra libre de la gravedad. Suele ser intermitente, progresivo y asimétrico y empeora en situaciones de ansiedad. Por lo general comienza en los dedos de la mano. Otro

dato importante es que el 75% de los pacientes presenta temblor en reposo. La bradicinesia incluye un tiempo de reacción prolongado para iniciar un movimiento, para detenerlo, para cambiar un patrón motor, así como dificultad para efectuar actos motores simultáneos y repetidos. La Rigidez suele manifestarse como oposiciones breves, seguidas de episodios de relajamiento con pérdidas de la resistencia, que son sucedidos por nuevas oposiciones, fenómeno que es conocido como “signo de la rueda dentada”, también puede encontrarse un aumento del tono muscular más suave y constante denominado en “caño de plomo”. Esta se ha atribuido, en parte a la alteración del reflejo de estiramiento transcortical (Micheli, 2006)

La distonía que no se encuentra relacionada a la medicación puede presentarse en cerca del 30% o más de los pacientes con EP y la prevalencia es mayor en los pacientes que inician la enfermedad antes de los 40 años de edad. La distonía puede preceder a los síntomas clínicos de la EP hasta en alrededor de una década (Ishikawa & Miyatake, 1995; Shetty, et al., 2019; Tolosa

La marcha festinante, se caracteriza por ser una marcha precipitada por una aceleración involuntaria, por rigidez y arrastre de los pies, además de prisa, con inclinación del tronco hacia adelante y los brazos doblados cerca del cuerpo, sin balanceo. Cuando el paciente camina se inclina como si buscara su centro de gravedad. En el congelamiento de la marcha, el cual generalmente ocurre en estadios más avanzados de la EP, el paciente tiene dificultad para iniciar y mantener la locomoción, así como para girar (Alvarado, 2003).

La alteración de los reflejos posturales suele presentarse de forma tardía en el curso de la Enfermedad, a pesar de poder manifestarse en un inicio como una propulsión o retropulsión en la marcha, y una incapacidad de recobrar el equilibrio cuando se es empujado, puede progresar hasta no poder pararse o sentarse sin ayuda, suele provocar caídas y lesiones. Otro

síntoma es el freezing, el cual son episodios breves y bruscos de interrupción de la marcha que luego se reanuda con normalidad. (Micheli, 2006)

Es importante resaltar que la EP es el síndrome parkinsoniano más común, otras entidades similares reciben el nombre de parkinsonismos atípicos, entre los que se encuentran la parálisis supranuclear progresiva, la atrofia de múltiples sistemas y la degeneración corticobasal. Puede ser difícil distinguir entre la EP y los parkinsonismos atípicos en etapas tempranas de la enfermedad, pero la progresión del cuadro a lo largo del tiempo permite la distinción clínica dado el desarrollo de otras características neurológicas (Levin, et al, 2016).

De acuerdo con la progresión de los síntomas motores, Hoehn y Yahr (1967) describieron los siguientes estadios de la enfermedad:

Estadio I: Afectación únicamente unilateral, con mínimo o nulo efecto sobre la funcionalidad.

Estadio II: afectación bilateral o de la línea media, sin afectación del balance.

Estadio III: Primeros signos de afectación de los reflejos de corrección. Esto es evidente por la inestabilidad del paciente, demostrada cuando se le empuja para hacerlo perder el equilibrio con los pies juntos y los ojos cerrados. Funcionalmente el paciente se encuentra limitado en sus actividades, sin embargo, puede realizar trabajos dependiendo del tipo de empleo. Los pacientes son físicamente capaces de llevar una vida independiente, y su discapacidad es de leve a moderada.

Estadio IV: Incapacidad severa, el paciente aún puede caminar y mantenerse sin ayuda, pero se encuentra marcadamente discapacitado.

Estadio V: Confinado a la cama o a una silla de ruedas, a menos que reciba ayuda.

1.1.2 Características motoras en la EP de inicio temprano

En la EPIT se ha descrito que existe una progresión más lenta de la enfermedad. La incidencia de discinesias secundarias al tratamiento con L-dopa es más alta, además se ha encontrado una mayor la incidencia de distonías (inducidas y no inducidas por la medicación), ya que del 14 al 50% de los pacientes presentan este síntoma; la más común ocurre en el pie, donde típicamente inicia como un calambre inducido por el ejercicio, el cual se ha llamado distonía kinestésica del pie. También se puede presentar distonía de la mano y el cuello, así como hemidistonía (Ishikawa & Miyatake, 1995; Tolosa & Compta, 2006; Schrag et al., 1998; Shetty, et al., 2019; Fraix et al., 2000; Quinn, et al., 1987).

1.2.2 Síntomas no motores

Entre los síntomas no motores existen síntomas neuropsiquiátricos como depresión, apatía, ansiedad, irritabilidad, euforia e incluso síntomas psicóticos (Witjas, et al, 2002), mientras que entre los síntomas cognitivos destacan las alteraciones en atención, memoria (Lee, et al., 2005), habilidades visuoespaciales (Crucian, et al., 2010) y funciones ejecutivas (Mckinlay, et al, 2010). Aunado a lo anterior, se pueden presentar síntomas sensoriales como alteraciones olfatorias y visuales, dolor musculoesquelético y neuropático (Zhu, et al, 2016); síntomas disautonomicos como disfagia, salivación excesiva y disnea, entre otros (Witjas, et al, 2002); y los relacionados con el sueño como el trastorno de conducta del sueño REM y la somnolencia diurna (Comella, 2007).

Schrag, et al. (2000) encontraron que el predictor más fuerte para la calidad de vida en pacientes con EP es la depresión, además de la inestabilidad postural y el puntaje de discapacidad reportado en la escala Schwab and England, es por esto que se deben tener

presentes que tanto los síntomas motores como los síntomas no motores afectan la calidad de vida de los pacientes con EP.

Se han descrito síntomas sensoriales como dolor de las extremidades, entumecimiento hormigueo, escozor, frialdad y calor (Chaudhuri, et al., 2006). El dolor en la EP se ha clasificado en cinco tipos: dolor musculoesquelético, radicular neuropático, neuropático central, distónico y acatísico (Ford, 1984).

Entre las alteraciones autonómicas podemos encontrar hipotensión ortostática, trastornos de sudoración, estreñimiento, problemas urinarios, seborrea y sialorrea (Cano de la Cuerda, 2016).

La depresión es una condición psiquiátrica común asociada a la EP, en una revisión de la literatura Veazey, et al., (2005) encontraron en pacientes de inicio tardío una prevalencia del 76%.

Existe evidencia de que la depresión es un componente de la EP y no es una consecuencia de los síntomas motores en estos pacientes, Yasui, (2010) no encontraron una relación entre el grado de disfunción motora y la depresión. Por otro lado, Gustafsson, et al. (2015), encontraron que la depresión puede considerarse un síntoma prodrómico a los síntomas motores de la EP.

Los síntomas psicóticos reportados en pacientes con EPIT pueden ser una consecuencia de factores endógenos y exógenos. La pérdida de proyecciones colinérgicas podría conducir a un procesamiento deficiente de los estímulos sensoriales y eventualmente incluso a desarrollo de síntomas psicóticos. En cuanto a los factores exógenos el más importante es la terapia con dopamimomiméticos o anticolinérgicos. (Bosboom, Corona y Wolters, 2003).

En la EP se pueden identificar algunos trastornos que incluyen hipersexualidad, ludopatía, compulsión a consumir alimentos, comprar y el punding. Estos se denominan trastornos del control de impulsos y se encuentran relacionados al consumo de medicamentos dopaminérgicos. Otra conducta relacionada al consumo de medicamentos dopaminérgicos es el Síndrome de Desregulación dopaminérgica, en el cuál el paciente genera una compulsión por el consumo de fármacos dopaminérgicos (Ávila, et al., 2011).

1.3 Fisiopatología de la Enfermedad de Parkinson

El marcador histopatológico central de la EP son los cuerpos de Lewy, formados por inclusiones de alfa sinucleína, la cual es una proteína que se encuentra en la terminal presináptica (Wakabayashi, et al., 2013).

La clasificación de Braak et al. (2003) por estadios está basada en hallazgos neuropatológicos, con seis cambios secuenciales y aditivos ante la presencia de depósitos de alfa sinucleína.

En el primer estadio, se encontraron lesiones en el núcleo motor del IX y X par craneal y en la zona reticular. En el segundo estadio se encontraron lesiones en el núcleo posterior de la rafe, en el núcleo reticular gigantocelular, y en el complejo coeruleus y subceruleus. En el tercer estadio se encontraron regiones en el mesencéfalo en especial en la pars compacta de la sustancia nigra. En el estadio 4 se encontraron lesiones en el prosencéfalo, la afectación cortical está limitada a la mesocorteza temporal y la allocorteza, mientras que el neocortex permanece intacto.

En el estadio 5 se encontraron lesiones en la corteza sensorial de asociación y en la neocorteza frontal. En el estadio 6 se encontraron lesiones en áreas primarias somatosensoriales y motoras.

Por otro lado, la proteína TAU ha sido descrita como un componente incorporado dentro de los filamentos de los cuerpos de Lewy, junto con la alfa sinucleína. Un incremento de la fosforilación de TAU en SER396 también ha sido descubierto en sinapsis de los cerebros con

EP. La ocurrencia en conjunto de especies fosforiladas de TAU y las inclusiones de alfa sinucleína en los cuerpos de lewy podrían indicar una interacción fisiológica y fisiopatológica (Lei, et al., 2010).

Con respecto a los cambios funcionales en el cerebro en la EP, algunas investigaciones han hecho uso de la teoría de grafos, la cual es una rama de las matemáticas que ha sido utilizada para el estudio de las estructuras y el funcionamiento de sistemas que están integrados por numerosos elementos y sus conexiones. Los métodos de la teoría de grafos han sido utilizados para entender la arquitectura, desarrollo y evolución de las redes cerebrales (Sporns, 2018). Los grafos podrían considerarse colecciones de elementos (nodos o vértices) con sus respectivas conexiones que en su forma más simple, pueden ser resumidas en forma de una matriz de conexión. Los nodos en el cerebro pueden ser neuronas individuales o regiones cerebrales, dependiendo de la técnica de medición (Sporns, 2018).

Cao et al. (2020) utilizaron la teoría de grafos para conocer los cambios funcionales en el cerebro y el rendimiento en distintas tareas. Se encontró que problemas en la memoria de trabajo podrían estar relacionadas con una disminución de las conexiones del lóbulo occipital inferior dentro de la arquitectura funcional del cerebro, mientras que para la memoria verbal inmediata existiría una disminución en la conectividad del lóbulo frontal.

En otro estudio realizado por Tomografía por Emisión de Positrones, se encontró que existe una disminución metabólica en el lóbulo parietal inferior, y el giro frontal medio en pacientes con DCL-EP, en esas áreas el metabolismo de los pacientes con DCL-EP multidominio fue menor que el de los pacientes con DCL-EP de dominio único, mientras que el grupo con DCL-EP de dominio único no presentó diferencias con los pacientes sin DCL-EP (Huang, et al., 2008).

Hou, et al. (2016) encontraron una disminución en la conectividad del giro precentral, ínsula, el lobulillo parietal anterior inferior, y en el giro frontal medio, comparando el grupo con Parkinson en comparación con el grupo control, mientras que entre los grupos con y sin DCL-EP únicamente se encontraron diferencias entre los giros mediales frontal y temporal. También se encontró una relación entre el hipocampo y giro frontal inferior con alteraciones mnésicas.

La fisiopatología de la DE-P aún no está del todo clara, se ha reportado una disminución de la actividad colinérgica en regiones anteriores del cerebro. Por ejemplo, Un estudio que comparó pacientes con Enfermedad de Alzheimer leve, pacientes con D-EP, pacientes con EP sin demencia y controles sanos, encontró que en comparación con los controles sanos los pacientes con D-EP fueron el grupo que presentó menor actividad colinérgica en la corteza frontal, temporal y parietal, estos estuvieron seguidos por el grupo con EP sin demencia, y quienes mostraron menores reducciones en la actividad colinérgica fueron los pacientes con Alzheimer, con excepción del lóbulo temporal, pues estos pacientes tenían un déficit importante en esta región (Bohnen et al., 2003).

Fisiología del DBS y efectos colaterales

Aunque los mecanismos terapéuticos del DBS no son del todo conocidos existe un consenso general de que activa elementos neuronales, ya sea axones o sus terminaciones presinápticas, la activación resulta en la generación de un potencial de acción. El potencial de acción es causado por que una carga eléctrica fluctúa a través de la membrana celular de la neurona que cambia el voltaje (Montgomery, 2010).

Los núcleos de la base han sido subdivididos en regiones motoras límbicas y asociativas. Con la hipótesis de los núcleos de la base como un sistema, y el núcleo subtálmico como un

regulador, los síntomas motores y no motores de la EP y los efectos de los diferentes tratamientos podrían explicarse bajo este modelo integrativo (Daniels & Volkmanm, 2012).

El núcleo subtálmico esta subdividido en una región motora dorsolateral, una zona de asociación ventromedial, y un territorio medial límbico. Cada territorio recibe inputs de diferentes segmentos del globo pálido, el globo pálido externo y la sustancia nigra pars reticulada. Esos inputs-outputs interactúan con el control motor, oculomotor, cognitivo y emocional. Los efectos neuropsiquiaticos colaterales a la neuroestimulación son bastante comunes, pero es importante distinguir de aquellos que se dan en la fase de adaptación, que incluye posterior a los 2 meses de la operación, y a largo plazo, posterior a los 12 meses de la cirugía (Daniels & Volkmanm, 2012). La estimulación demasiado ventral del NST puede causar depresión, manía, y problemas del control de impulsos. Aunque los mecanismos exactos no están claros, mover el campo eléctrico en dirección dorsal frecuentemente resuelve esos problemas (Montgomery, 2010).

Ventral al GPi se encuentra el tracto óptico, posterior a él se encuentra la capsula interna, y anterior a éste se encuentra la región no motora, sobre la cuál su estimulación puede causar cambios en cognición y en personalidad, aunque la incidencia de estos problemas es menor que en la estimulación sobre el núcleo subtálmico (Montgomery, 2010).

1.3 Características Neuropsicológicas de la Enfermedad de Parkinson

Actualmente se sabe que las alteraciones cognitivas son comunes en la EP y que los pacientes pueden presentar algún grado de deterioro cognitivo en las etapas iniciales de la enfermedad (Muslimovic, et al., 2005; Williams, et al., 2006). Los síntomas cognitivos en la EP pueden incluir alteraciones en las funciones ejecutivas, las habilidades visuoespaciales, algunas

alteraciones de memoria y lenguaje (Mckinlay, et al., 2010; Galtier, et al., 2009; Lee, et al., 2005), así como en la atención y en la velocidad de procesamiento (Alonso et al., 2003).

1.3.1 Deterioro cognitivo leve asociado a la Enfermedad de Parkinson

En un metaanálisis que analizó 8 estudios, encontró que DCL-EP es bastante común en pacientes sin D-EP. La media para la prevalencia en los distintos estudios analizados fue de 26.7% y el rango se encontró entre el 18.9 y el 38.2%. Se ha planteado que la probabilidad de presentar DCL-EP se incrementa con la edad, el tiempo de evolución de la enfermedad y la severidad de ésta. El deterioro puede ocurrir en un amplio rango de dominios cognitivos, siendo el deterioro de un único dominio más común que el de múltiples dominios y, el no amnésico más común que el amnésico (Litvan et al., 2011). Lo relevante es que el 62% de los pacientes con EP y DCL-EP progresan a demencia en un período relativamente corto de tiempo (Janvin et al., 2005).

Con respecto a la EPIT, en un estudio realizado en población mexicana, se reportó que el 31% de los pacientes presentaron DCL-EP, de los cuales, el 86% presentaron el subtipo de dominio múltiple y de estos, el 46% tenía una afectación en dos dominios, el 33% en tres dominios y solamente el 4 % presentó afectación en 4 dominios. En esta misma investigación, no se encontró una relación entre el DCL-EP y la edad, la edad de inicio de los síntomas motores, el tiempo de evolución de la enfermedad, la severidad de los síntomas motores, los años de educación formal, ni la estimación de inteligencia premórbida. Los síntomas depresivos tampoco difirieron entre los pacientes que presentaron DCL-EP y los que no (Seubert et al., 2016).

En cuanto a la evaluación neuropsicológica del DCL-EP, la International Parkinson's and Movement Disorder Society (MDS) establece que ésta debe incluir cinco dominios cognitivos:

atención/memoria de trabajo, funcionamiento ejecutivo, lenguaje, memoria y habilidades visuoespaciales. Además, la MDS recomienda la utilización de al menos dos pruebas para cada uno de los dominios. En la tabla 2 se puede observar un ejemplo del tipo de subpruebas adecuadas para cada dominio cognitivo propuestas por la MDS (Litvan et al., 2012).

La recomendación de utilizar en la evaluación neuropsicológica dos pruebas por dominio cognitivo es particularmente aplicable para estudios de investigación, porque esto permite la correcta subdivisión en los subtipos del DCL-EP catalogados por la MDS y permite alcanzar una mayor sensibilidad en los estudios epidemiológicos (Litvan et al., 2012).

La presencia de dos test con alteraciones en un único dominio cognitivo, dominios preservados, correspondería al subtipo de DCL-EP de dominio único. Si existen alteraciones en al menos un test de dos o más dominios, entonces correspondería a DCL-EP de múltiples dominios. Los criterios propuestos recomiendan la especificación del dominio afectado, en lugar del uso de la terminología amnésico o no amnésico, de esta manera las potenciales diferencias entre los subtipos de DCL pueden ser mejor estudiadas (Litvan et al., 2012).

Tabla 1. Criterios para identificar el Deterioro Cognitivo Leve asociado a la Enfermedad de Parkinson, establecidos por la MDS.

Inclusión	Exclusión	Guía para los niveles de certeza I y II
Diagnóstico de EP establecido clínicamente utilizando criterios UK PD Brain Bank	Diagnóstico de demencia asociada a la EP Explicaciones primarias alternativas para el déficit cognitivo	Nivel I. Evaluación breve: Alteración en una escala global de habilidades cognitivas validada para su uso en EP, o alteración en al menos dos pruebas, cuando se realice una evaluación neuropsicológica breve
Inicio insidioso del deterioro cognitivo reportado por el evaluador	Presencia de otros síntomas asociados a la EP que, en la	Nivel II. Evaluación extensa: evaluación que incluya dos pruebas por

Los déficits cognitivos no interfieren significativamente con la independencia funcional, aunque pueden presentarse dificultades sutiles en tareas instrumentales.

opinión del evaluador, cada uno de los cinco dominios pueden influenciar cognitivos. Alteración en las pruebas en un mismo dominio o una prueba en dos dominios cognitivos diferentes.

La alteración neuropsicológica se demuestra por: desempeño 1-2 DE por debajo de normas apropiadas, declive significativo demostrado en evaluaciones sucesivas, declive significativo del nivel premórbido estimado

Nota. EP, enfermedad de Párkinson; MDS, Movement Disorder Society Tomado de Litvan et al., (2012).

Tabla 2. Subpruebas neuropsicológicas propuestas para la evaluación del Deterioro Cognitivo Leve en la Enfermedad de Parkinson

Dominio cognitivo	Prueba neuropsicológica
Atención y memoria de trabajo	Secuencia de números y letras
	Claves WAIS IV
	Trail Making Test
	Dígitos en orden directo e inverso
	Test de los colores y palabras de Stroop
Funcionamiento ejecutivo	Test de Clasificación de cartas de Wisconsin
	Torre de Londres
	Test de Fluidez verbal

Lenguaje	Semejanzas
	Test de denominación por confrontación
Memoria	Aprendizaje de lista de palabras con recuerdo diferido
	Recuerdo de un texto con recuerdo diferido
Habilidades visuoespaciales	Test del reloj a la copia
	Test de organización visual de Hooper
	Test de memoria visoespacial BRIEF
	Test de orientación de líneas de Benton

Tomado de Litvan et al., (2012).

1.3.2 Demencia asociada a la Enfermedad de Parkinson

La prevalencia puntual de demencia en pacientes con EP de inicio tardío puede variar entre los diferentes reportes, aunque parece oscilar entre el 27 y el 35 % (Aarsland, et al., 2005).

En el caso de la D-EP en pacientes EPIT, en una investigación realizada por Schrag et al., (1998) en pacientes con inicio del padecimiento antes de los 40 años de edad, en la que se utilizó un test cognitivo de tamizaje vía telefónica, el cual había sido normalizado para su aplicación por este medio, ellos encontraron en una muestra de 98 pacientes, que después de un promedio de 18 años de evolución del padecimiento, solamente el 19% cumplía con el punto de corte para demencia. La demencia fue poco común en pacientes con menos de 60 años (13%), con mayor número de casos en aquellos que superaban los 60 años de edad (43%). Además, la demencia se encontró únicamente en un paciente con menos de 10 años de evolución de la enfermedad. La edad actual fue el mayor predictor de demencia (Schrag, et al., 1998). Una

importante limitación es que al momento de la realización de este estudio aún no se habían establecido los criterios para DCL-EP y D-EP.

En una investigación realizada en pacientes con EPIT en México, ninguno de los sujetos estudiados cumplió con los criterios para diagnóstico de D-EP (Seubert et al., 2016). En el caso de la prevalencia acumulada para demencia asociada a la EP de inicio tardío, se ha descrito que el 80% de los pacientes presentan criterios de D-EP tras 20 años de evolución (Hely et al., 2008), mientras que en el caso de los pacientes con EPIT se desconoce este dato.

A continuación, se pueden observar las características y los criterios que se requieren para hacer el diagnóstico demencia asociada a EP (Emre, et al., 2007):

Tabla 3. Características y criterios que se requieren para el diagnóstico de D-EP

I Características principales
1. Diagnóstico de la enfermedad de Parkinson según los criterios del Queen Square Brain Bank.
2. Un síndrome de demencia con inicio insidioso y progresión lenta, que se desarrolla dentro del contexto de la enfermedad de Parkinson establecida y diagnosticada por antecedentes clínicos, examen clínico y mental, definida como:
• Deterioro en más de un dominio cognitivo.
• Representando una disminución del nivel premórbido
• Déficits lo suficientemente graves como para perjudicar la vida diaria (social, ocupacional o personal), independientemente de la discapacidad atribuible a los síntomas motores o autónomos
II Características clínicas asociadas.
1. Características cognitivas:
• Atención: deteriorada. Deterioro en la atención espontánea y focalizada, bajo rendimiento en tareas atencionales; actuación puede fluctuar durante el día y en el día a día

- Funciones ejecutivas: deterioradas. Deterioro en tareas que requieren iniciación, planificación, formación de conceptos, búsqueda de reglas, cambio de conjunto o establecer mantenimiento; alteración de la velocidad mental (bradipsiquia)

- Funciones visuoespaciales: deterioradas. Deterioro en tareas que requieren orientación, percepción o construcción visual-espacial

- Memoria: deteriorada. Deterioro en el recuerdo libre de eventos recientes o en tareas que requieren aprender material nuevo, generalmente la memoria mejora con las indicaciones, el reconocimiento suele ser mejor que la recuperación libre

- Lenguaje: funciones principales en gran parte preservadas. Dificultades para encontrar las palabras y comprensión limitada de oraciones complejas

2. Características del comportamiento:

- Apatía: disminución de la espontaneidad; pérdida de motivación, interés y comportamiento esforzado

- Cambios en la personalidad y el estado de ánimo, incluidos los rasgos depresivos y la ansiedad.

- Alucinaciones: visiones mayormente visuales, generalmente complejas, formadas de personas, animales u objetos.

- Delirios: generalmente paranoicos, como la infidelidad, o delirios fantasma (huéspedes no bienvenidos que viven en el hogar)

- Somnolencia diurna excesiva

III. Características que no excluyen demencia asociada a EP, pero hacen que el diagnóstico sea incierto

- La coexistencia de cualquier otra anomalía que por sí sola puede causar deterioro cognitivo, pero que se considera que no es la causa de demencia, por ejemplo, la presencia de enfermedad vascular relevante en imágenes

- Intervalo de tiempo entre el desarrollo de síntomas motores y cognitivos no conocidos

IV. Características que sugieren otras afecciones o enfermedades como causa de discapacidad mental, que, cuando están presentes, hacen que sea imposible diagnosticar confiablemente demencia asociada a EP

- Síntomas cognitivos y de comportamiento que aparecen únicamente en el contexto de otras condiciones como:
 - Confusión aguda debido a
 - a. Enfermedades o anomalías sistémicas.
 - b. Intoxicación por drogas
 - Depresión mayor según el DSM IV
- Características compatibles con los criterios de "Demencia vascular probable" de acuerdo con NINDS-AIREN (demencia en el contexto de enfermedad cerebrovascular según lo indicado por signos focales en el examen neurológico, como hemiparesia, déficit sensoriales y evidencia de enfermedad cerebrovascular relevante mediante imágenes cerebrales y, una relación entre los dos como lo indica la presencia de uno o más de los siguientes: aparición de demencia dentro de los 3 meses posteriores a un accidente cerebrovascular reconocido, deterioro abrupto en la cognición funciones y progresión gradual y fluctuante de déficits cognitivos).

Dentro de los Criterios para el diagnóstico de Demencia asociada a la EP, se consideran los siguientes:

Tomado de Emre et al., (2007).

Tabla 4. *Criterios para el diagnóstico de D-EP probable y posible.*

Demencia asociada a EP probable
A. Características principales: ambos deben estar presentes
B. Características clínicas asociadas:
<ul style="list-style-type: none"> • Perfil típico de los déficits cognitivos, incluido el deterioro en al menos dos de los cuatro dominios cognitivos centrales (alteración de la atención que puede fluctuar, funciones ejecutivas deterioradas, deterioro de las funciones visoespaciales y afectación de la memoria por recuerdo libre que generalmente mejora con las ayudas). • La presencia de al menos un síntoma conductual (apatía, depresión o ansiedad, alucinaciones, delirios, somnolencia diurna excesiva) apoya el diagnóstico de demencia asociada a EP probable, la falta de síntomas de comportamiento, sin embargo, no excluir el diagnóstico

-
- C. Ninguna de las características del grupo III presente
 - D. Ninguna de las características del grupo IV presente
- Posible demencia asociada a EP
- A. Características principales: ambos deben estar presentes
 - B. Características clínicas asociadas:
 - Perfil atípico de deterioro cognitivo en uno o más dominios, como afasia prominente o de tipo receptivo (fluido), o amnesia pura de tipo de falla de almacenamiento (la memoria no mejora con las señales o las tareas de reconocimiento) con atención preservada
 - Los síntomas de comportamiento pueden o no estar presentes, o:
 - C. Una o más de las características del grupo III presentes
 - D. Ninguna de las características del grupo IV presente

Tomado de Emre et al., (2007).

1.4 Tratamiento de la Enfermedad de Parkinson

Con relación al tratamiento de la EP, el más usado es el farmacológico, para el cual se utilizan generalmente 3 tipos de medicamentos, la levodopa, la cual actúa como un sustrato para convertirse en dopamina en las terminales del circuito dopaminérgico/nigroestriado (Rueda, et al., 2014), los agonistas dopaminérgicos como el pramipexol (Cánovas et al., 2014) y los inhibidores de la MAO tipo B. También se utilizan anticolinérgicos y Amantadina (Cervantes, et al., 2014).

Sin embargo, tras el uso prolongado de dichos fármacos comienzan a presentarse algunas complicaciones. Schrag et al., (1998), en un estudio longitudinal donde se le dio seguimiento a más de 100 pacientes con EPIT, encontró que más del 25% de los pacientes desarrollaron efectos adversos una semana después de haber comenzado el tratamiento con levodopa y más del 40% dentro de los 6 meses siguientes. Después de 5 años de tratamiento con levodopa, cerca del 91% desarrolló discinesias y el 92% fluctuaciones motoras, y todos los pacientes desarrollaron estos

síntomas después de 10 a 12 años de tratamiento. En la tabla 5 se presentan los tratamientos más conocidos y utilizados en el manejo de la EP (Lang & Obeso, 2004).

Las neuronas dopaminérgicas operan en modo tónico o fásico, en determinadas condiciones fisiológicas. El modo fásico ante la estimulación externa es una característica de las neuronas en el área tegmental ventral, que se relaciona al circuito de la recompensa, la estimulación crónica por medicación dopaminérgica puede causar fenómenos como las discinesias, los trastornos del control de impulsos y el síndrome de desregulación dopaminérgica (Daniels & Volkmanm, 2012).

Tabla 5. *Tratamientos disponibles para el control de los síntomas en la Enfermedad de Parkinson*

Farmacológicos		
Nombre del fármaco	Mecanismo de acción	Indicaciones
Levodopa (benserazida o carbidopa)	Precursor de la dopamina (restaura la concentración de dopamina intracerebral)	Tratamiento más eficaz aplicado de forma individual
Bromocriptina, pergolida, apomorfina	Activa tanto los receptores D1 como los D2	Manejo de las fluctuaciones motoras
Cabergolina, lisurida, pramipexol, ropinirol.	Agonista de receptores D2	Prevención y manejo de las complicaciones motoras
Selegilina	Inhibidor de la Monoamino-Oxidasa-B (incrementa la disponibilidad de dopamina)	En etapas tempranas de la enfermedad; potenciales efectos neuroprotectores (no probados clínicamente), manejo de las fluctuaciones motoras.

Tolcapone o entacapone	Inhibidor de la Catecol-O-Metil transferasa (prolonga la vida media de la levodopa)	Manejo de las fluctuaciones motoras.
Anticolinérgicos	Bloquea los receptores muscarínicos de la acetilcolina	En etapas iniciales puede ser más efectivo para el temblor
Amantadina	Antagonista NMDA	En etapas iniciales, cuando la levodopa produce discinesias

Tratamientos quirúrgicos

Cirugía	Mecanismo de acción	Indicaciones
Talamotomía	Reducción sincrónica del temblor relacionado al disparo neuronal en el núcleo Ventral intermedio del tálamo	Tratamiento de pacientes seleccionados con temblor unilateral
Palidotomía	Reduce la excesiva o anormal actividad neuronal en el Globo pálido interno	Sus efectos están principalmente dirigidos al lado del cuerpo contralateral a la lesión, tratamiento en etapas avanzadas de la enfermedad. Útil cuando la levodopa produce discinecias

Estimulación talámica	Afecta al temblor relacionado al disparo neuronal en el núcleo ventral intermedio del tálamo	Pacientes seleccionados con temblor unilateral o bilateral.
Estimulación subtálmica o del globo pálido	Influye la actividad neuronal anormal en el núcleo subtálmico o en el Globo pálido interno.	Efecto en las características cardinales, tratamiento bilateral más seguro que las lesiones bilaterales.

Tomado de Lang y Obeso, (2004)

1.4.1 Estimulación Cerebral Profunda

Debido a los efectos secundarios del tratamiento farmacológico, se han buscado tratamientos alternativos para la EP, entre los que se encuentra la estimulación cerebral profunda (DBS, por sus siglas en inglés: Deep Brain Stimulation). Ésta consiste en la implantación de un electrodo en el núcleo subtálmico o en el globo pálido interno de forma unilateral o bilateral, conectado a través de una extensión a un generador de impulsos eléctricos (Rueda-Acevedo et al., 2014).

Los resultados obtenidos con el uso de la DBS han sido alentadores, ya que se han reportado mejorías en el temblor, la rigidez y la bradicinesia, pero sobre todo en el porcentaje de discinesias y fluctuaciones motoras, además de mejoras en el tiempo de ON, así como en las puntuaciones en las diferentes escalas motoras. No obstante lo anterior, el éxito de la terapia depende del protocolo de selección de pacientes, de la exactitud en la implantación de los electrodos y de la programación de los mismos (Rueda et al., 2014). Por otro lado, si bien la DBS se considera un procedimiento seguro desde el punto de vista médico, neuropsiquiátrico y

cognitivo, factores como la correcta selección de los pacientes, así como el núcleo de implantación (núcleo subtalámico o globo pálido interno), son factores que influyen en los posibles resultados adversos del procedimiento a corto y largo plazo (Guridi et al., 2009; Rodríguez, et al., 2014). Aunque no existen estudios de seguimiento en pacientes con EPIT a quienes se les ha aplicado la DBS, los estudios con pacientes con EP de inicio tardío demuestran que se pueden presentar cambios neuropsiquiátricos inmediatos como depresión (Bejanni, 1999); así como cambios cognitivos específicos caracterizados por disminución en la fluidez verbal, atención selectiva y memoria verbal, sobre todo cuando se estimula el núcleo subtalámico (Smeding, 2006). En contraparte, la estimulación del globo pálido interno ha demostrado menor riesgo cognitivo (Guridi et al., 2009).

1.4.2 Selección de los pacientes para tratamiento con DBS.

Se ha determinado que los principales determinantes de fracaso terapéutico de la DBS son la realización de procedimientos inapropiados de tamizaje y selección, la falta de entrenamiento del personal médico involucrado y la carencia de un equipo interdisciplinario durante todo el proceso (Rodríguez, et al., 2014).

La creación de un equipo conformado por neurólogos, neurofisiólogos, neurocirujanos funcionales, neuropsicólogos, neuropsiquiatras e internistas y su correcta interacción en el período preoperatorio, son clave para disminuir el riesgo de complicaciones y obtener un desenlace satisfactorio con la DBS (Chan et al., 2009).

El papel del neuropsicólogo es clave en el proceso, debido a que existen evidencias de que el uso de la DBS tiene efecto sobre el funcionamiento cognitivo, el estado de ánimo y la conducta. Con base en lo anterior, la evaluación neuropsicológica pre y posoperatoria debe incluir sobre todo las escalas globales de cognición, memoria y funcionamiento ejecutivo

además del seguimiento de la evolución del paciente por parte de un neuropsicólogo (Rodríguez, et al., 2014). Se han descrito al menos 4 razones por las cuales la evaluación neuropsicológica es vital en estos casos (Okun et al., 2007):

1. Para la correcta selección de los pacientes candidatos a DBS, ya que puede detectar pacientes en algún estadio demencial por el que estos no serían aptos para la cirugía.
2. Puede establecer una línea base del estado cognitivo del paciente previo a la cirugía a fin de compararlo contra una evaluación posquirúrgica para conocer los cambios que pudieran presentarse en la cognición debido a esta.
3. Puede ayudar a determinar que las expectativas del paciente sean razonables, además de ayudar en la detección de los factores estresantes familiares y sociales.
4. Para evaluar el efecto tanto a corto como a largo plazo de la DBS.

1.4.3 Aspectos neuropsicológicos de la DBS en la Enfermedad de Parkinson.

Un problema que se ha podido observar en los pacientes intervenidos para aplicación de la DBS en el núcleo subtalámico es que un porcentaje de éstos se deteriora cognitivamente a largo plazo. Así, Ostergaard y Sunde (2006) reportan una incidencia de demencia del 21 % a los 5 años en el grupo de pacientes intervenidos, ya sea por pérdida de la memoria o por alteraciones en las funciones ejecutivas. La edad media del grupo de pacientes intervenido que cursó con demencia fue de 64 años, con una media de evolución de la enfermedad de 22 años, en comparación con una media de 59 años de edad y 15 años de evolución de los pacientes intervenidos que no presentaron esta complicación. Una limitación de este estudio es que no

incluyo pacientes EPIT que se sometieron al proceso quirúrgico para la instalación del neuroestimulador, por lo cual los resultados podrían estar relacionados a la edad o al tiempo de evolución del padecimiento y no al DBS, o bien podrían ser combinación de estas tres variables. Además, en este estudio se utilizaron los criterios del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales en su cuarta edición (DSM-IV).

1.6 Planteamiento del problema

A pesar de que en la mayoría de las investigaciones realizadas en pacientes con EPIT se reporta una baja prevalencia de D-EP, el deterioro cognitivo progresivo podría tener consecuencias graves en su calidad de vida, debido a la temprana edad en la que inicia la enfermedad en estos pacientes, quienes aún se encuentran en una etapa muy importante de su vida laboral, familiar y social (Schrag Jahanshahi y Quinn, 2000).

Pedersen et al., (2017), encontraron que el 20.2% de los pacientes de su muestra cumplía con los criterios de DCL-EP en la línea base. La incidencia de DCL-EP fue del 9.9% después de un año, del 23.3% después de 3 años y del 28.9 % después de 5 años, mientras que el 39.1% de los pacientes que presentaron DCL-EP en la línea base o en algún punto del estudio, desarrollaron Demencia asociada a la EP en un período de 5 años. La tasa de conversión a D-EP fue de 59.1 en aquellos pacientes que presentaron DCL-EP durante el primer año, mientras que en aquellos con cognición normal fue de tan sólo 7.2 en el primer año del estudio. Otro trabajo realizado por Aarsland et al., (2003) refiere que más de las tres cuartas partes de los pacientes con EP desarrollaron D-EP durante los 8 años de seguimiento y, en un estudio multicéntrico realizado en Sydney por Hely et al., (2008) en el que se dio seguimiento a pacientes con EP de reciente diagnóstico, encontraron que después de 20 años de evolución de la enfermedad, el 83% de los pacientes que habían sobrevivido desarrollaron D-EP, la cual se correlacionó con el incremento de la edad. Sin embargo, es probable que en el caso de los

pacientes con EPIT, estos porcentajes sean diferentes. Es importante mencionar que inesperadamente, en la búsqueda que realizamos no encontramos estudios longitudinales que determinaran el porcentaje de pacientes con EPIT que progresan de cognición normal a DCL-EP y/o de DCL-EP a D-EP.

Aunado a lo anterior, no hay muchos estudios en pacientes con EPIT que realicen un seguimiento a la cognición después de varios años, ya que la mayoría de los estudios realizados no hacen una distinción entre pacientes con EPIT y pacientes con EP de inicio tardío, además de enfocarse más al control de los síntomas motores que a los efectos de dicha alternativa terapéutica sobre la cognición (Hely et al., 2008; Aarsland et al., 2003; Pedersen et al., 2017).

Con respecto al DBS, se ha reportado que los pacientes con EP de inicio tardío que han recibido tratamiento con DBS pueden presentar cambios neuropsiquiátricos inmediatos como depresión (Bejanni, 1999), así como cambios cognitivos específicos caracterizados por disminución en la fluidez verbal, atención selectiva y memoria verbal, sobre todo cuando se estimula el núcleo subtalámico (Smeding, 2006). Sin embargo, no existen estudios de seguimiento en pacientes con EPIT a quienes se les ha aplicado la DBS, en donde se haya evaluado el efecto de este tratamiento sobre los procesos cognitivos y se haya hecho un seguimiento de ello a fin de saber si la DBS influye positiva o negativamente sobre la cognición de los pacientes con EPIT.

1.7 Justificación

En el año 2012, comenzaron a realizarse evaluaciones neuropsicológicas estandarizadas a pacientes con EP en el Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda del Centro Médico Nacional Siglo XXI, principalmente como parte del protocolo prequirúrgico para la implantación de neuroestimuladores (DBS), lo que abrió la posibilidad para el desarrollo de

proyectos de investigación que brinden información sobre los cambios en la cognición de los pacientes con esta enfermedad a fin de apoyar en aspectos de prevención e intervención oportuna para mejorar la calidad de vida y el pronóstico de estas personas.

Desafortunadamente, a la fecha existen pocos estudios longitudinales que realicen seguimiento del estado cognitivo de los pacientes con EPIT sometidos a DBS. Lo anterior adquiere más relevancia al considerar que el Centro Médico Nacional Siglo XXI constituye un centro de referencia nacional donde se realiza tratamiento mediante aplicación de DBS, atendiendo a un gran número de pacientes con EPIT. Un estudio longitudinal permitiría conocer si la DBS es un procedimiento seguro para la cognición en estos pacientes.

Por otro lado, aunque en población mexicana y, específicamente en el Centro Médico Nacional Siglo XXI se ha estudiado el tipo y frecuencia del DCL-EP en pacientes con EPIT, no se cuenta con datos sobre la progresión de los cambios cognitivos en estos pacientes con tratamiento farmacológico convencional sólo o en combinación con la DBS.

Un estudio de corte longitudinal permitiría conocer los cambios en la cognición de los pacientes con EPIT a lo largo del tiempo a fin de identificar el porcentaje de pacientes que cambian de etiqueta diagnóstica, es decir de cognición normal a DCL-EP y de DCL-EP a D-EP, o incluso de cognición normal a D-EP. Así mismo, esto favorecería la realización de hipótesis para futuras investigaciones acerca de la influencia de algunos factores, cómo la edad de inicio de la EPIT y de la edad del paciente al momento de la aplicación de la DBS en D-EP.

1.8 Pregunta de investigación y objetivos

¿Qué cambios en el estado cognitivo se presentan en pacientes con EPIT a lo largo del tiempo?

¿Cuál es la influencia del DBS sobre estos cambios?

Objetivo general

Identificar los cambios en el estado cognitivo de pacientes con EPIT a través del tiempo y evaluar si existe una relación del DBS sobre estos cambios.

Objetivos específicos

1. Identificar las diferencias en el desempeño cognitivo de los pacientes con EPIT entre la primera evaluación neuropsicológica (basal) y la segunda evaluación de seguimiento (12-81 meses después)
2. Determinar si existen diferencias significativas entre los grupos con y sin DBS, en los cambios cognitivos a través del tiempo (12-81 meses después), considerando el intervalo de tiempo entre las evaluaciones como covariable.
3. Determinar el porcentaje de pacientes con cognición normal, DCL-EP y D-EP en la evaluación basal y en la de seguimiento (12-81 meses después) en los grupos con y sin DBS, así como el porcentaje de pacientes que progresaron de cognición normal a DCL-EP o D-EP, y de DCL-EP a D-EP.
4. Determinar si existen diferencias significativas en la progresión de cognición normal a DCL o D-EP, y de DCL a D-EP.

Capítulo 2. Metodología

2.1 Sujetos

Se estudió una muestra de 42 pacientes con EPIT (diagnosticados antes de los 50 años de edad), captados en el servicio de Neurología del Hospital de Especialidades Bernardo Sepúlveda del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Se reclutaron tanto pacientes que reciben DBS como pacientes que solamente reciben el tratamiento farmacológico convencional.

2.2 Criterios de inclusión.

- Diagnóstico de EPIT realizado por el médico neurólogo
- Inicio de los síntomas motores de la enfermedad antes de los 50 años de edad
- Pacientes con EPIT con tratamiento farmacológico convencional sólo o en combinación con DBS
- Qué cuenten con evaluación neuropsicológica previa realizada con al menos un año de antigüedad

2.3 Criterios de Exclusión

Que a través de la valoración médica, la historia clínica o la valoración neuropsicológica inicial se hayan detectado:

- Comorbilidad con otras alteraciones neurológicas
- Déficits sensoriales significativos que hubieran podido interferir con la evaluación

2.4 Instrumentos

Se utilizaron instrumentos que permitieron principalmente los dominios propuestos por la MDS: atención y memoria de trabajo, el funcionamiento ejecutivo, las habilidades visuoespaciales, la memoria, y el lenguaje. La subprueba vocabulario únicamente fue aplicada en la evaluación basal, mientras que denominación únicamente se aplicó en la de seguimiento. También se evaluó el estado de ánimo, en específico de los síntomas de depresión. La batería utilizada fue la misma que se ha utilizado en el hospital los últimos 8 años, la cual se describe a continuación:

- Subtest de vocabulario - Wechsler Adult Intelligence Scale - WAIS III (Wechsler, 2003).

- Test del Reloj (Goodglass y Kaplan, 1972), criterios de calificación de Cacho y García (1996).
- Neuropsi Atención y Memoria (Ostrosky-Solís et.al., 2003).
Se usó en específico los siguientes subtests, listas de palabras, fluidez semántica y fonológica.
- Programa Integrado de Exploración Neuropsicológica “Test Barcelona” (Peña-Casanova, 1991), estandarización mexicana de Villa (1999).
Se usaron en específico los siguientes subtests: span de dígitos directos e inversos, memoria de textos inmediata y diferida, secuencia de posturas, construcción con cubos, semejanzas e imágenes superpuestas.
- Stroop Color Word Test (Golden, 1978).
- Wisconsin Card Sorting Test (Heaton et.al., 1981).
- Escala de memoria de trabajo - WAIS III (Wechsler, 2003).
- Inventario de Depresión de Beck (Beck et.al., 1961), traducida al castellano por Vázquez y Sanz (1991).
- Inventario Neuropsiquiátrico de Cummings (Cummings et al., 1994)

Para clasificar el estadio de la enfermedad en la que se encontraban los pacientes evaluados y su independencia en la vida diaria se usaron las siguientes escalas:

- Clasificación de los estadios de la enfermedad de Parkinson de Hoehn y Yahr versión modificada (1967).
- Escala de actividades de la vida diaria de Schwab y England modificada (Gillingham y Donaldson, 1969).
- Unified Parkinson’s Disease Rating Scale (Fahn & Elton, 1987).

2.5 Diseño y tipo de estudio

Estudio de tipo cohorte, longitudinal, de seguimiento.

2.6 Procedimiento

Se reclutó a pacientes con EPIT que contaban con una evaluación neuropsicológica previamente realizada para el protocolo prequirúrgico, con al menos un año de antigüedad, quienes fueron evaluados nuevamente, utilizando los mismos instrumentos de la primera evaluación.

Posteriormente los pacientes fueron divididos en dos grupos: pacientes que recibieron tratamiento farmacológico convencional y pacientes que además de ello recibieron DBS.

Las puntuaciones obtenidas en las evaluaciones neuropsicológicas fueron utilizados para conocer la progresión del deterioro cognitivo de la EP en dos situaciones: aplicando la estrategia terapéutica con DBS y sin DBS, lo cual permitió conocer las características tanto la progresión del deterioro cognitivo en los pacientes con EPIT, como el efecto de la DBS sobre dicha progresión. Se compararon las escolaridad, edad y tiempo de evolución de la enfermedad entre los grupos para comprobar que no existieran diferencias en estas variables que pudieran influir en los resultados.

2.7 Variables

Tabla 6. Variables independientes

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Unidades de medición
Edad de inicio	Edad al momento en el que comenzaron los síntomas de la EPIT (o que se hizo el diagnóstico).	Edad medida en años al momento en el que el paciente refiere durante la entrevista que comenzaron los primeros síntomas motores.	Años
Intervalo de tiempo	Tiempo transcurrido entre la evaluación basal y la evaluación de seguimiento	Tiempo transcurrido medido en meses desde la fecha en la cual se concluye la evaluación basal hasta que se concluye la evaluación de seguimiento.	Meses
Tiempo de evolución de la enfermedad	Tiempo transcurrido desde el inicio de la enfermedad hasta la edad actual del paciente.	Lapso medido en años, desde el inicio de los primeros síntomas motores hasta la edad actual del paciente.	Años
Deep Brain Stimulation o estimulación cerebral profunda (DBS):	Estrategia terapéutica que requiere de un procedimiento quirúrgico y, consiste en la implantación de un electrodo en el núcleo subtalámico o globo pálido interno de forma	Se establece que recibe DBS cuando el neuroestimulador ha sido instalado, y ya está en funcionamiento.	Dicotómico (DBS-Sin DBS).

unilateral o bilateral,
conectado a través de una
extensión a un generador de
impulsos.

Tabla 7. Variables dependientes

Variable	Definición conceptual	Definición operacional
Memoria		
Codificación	Proceso de preparar y organizar la información, verbal o visual, para el almacenamiento a largo plazo y la recuperación posterior de la misma (Rains, 2004).	Promedio de palabras recordadas en la subprueba denominada codificación. Curva de memoria espontánea del neuropsi y número de elementos recordados en la subprueba de memoria de textos del PIEN en su fase inmediata.
Evocación diferida	Recuperación de la información previamente almacenada, la cual se da por medio de la evocación o reproducción retrasada en el tiempo, por lo general unos 20 minutos luego de ser presentada, y frecuentemente después de una actividad obstaculizadora.	Número de palabras recordadas en la prueba de memoria de textos del PIEN en su fase diferida.

Funciones ejecutivas

Fluidez verbal	Proceso activo, volitivo y específico de selección de elementos lexicales (Peña, 1991).	Número de palabras evocadas en una unidad de tiempo en los test de fluidez verbal semántica y fonológica del Neuropsi atención y memoria.
Flexibilidad cognitiva	Capacidad de cambiar el curso de pensamiento o acción de acuerdo a las demandas de la situación; la capacidad de flexibilidad se extiende a través de las dimensiones perceptual, cognitiva y de respuesta (Lezak, Howieson, Loring, Hannay y Fischer, 2004).	Número de categorías completadas y número de respuestas perseverativas obtenidas en el WCST.

Atención y memoria de trabajo

Memoria de trabajo	Capacidad de mantener la información mentalmente mientras se trabaja con ella o se actualiza (Baddeley, 1990). La información puede ser de carácter visuoespacial o audioverbal.	Cantidad de elementos evocados en la prueba de dígitos en orden inverso, retención de dígitos, retención de letras y números y aritmética.
Inhibición	Capacidad de supresión de inputs internos y externos que pueden interferir con la estructura de comportamiento, discurso o cognición que esté a punto de llevarse a cabo o se está llevando a cabo (Fuster, 2002).	Puntuación palabra-color y puntuación de interferencia obtenida en la prueba de Stroop.

Amplitud de memoria Sistema de memoria explícita, de capacidad limitada, que mantienen información por pocos segundos, a menos que tenga que dar un repaso continuo; es vulnerable a la interferencia (Rains, 2004).

Número de elementos recordados en el test de dígitos en orden directo (PIEN).

Lenguaje

Abstracción Acción y efecto de separar por medio de una operación intelectual las cualidades de un objeto para considerarlas aisladamente o para considerar el mismo objeto en su pura esencia o noción (Ardila, et al., 2015).

Puntuación obtenida en la prueba de Abstracción del WAIS IV

Habilidades visoespaciales

Interferencia visual Habilidad del sujeto para distinguir una figura de elementos interferentes (Lezak, Howieson, Loring, Hannay y Fischer, 2004).

Puntuación obtenida en el test de imágenes superpuestas con y sin tiempo (PIEN).

Habilidades visoconstructivas Habilidad que permite ver un objeto o imagen como una serie de partes y posteriormente construir una réplica del original a partir de las partes (Mervis, Robinson y Pani, 1999).

Puntuaciones obtenidas en el test de construcción con cubos del PIEN y en el test del reloj copia.

Síntomas neuropsiquiátricos

Depresión	Alteración del estado de ánimo que se caracteriza por la presencia de tristeza, pérdida de interés o placer, sentimientos de culpa o falta de autoestima, trastornos del sueño o del apetito, sensación de cansancio y falta de concentración (Organización Mundial de la Salud).	Puntaje mayor a 9 en la Escala de Depresión de Beck.
-----------	---	--

Estado cognitivo

Cognición normal	Adecuado rendimiento cognitivo del paciente en relación a su edad y escolaridad.	El paciente no cumple con criterios de Deterioro Cognitivo Leve o demencia establecidos por la Movement Disorder Society
------------------	--	--

Deterioro Cognitivo Leve asociada a EP	Es un declive en el funcionamiento cognitivo que no es normal para la edad y sin embargo no afecta de manera significativa la realización de las actividades básicas de la vida diaria, y no es lo suficientemente severo para cumplir con los criterios diagnósticos de demencia (Pedersen, 2013)	El paciente cumple con los criterios de inclusión para DCL establecidos por la Movement Disorder Society.
--	--	---

Demencia asociada a EP.	Deterioro significativo el funcionamiento cognoscitivo, conductual y funcional debido a diversas causas neurofisiológicas. Estos déficits deben interferir con el nivel de independencia en las actividades de la vida diaria (Ardila et al., 2015).	El paciente cumple con los criterios establecidos por Emre et al., (2007) para Demencia asociada a EP posible o Demencia asociada a EP probable.
-------------------------	--	--

2.8 Análisis de los datos

Se utilizó una T de Student para muestras relacionadas para conocer si existen diferencias en el desempeño cognitivo entre la evaluación basal y la evaluación de seguimiento en cada una de las pruebas neuropsicológicas empleadas para evaluar cinco dominios cognitivos (atención/memoria de trabajo, memoria, funciones visuoespaciales, lenguaje y funciones ejecutivas), se utilizó la corrección de bonferroni para no cometer un error tipo 1 debido a múltiples comparaciones.

Para conocer si existen diferencias en los cambios cognitivos a través tiempo entre el grupo con DBS y el grupo sin DBS, se calcularon nuevas variables para cada subtest cognitivo dentro de los cinco dominios evaluados. Dichas variables se obtuvieron de la diferencia entre la evaluación basal y la evaluación de seguimiento, obtenida al restar las puntuaciones de la evaluación de base a las de la evaluación de seguimiento, tal como se puede observar en el siguiente ejemplo:

Dígitos directos inversos		Dígitos directos inversos		Diferencia entre las
Evaluación base		Evaluación de seguimiento		evaluaciones
4	-	5	=	-1

La diferencia entre las evaluaciones de cada subprueba fue utilizada como variable dependiente, ya que aquella reflejaría de forma más precisa los cambios cognitivos en los pacientes entre la primera y la segunda evaluación.

Utilizando las nuevas variables (resultado de la resta), se realizó un análisis de Covarianza para determinar si existen diferencias entre los grupos con y sin DBS en cuanto a su desempeño cognitivo, agregando la covariable de intervalo de tiempo entre las evaluaciones.

Se utilizaron estadísticos descriptivos para conocer los porcentajes de pacientes con cognición normal, DCL-EP y D-EP tanto en la evaluación basal como en la evaluación de seguimiento, así como los porcentajes por grupos, así como para conocer los cambios en el estado cognitivo de los pacientes entre la evaluación de base y la evaluación de seguimiento (progresión de cognición normal a DCL-EP y progresión de DCL-EP a D-EP) en ambos grupos.

Por último, para conocer la influencia del DBS sobre la progresión a DCL-EP, se utilizó la Regresión logística, ya que esta prueba estadística permite establecer la variable dependiente (progresión a DCL-EP) como categórica y colocar como variables independiente el DBS, así como el intervalo de tiempo entre la evaluación basal y la de seguimiento para controlar el efecto de esta variable.

2.9 Diagnóstico de DCL-EP y D-EP

Para el diagnóstico de DCL-EP y D-EP se utilizaron los criterios de la MDS descritos por Emre et al. (2007) y Litvan et al. (2012) respectivamente.

Capítulo 3. Resultados

En este estudio participaron un total de 43 pacientes con EPIT, de los cuales uno fue descartado por una condición neurológica comórbida (meningioma), quedando un total de 42 pacientes (31 hombres y 11 mujeres), de los cuales 27 pacientes recibieron DBS y 12 recibieron únicamente tratamiento farmacológico. Cabe resaltar que tres de los pacientes que reciben neuroestimulación con DBS cuentan con la primera evaluación posterior a la instalación del neuroestimulador y no antes, pero se decidió incluirlos para ver su evolución posquirúrgica.

La muestra total se compuso de 11 mujeres y 31 hombres, con un rango de edad entre los 41 y los 72 años de edad, una media de edad de 56.62 años y una desviación estándar de 6.5; mientras que para el caso de la escolaridad, esta se encontró en un rango de 2 a 22 años, la media fue de 13.26 años con una desviación estándar de 4.4. Con respecto a los años de evolución de la enfermedad, la media fue de 14.02 años con una desviación estándar de 4.89. La media del intervalo entre la primera y la segunda evaluación neuropsicológica para el total de la muestra fue de 36.5 meses.

En la tabla 8 se observan los resultados de una t de Student para muestras independientes, donde se compararon la edad, el tiempo de evolución del padecimiento, la escolaridad y el intervalo de tiempo entre las evaluaciones basales y las de seguimiento entre los grupos con y sin DBS.

En ninguno de los aspectos antes mencionados se observaron diferencias significativas.

Tabla 8. Características demográficas y clínicas de la muestra total de pacientes con enfermedad de Parkinson y los subgrupos con y sin DBS al momento de la evaluación basal.

	Con DBS		Sin DBS		P
	M	DE	M	DE	
Edad	56.8	6.19	56.4	7.17	0.88
Años de evolución	12.9	6.02	13.5	3.68	0.66
Escolaridad	12.1	3.63	14	4.68	0.23
Intervalo de tiempo evaluaciones (meses)	35.2	15	34.8	20.2	0.94

Nota: DBS: estimulación cerebral profundo, gl: grados de libertad, DE desviación estándar, M: media.

* $p < 0.05$

3.1 Análisis de diferencia intragrupal en los distintos dominios cognitivos entre la primera y la segunda evaluación

Para este análisis se tomó al total de la muestra (42 pacientes), es decir, tanto pacientes con DBS como pacientes sin DBS, así como los pacientes a quienes se les realizó la evaluación neuropsicológica basal posterior a la instalación del neuroestimulador, de tal forma que no se considera una evaluación pre quirúrgica.

Los resultados de la *t* de Student para muestras relacionadas se pueden observar en la tabla 9, se encontraron valores menores a $p=0.05$ únicamente en las subpruebas de construcción con cubos ($p= 0.03$) Stroop Color ($p= 0.01$) y Stroop Palabra-Color ($p= 0.04$).

No obstante lo anterior, y a fin de evitar cometer un error tipo 1 debido a las múltiples comparaciones, se aplicó la corrección de Bonferroni, obteniendo un nuevo valor de $p=0.002$ para alcanzar la significancia estadística, con lo cual no existieron diferencias significativas entre la primera y la segunda evaluación en ninguna de las subpruebas pertenecientes a los cinco dominios cognitivos evaluados.

3.2 Análisis intergrupar entre el grupo con y sin DBS en cada uno de los dominios cognitivos

Para conocer si los pacientes con y sin DBS difirieron en la magnitud del cambio cognitivo entre la primera y la segunda evaluación se realizó un ANCOVA. Para este análisis intergrupar se excluyeron los 3 participantes que no contaban con la evaluación neuropsicológica prequirúrgica, por lo cual sólo se consideraron 39 participantes, 27 de los cuales recibieron tratamiento con DBS más tratamiento farmacológico y 12 únicamente recibieron tratamiento farmacológico.

Debido a que el intervalo de tiempo entre la primera y la segunda evaluación fue variable entre los pacientes, se incluyó el intervalo de tiempo entre la evaluación basal y la evaluación de seguimiento como covariable para controlar su posible efecto confusor. Con la finalidad de evitar cometer un error tipo 1 debido a las múltiples comparaciones, se aplicó la corrección de Bonferroni, obteniendo un nuevo valor de $p=0.002$ para alcanzar la significancia estadística, con lo cual no existieron diferencias significativas entre los grupos con y sin DBS en ninguna de las subpruebas pertenecientes a los cinco dominios cognitivos evaluados. En ninguna de las

evaluaciones el intervalo de tiempo presentó una significancia estadística. Los resultados se pueden observar en la tabla 10.

Tabla 9. Diferencias entre la evaluación basal y la segunda evaluación de seguimiento en los distintos dominios cognitivos.

Subprueba	T	1 evaluación		2 evaluación		p
		M	DE	M	DE	
Memoria						
Memoria textos Inmediato libre	-1.36	10.50	3.6	11.1	3.80	0.17
Memoria textos inmediato Claves	-0.16	15.10	3.4	15.1	3.60	0.87
Memoria textos diferido libre	1.88	14.60	3.6	13.3	5.20	0.06
Memoria textos diferido claves	1.66	19.10	3.1	18.2	3.81	0.10
Curva de aprendizaje promedio	1.56	6.20	1.5	5.90	1.32	0.12
Habilidades visoespaciales						
Test del reloj orden	-0.27	8.50	1.4	8.62	1.61	0.78
Test del reloj copia	0.34	9.10	1.0	9.0	1.33	0.73
Imágenes superpuestas	-0.57	18.60	1.2	18.7	1.43	0.56
Cubos	2.24	4.00	1.4	3.68	1.71	0.03
Lenguaje						
Abstracción	1.40	8.40	1.9	7.98	2.31	0.16
Atención y memoria de trabajo						
Stroop Palabra	1.58	85.00	18.9	81.2	18.91	0.12
Stroop Color	2.58	57.90	12.6	53.5	13.40	0.01
Stroop palabra-color	2.12	33.10	8.1	30.2	10.10	0.04
Stroop Interferencia	0.31	-5.80	5.6	-0.97	7.70	0.75
Dígitos en progresión	0.45	5.30	0.85	5.31	1.00	0.65
Dígitos inversos	0.56	3.79	0.92	3.69	0.86	0.57
Números y letras	0.31	7.76	1.9	7.57	2.80	0.75
Aritmética	0.90	10.80	3.6	10.2	2.50	0.37
Dígitos en progresión	0.45	5.30	0.85	5.31	1.00	0.65
Funcionamiento ejecutivo						
Categorías WCST	-0.08	3.85	2.2	3.88	2.00	0.93
Errores perseverativos WCST	0.49	23.90	17.40	22.5	15.1	0.62
Porcentaje errores perseverativos	0.28	19.40	12.80	18.7	14.4	0.77
Fluidez verbal semántica	-1.02	20.10	4.4	21.8	10.60	0.31
Fluidez verbal fonológica	-1.03	12.60	4.7	13.3	5.22	0.30
Síntomas neuropsiquiátricos						
Inventario de depresión de Beck	-0.91	10.60	9.00	12.2	10.0	0.36
INP puntuación total	-1.71	8.62	8.60	17.3	24.1	0.01

Nota: DE, desviación estándar, M: media, INP: Inventario Neuropsiquiátrico de Cummings.

* En el caso de que las diferencias se mantuvieran significativas tras la corrección de Bonferroni (la significancia se definió como $p < 0.002$)

Tabla 10. Comparación de los cambios en las puntuaciones obtenidas de las diferentes subpruebas entre los grupos con y sin DBS y el intervalo de tiempo como covariable.

Variable dependiente	R2	R2	f	Variables independientes	
		<i>corregida</i>		DBS	P
Dígitos en progresión	0.090	0.40	1.790	DBS	0.178
				Intervalo	0.197
Recuerdo inmediato libre	0.017	0.730	0.308	DBS	0.786
				Intervalo	0.461
Recuerdo inmediato claves	0.089	0.186	1.766	DBS	0.102
				Intervalo	0.414
Recuerdo diferido libre	0.052	0.386	0.978	DBS	0.793
				Intervalo	0.174
Recuerdo diferido claves	0.050	0.395	0.954	DBS	0.233
				Intervalo	0.505
Aprendizaje promedio	0.002	0.960	0.041	DBS	0.911
				Intervalo	0.794
Test del reloj orden	0.082	0.216	1.601	DBS	0.940
				Intervalo	0.644
Test del reloj copia	0.084	0.225	1.561	DBS	0.094
				Intervalo	0.664
Diseño con cubos	0.022	0.668	0.548	DBS	0.777
				Intervalo	0.396
Imágenes superpuestas	0.085	0.265	1.388	DBS	0.120
				Intervalo	0.605
Dígitos en orden inverso	0.069	0.275	1.339	DBS	0.540
				Intervalo	0.137
Números y letras	0.035	0.751	0.291	DBS	0.469
				Intervalo	0.676
Aritmética	0.220	0.137	2.258	DBS	0.450
				Intervalo	0.049

Abstracción	0.057	0.346	1.094	DBS	0.241
				Intervalo	0.381
Fluidez verbal semántica	0.128	0.091	2.563	DBS	0.206
				Intervalo	0.079
Fluidez verbal fonológica	0.047	0.465	0.785	DBS	0.220
				Intervalo	0.953
Stroop Palabra	0.122	0.117	2.296	DBS	0.042
				Intervalo	0.602
Stroop Color	0.006	0.907	0.098	DBS	0.717
				Intervalo	0.777
Stroop Palabra Color	0.004	0.937	0.066	DBS	0.910
				Intervalo	0.726
Stroop Interferencia	0.187	0.033	3.797	DBS	0.105
				Intervalo	0.025
WSCT categorías	0.025	0.695	1.619	DBS	0.612
				Intervalo	0.519
WSCT errores perseverativos	0.094	0.238	0.648	DBS	0.093
				Intervalo	0.915
IDB	0.046	0.516	0.678	DBS	0.710
				Intervalo	0.289
NPI Cummings total	0.039	0.702	0.361	DBS	0.809
				Intervalo	0.718

Nota: IDB, inventario de depresión de Beck; WSCT, Test de Clasificación de Cartas de Wisconsin; DBS, Estimulación Cerebral Profunda; NPI, Inventario neuropsiquiátrico.

** En el caso de que las diferencias se mantuvieran significativas tras la corrección de Bonferroni (la significancia se definió como $p < 0.002$).*

3.3 DCL y D-EP en pacientes con EPIT

Respecto a las etiquetas diagnósticas (Cognición normal, DCL-ep y D-EP) obtenidas como resultado de la primera y la segunda evaluación, así como los cambios en dichas etiquetas diagnósticas (mantenerse con Cognición normal, mantenerse con DCL-EP, progresión a DCL-EP, progresión a D-EP y reversión a Cognición Normal), se describen mediante frecuencias y

porcentajes. Para este análisis se incluyó a los 42 pacientes. En la figura 1 se puede observar a cada paciente incluido en el estudio, su estatus quirúrgico, así como el intervalo de tiempo entre la evaluación basal y la de seguimiento.

En la evaluación basal de esta muestra, el 26.2% cumplía con criterios para DCL-EP, pero no se encontraron pacientes que cumplieran con los criterios para D-EP. En la evaluación de seguimiento, realizada en promedio 36 meses después (rango 12-81 meses), el 35.7% de los pacientes cumplía con los criterios para DCL-EP y, al igual que en la primera evaluación, no se encontraron pacientes que cumplieran con criterios para D-EP (tabla 11).

Con respecto a los cambios en las etiquetas diagnósticas, se observó que para la evaluación de seguimiento el 54.8% de los pacientes evaluados se mantuvo con cognición normal, un 16.7% se mantuvo en DCL-EP, el 19% progresó de Cognición Normal a DCL-EP y sólo un 9.5% revirtió de DCL-EP a Cognición Normal (tabla 12). Es decir, que del 100% de los pacientes que en un inicio tenían Cognición Normal, el 25% progresó a DCL-EP; de este subgrupo la media de tiempo entre la primera y la segunda evaluación fue de 36 meses (rango 12-31 meses).

Tabla 11. Prevalencia de DCL y Demencia asociada a EP en pacientes con EPIT en la evaluación basal y en la de seguimiento

	Cognición Normal		DCL-EP		D-EP		Total	
	Frec.	%	Frec.	%	Frec.	%	Frec.	%
Evaluación basal	31	73.8	11	26.2	0	0	42	100%
Evaluación seguimiento	27	64.3	15	35.7	0	0	42	100%

Nota: Frec, frecuencia; DCL-EP, deterioro cognitivo leve asociado a EP; D-EP, demencia asociada a EP.

Tabla 12. Cambio en la etiqueta diagnóstica después de al menos 1 año de seguimiento

Cambio en la etiqueta diagnóstica	Frecuencia	Porcentaje
Se mantuvo en cognición normal	23	54.8%
Se mantuvo en DCL-EP	7	16.7%
Progresión a DCL-EP	8	19%
Regreso a Cognición Normal	4	9.5%
Progresión a D-EP	0	0%
Total	42	100%

Nota: DCL, deterioro cognitivo leve asociado a EP; D-EP, demencia asociada a EP; EP, enfermedad de Parkinson.

Después del análisis anterior, se excluyeron 3 pacientes que no tenían evaluación prequirúrgica, ya que la evaluación basal se les realizó posterior a la cirugía, por lo cual la muestra quedo reducida a 39 pacientes, los cuales fueron divididos en 2 grupos. En el grupo 1 se encuentran 27 sujetos que recibieron tratamiento con DBS y tratamiento farmacológico (Grupo DBS) y en el grupo 2 se encuentran 12 sujetos que únicamente reciben tratamiento farmacológico (Grupo sin DBS). El porcentaje de pacientes con cognición normal, DCL-EP y D-EP de la evaluación basal de ambos grupos se muestra en la tabla 13, mientras que los encontrados en la evaluación de seguimiento se describen en la tabla 14.

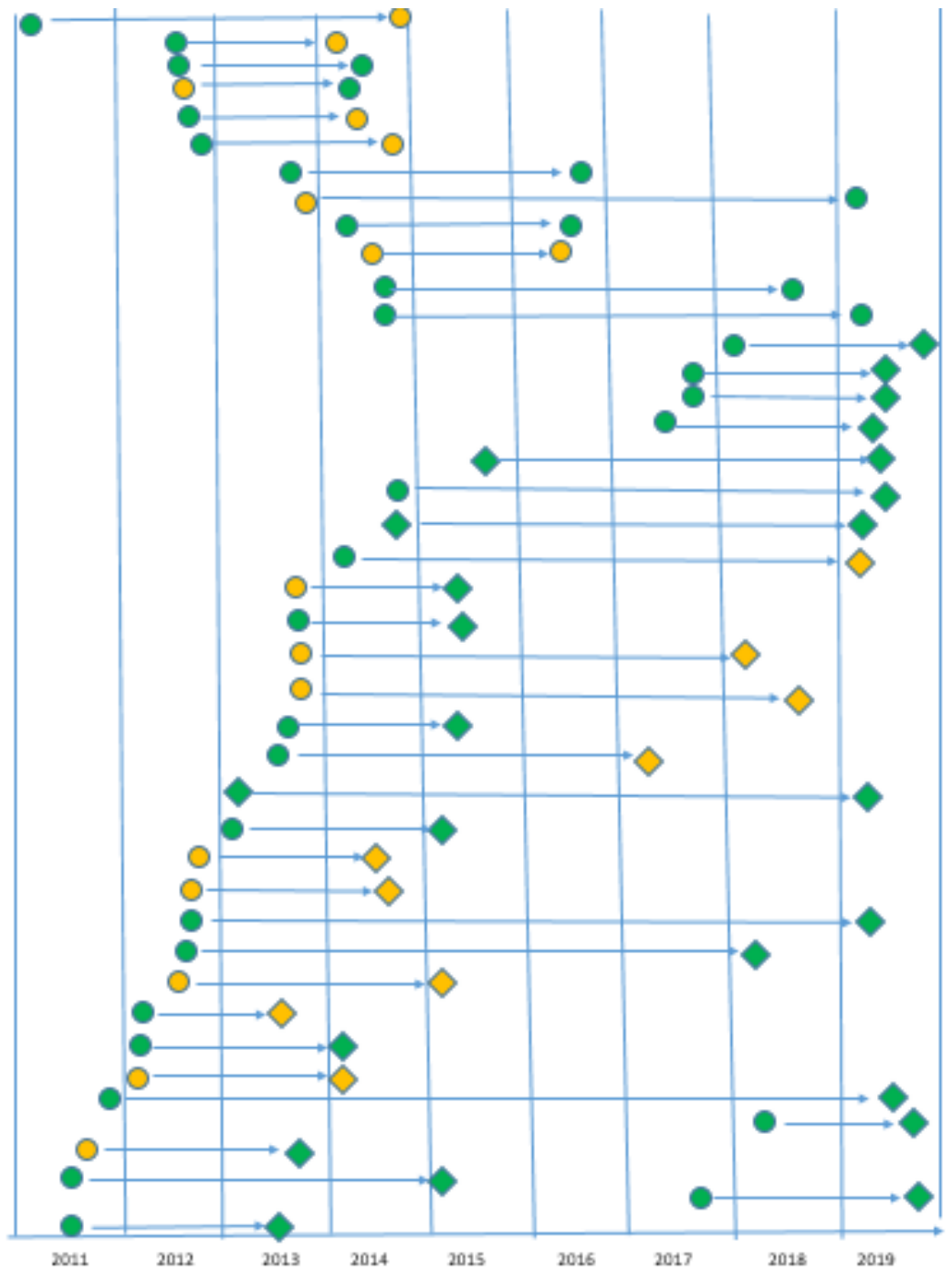


Figura 1. Cambios en el estado cognitivo en pacientes EPIT a través del tiempo. *Color verde: cognición normal, color Naranja: DCL-EP, círculo: paciente sin DBS al momento de la evaluación, rombo: paciente con DBS al momento de la evaluación.*

Tanto en el grupo con DBS como en el grupo sin DBS hubo un incremento en el porcentaje de pacientes con DCL-EP después del intervalo de tiempo transcurrido entre la evaluación basal y la evaluación de seguimiento. Mientras que en el grupo con DBS el aumento fue del 30.7% al 37.1%, en el grupo sin DBS fue del 25% al 41.7%. En la evaluación basal no se encontraron pacientes que cumplieran con criterios de D-EP en ninguno de los grupos y, lo mismo ocurrió en la evaluación de seguimiento.

En relación a los cambios en las etiquetas diagnósticas en ambos grupos, se observó que el 14.8% de los pacientes con DBS progresaron a DCL-EP, mientras que en el caso de los pacientes sin DBS fue el 33.3% y, un 7.4% de los pacientes con DBS revirtieron de DCL-EP a Cognición Normal, en contraste con el 16.7% de los pacientes sin DBS. Como se mencionó antes, ningún paciente progreso a D-EP (tabla 15).

En la tabla 16 podemos observar los resultados de la regresión logística, la cual fue utilizada para conocer si existe una relación entre el DBS y la progresión de cognición normal a DCL-EP. No se encontró una relación del DBS o del intervalo de tiempo con la progresión a DCL.

Tabla 13. Prevalencia DCL-EP y D-EP en la evaluación basal en los grupos con y sin DBS

Tratamiento	Pacientes con Cognición normal		Pacientes con DCL-EP		Pacientes con D-EP		Total	
	Frec.	%	Frec.	%	Frec.	%	Frec.	%
Farmacológico más DBS	19	70.4	8	29.6	0	0	27	100
Farmacológico	9	75	3	25	0	0	12	100

Nota: Frec, frecuencia; DCL-EP, deterioro cognitivo leve asociado a EP; D-EP, demencia asociada a EP.

Tabla 14. Prevalencia DCL y Demencia asociada a EP en la evaluación de seguimiento en los grupos con y sin DBS

Tratamiento	Pacientes con Cognición normal		Pacientes con DCL-EP		Pacientes con D-EP		Total	
	Frec.	%	Frec.	%	Frec.	%	Frec.	%
Farmacológico más DBS	17	63	10	37.1	0	0	27	100
Farmacológico	7	58	5	41.7	0	0	12	100

Nota: Frec, frecuencia; DCL-EP, deterioro cognitivo leve asociado a EP; D-EP, demencia asociada a EP.

Tabla 15. Cambio en la etiqueta diagnóstica después de al menos 1 año de seguimiento en los grupos con y sin DBS

	Farmacológico más DBS		Farmacológico	
	Frec.	%	Frec.	%
Se mantuvo en cognición normal	15	56.6	5	41.7
Se mantuvo en DCL	6	22.2	1	8.3
Progresó a DCL	4	14.8	4	33.3
Revertió de DCL a Cognición normal	2	7.4	2	16.7
Progreso a DEP	0	0	0	0
Total	27	100	12	100

Nota: Frec, frecuencia; DCL-EP, deterioro cognitivo leve asociado a EP; D-EP, demencia asociada a EP.

Tabla 16. Diferencias en la progresión a DCL-EP entre los grupos con y sin DBS y la influencia del intervalo de tiempo

	<i>R</i> ² <i>Nagelkerke</i>	<i>B</i>	<i>Wald</i>	<i>P</i>	<i>Exp(B)</i>
<i>DBS</i>	.117	1.256	1,939	0.576	0.986
<i>Intervalo de tiempo</i>		-0.021	0.545	0.179	3.271

DBS: Estimulación Cerebral Profunda.

Prueba de ómnibus $\chi^2 = 2.440$ $p > 0.05$; prueba de Hosmer y Lemeshow $\chi^2 = 13.342$ $p > 0.05$

**Diferencias estadísticamente significativas < 0.05*

Capítulo 4. Discusión, conclusiones y limitaciones

4.1 Discusión de los resultados

La presente investigación tuvo como objetivo conocer los cambios en la cognición a través del tiempo en pacientes con EPIT, así como la influencia de la neuroestimulación mediante DBS en estos cambios. Debido a que se ha propuesto que el fenotipo clínico de la EP cambia de acuerdo a la edad en la cual inician los primeros síntomas motores (Wickremaratchi, Ben-Shlomo, Morris, 2009), se esperaba encontrar resultados diferentes a los reportados en distintas investigaciones que han indagado sobre los cambios cognitivos en los pacientes con EP a través del tiempo (Hely et al., 2008; Pedersen et al., 2017), pero sin hacer distinción alguna respecto a la edad de inicio de los síntomas motores, que en el presente estudio si se tomó en consideración.

Con respecto a la influencia del DBS (variable que controlamos en el estudio) sobre la cognición, aunque en investigaciones realizadas en pacientes con EP sin distinción de acuerdo al inicio de los síntomas, se ha reportado una disminución de la fluidez verbal y la memoria verbal principalmente (Geervarghese, et al., 2016; Osteergard y Sunde, 2005) en el actual

estudio no se encontraron diferencias significativas entre los grupos con y sin DBS al evaluar los diferentes dominios cognitivos.

Por otro lado, tampoco se encontró una influencia del DBS en el desarrollo de DCL-EP o D-EP en los pacientes a los cuales se les realizó el seguimiento, lo cual indicaría, al menos hasta el momento, que con un proceso de selección adecuado, no parece haber una influencia negativa de la neuroestimulación producida mediante DBS sobre la cognición, ni sobre los síntomas neuropsiquiátricos en pacientes con EPIT, por lo que puede considerarse como un procedimiento seguro. No obstante lo anterior, es importante señalar que, aunque el DBS no influyó sobre la progresión de DCL-EP a D-EP, hay que considerar que existen diferentes tipos de deterioro cognitivo en la EP y que en los pacientes que únicamente presentaran síntomas de la disminución de dopamina, es probable que el DBS no represente el mismo factor de riesgo que para otros pacientes con DCL-EP que tengan sintomatología cortical posterior. Es por esto que de acuerdo a lo encontrado el DBS es un procedimiento seguro para los pacientes EPIT desde el punto de vista cognitivo, entonces debería ser considerado una alternativa adecuada para el tratamiento de los síntomas motores.

Posteriormente, para el análisis comparativo con otras investigaciones que estudian el desarrollo de DCL-EP y D-EP en muestras que tienen media de inicio del padecimiento posterior a los 50 años de edad, con nuestro estudio en el cual la media se encuentra por debajo de los 50 años de edad (EPIT), integramos a los grupos con y sin DBS.

En relación a los cambios en los distintos dominios cognitivos a través del tiempo, no se encontraron diferencias estadísticas entre la primera y la segunda evaluación en ninguna de las subpruebas aplicadas, a pesar que en algunos pacientes el intervalo de tiempo entre las evaluaciones fue de más de 6 años, observándose cierta estabilidad en la cognición en los

pacientes EPIT a través del tiempo en los dominios de atención, memoria, funcionamiento ejecutivo, habilidades visuoespaciales y visuoperceptivas.

Mckinley et al., (2010) reportaron que los pacientes con EP tienen déficits cognitivos en el funcionamiento ejecutivo, especialmente en memoria de trabajo, solución de problemas, fluidez verbal y control inhibitorio, al igual que en velocidad de procesamiento y en habilidades visuoespaciales. Por su parte, Seubert et al., (2016), evaluaron distintos dominios cognitivos en pacientes con EPIT que incluyeron memoria verbal, funcionamiento ejecutivo, habilidades visuoespaciales, atención y lenguaje. En estos pacientes, se encontró que al analizar cada caso individualmente sólo uno de los sujetos tuvo puntuaciones dentro de la norma en todas las subpruebas aplicadas. Cabe resaltar que, aunque los pacientes con EPIT tienen alteraciones en los dominios cognitivos mencionados anteriormente, parece ser que a pesar de que estos déficits se instalan en algún momento del padecimiento, estos no se exacerban con el paso del tiempo, al menos en pacientes de inicio temprano, ya que no se identificó una influencia del intervalo de tiempo sobre los cambios cognitivos en estos pacientes.

Con respecto al DCL-EP, en el presente estudio se observó una prevalencia del 26.2% datos muy similares a los encontrados por Litvan et al., (2001) en una revisión sistemática en la literatura que incluyó 8 estudios en pacientes con EP de inicio tardío, entre los cuales 2 eran transversales y 2 eran prospectivos, encontrando que el 26.7% de los pacientes sin demencia cumplieron con criterios de DCL-EP. Por otro lado, Pedersen et al., (2017) realizaron seguimiento a 5 años del estado cognitivo de 150 pacientes con EP, en donde el 20.2% de los pacientes sin demencia cumplieron con criterios de DCL-EP en la línea base, resultados similares a los nuestros.

Cabe aclarar que en este estudio los pacientes fueron evaluados en el momento que ingresaron al servicio de neurología para participar en el protocolo prequirurgico, por lo cual no se pudo fijar una línea base y un período de seguimiento igual para todos los pacientes como en otros estudios. En el presente estudio encontramos que después de al menos un año y hasta un máximo de 6 años el 45.2% de la muestra cumplió con criterios de DCL-EP ya sea en la evaluación basal o en la de seguimiento, similar a lo reportado en el estudio de Pedersen et al., (2017), en donde el 43.3% de los pacientes cumplió con criterios de DCL-EP en algún momento después de 5 años de seguimiento. De forma similar, mientras que en este estudio encontramos que el 25.2% de los pacientes con cognición normal evolucionan a DCL-EP después de al menos 1 años y con un período máximo de hasta 6 años, en el estudio de Pedersen et al., (2017), se encontró que el 28.9 de los casos de pacientes con cognición normal evolucionaron a DCL-EP en un periodo mayor a 5 años en alguna de las 3 evaluaciones de seguimiento que realizaron. Es importante resaltar que en este estudio no se encontró una relación entre el intervalo de tiempo entre las evaluaciones realizadas y la progresión de cognición normal a DCL-EP, por lo cual parece ser que el DCL se instala en algún momento de la enfermedad y no parece estar relacionado con el transcurso del tiempo, ya que la mayor parte de los pacientes que progresaron a DCL-EP lo hicieron en menos de 2 años de seguimiento. Tampoco se encontró una relación entre la edad o el tiempo de evolución de la enfermedad, con la progresión de cognición normal a DCL-EP. Es importante mencionar que la media de edad en nuestro estudio fue de 53.26 para la primera evaluación y de 56.62 para la segunda evaluación, mientras que la edad de inicio de los primeros síntomas motores en el presente estudio tuvo una media de 41.43. En nuestro estudio los pacientes mayores de 65 años el 57.1% presentó DCLEP ya sea en la evaluación basal o en la de seguimiento, mientras que sólo fue del 42.8% en los pacientes menores de 65 años. Mientras que el 40% en pacientes mayores de 65 años y el 22.2% de los pacientes menores

de 65 años progresaron a DCL en el tiempo de seguimiento de la investigación, datos similares a los que se encontraron en el estudio de Pedersen et al., (2017) para los pacientes mayores de 65 años, donde el 41.3% de los pacientes desarrollaron DCL-EP. Sin embargo, en el caso de los pacientes menores de 65 años hubieron diferencias, ya que ellos determinaron que únicamente el 12.9% desarrollaron DCL-EP. Es importante tomar en cuenta que el estudio de Pedersen et al., (2017), no está centrado en pacientes con EPIT.

De acuerdo a los datos mencionados anteriormente y, bajo reserva de las diferencias metodológicas en cuanto al seguimiento de los pacientes, encontramos que los porcentajes de nuestro estudio tanto de prevalencia como de incidencia acumulada son similares a los encontrados en el estudio de Pedersen et al., (2017), en los cuales la mayor parte de los pacientes de su muestra presentan EP de inicio tardío.

Lo interesante es cuando contrastamos los datos obtenidos en la prevalencia y la progresión a D-EP, ya que no se identificaron pacientes que cumplieran criterios de D-EP ni en la evaluación basal, ni en la evaluación de seguimiento, a diferencia de las investigaciones en pacientes con EP que no realizan distinciones entre la edad de inicio de los síntomas motores, donde se ha encontrado que la prevalencia de la D-EP oscila entre el 27 y el 35% (Aarsland, Zaccai, Brayne, 2005; Aarsland et al., 2003).

Aarsland et al., (2003) realizaron un seguimiento de pacientes con EP, dónde la media de edad del estudio fue 73 años, mientras que la media de la edad de inicio fue de 64.3 años y la media del tiempo de evolución de la enfermedad fue de 11.5 años. Ellos encontraron que después de 4 años de seguimiento, el 51.6% de la muestra cumplió con criterios de demencia, mientras que después de 8 años de seguimiento, fue de 78.2%. Es importante mencionar que en dicho estudio la media para el tiempo de evolución de la enfermedad en el momento en que los

pacientes cumplieron criterios de D-EP por primera vez fue 13.8, por lo que podemos resaltar que aunque en nuestro estudio la muestra tuvo un mayor tiempo de evolución de la Enfermedad (M=14.1), no se encontraron pacientes que cumplieran criterios de demencia. Otro aspecto importante a tomar en cuenta, es que en nuestro estudio la edad de inicio de la enfermedad tuvo una media de 41.43 años en la línea base, mientras que en el estudio de Aarsland et al., (2003) esta fue de 53.2 años. Otro estudio que dio seguimiento a la prevalencia de la D-EP es el de Hely et al., (1999), en el que dieron seguimiento a un grupo de pacientes con EP durante 20 años, período en el que únicamente 30 pacientes de 130 vivieron para ser incluidos al final de estudio, de ellos la media de edad fue de 74 años, mientras que la media para la edad de inicio de los pacientes sobrevivientes fue de 54 años. De estos pacientes, 83% cumplió con criterios de D-EP y dos pacientes más desarrollaron demencia tiempo después, siendo la media de edad para el momento del diagnóstico de demencia de 71.6 años. En este mismo estudio el 75% de los pacientes presentaron demencia antes de fallecer, ya que otros 70 pacientes que no pudieron llegar a los 20 años de seguimiento desarrollaron D-EP antes de morir. De estos pacientes 6 desarrollaron demencia entre los 50 y los 59 años, 27 entre los 60 y 69 años, 56 entre los 70 y los 79 años y, 8 entre los 80 y los 89 años. Tanto el estudio de Aarsland et al., (2003), como el de Hely et al., (2008) y el de Aarsland et al., (2007) encontraron que después de varios años de seguimiento o de evolución de la enfermedad, la mayor parte de su muestra había desarrollado D-EP, a diferencia de nuestra muestra, en la que ningún paciente cumplió con criterios de D-EP, ni siquiera en los 6 pacientes que llevaban más de 20 años de evolución de la enfermedad. Por otro lado, para ambos estudios la media para el diagnóstico de demencia fue de más de 70 años, mientras que en nuestro caso, únicamente contábamos con un paciente con más de 70 años, y aunque no cumplió con criterios de D-EP, fue el paciente con mayor deterioro en las diferentes subpruebas neuropsicológicas en la evaluación de seguimiento y, además presentaba

quejas subjetivas de memoria al momento de la evaluación. Un dato interesante a comparar es que en el estudio de Hely et al., 2008 reportaron que 33 pacientes desarrollaron demencia entre los 50 y los 69 años, mientras que en nuestro estudio a pesar de que el 78% de los pacientes se encontraba en este rango de edad, ellos no desarrollaron D-EP. Aunque Pedersen et al., (2017), encontraron que después de 4 años de seguimiento la incidencia de demencia fue del 17.4%, en otro estudio de estos mismos autores Pedersen et al., (2013), señalan que después de 3 años de seguimiento a pacientes con EP, el 27% de los que tenían DCL-EP, desarrollaron D-EP, frente al 0.7% de los pacientes sin demencia. Pedersen et al., 2017 reportaron que después de 5 años, el 44% de los pacientes que tenían DCL-EP en la línea base desarrollaron demencia y, que el 33.3% de los pacientes que desarrollaron DCL-EP durante el período de seguimiento, también desarrollaron D-EP. A pesar de que en ambas investigaciones, se encontró que el DCL-EP aumenta el riesgo de desarrollar demencia, en nuestro estudio ningún paciente que presentaba DCL-EP en la línea base, desarrolló demencia a lo largo del estudio. Es importante mencionar que todos los estudios mencionados anteriormente estaban mayormente centrados en pacientes con una edad de inicio de la enfermedad es mayor a los 50 años de edad, es decir pacientes con EP de inicio tardío.

A pesar de que tanto en las investigaciones con pacientes con EPIT (Seubert et al., 2016) como en el estudio de Pedersen et al., (2017), el cual no realiza distinción entre los pacientes de acuerdo a la edad de inicio de los síntomas motores, los porcentajes de prevalencia e incidencia del DCL son similares. No obstante lo anterior, respecto a la D-EP, los pacientes con EPIT tienen una baja incidencia, sin importar si presentaban DCL-EP o Cognición Normal en la línea base, los años de seguimiento o el tiempo de evolución del padecimiento.

Debido a lo anterior, nos preguntamos qué podría estar influyendo en la diferencia en la prevalencia de la demencia en los pacientes con EPIT. Otro punto a destacar, es que en nuestro estudio el DCL no tuvo ningún valor predictor para el desarrollo de D-EP, lo cual difiere de lo reportado para pacientes con EP de inicio tardío (Hely et al., 2008; Pedersen et al., 2017, Aarsland et al., 2003).

En los estudios mencionados con anterioridad, un alto porcentaje de pacientes puede presentar DCL-EP durante varios años antes de desarrollar demencia o no desarrollarla en el tiempo de seguimiento, por lo que nos cuestionamos si realmente el DCL-EP que observamos en los pacientes con EPIT es un predictor de D-EP o si podría ser únicamente producto del déficit dopaminérgico de las conexiones de frontosubcorticales. Es probable que el DCL-EP tal como se diagnostica actualmente en la EP requiera reestructurarse para poder diferenciar las alteraciones cognitivas propias de la disfunción de las redes frontosubcorticales de las que preceden al desarrollo de demencia. Algunos estudios se han planteado la identificación de síntomas clave para realizar un pronóstico más preciso de los pacientes que desarrollarán demencia a lo largo del tiempo, pues en los pacientes con EPIT que formaron parte de este estudio, el DCL-EP parece ser consecuencia del declive cognitivo debido a las alteraciones dopaminérgicas y no a la existencia de una demencia incipiente (Martínez y Kulysevsky, 2011). Debido a lo anterior, resulta difícil determinar si la edad de inicio del padecimiento o la misma edad de los pacientes es la que determina la nula prevalencia de D-EP en nuestro estudio. Aarsland et al., (2007), encontraron que la edad misma representaba un factor de riesgo, mientras que el inicio de los síntomas motores no tenía relación con el riesgo de desarrollar D-EP, aunque en los pacientes que evaluaron, el rango de la edad de inicio se encontraba entre los 55 y los 75 años de edad, mientras que en el presente estudio todos los pacientes comenzaron con el padecimiento antes de los 50 años de edad. Reid et al., (1989), observaron diferencias

entre pacientes cuya edad de inicio de la enfermedad se encontraba alrededor de los 55 años con un grupo de pacientes cuya edad de inicio rondaba los 72 años y, encontraron que el 39% de los pacientes del grupo de mayor edad desarrollaron demencia, en comparación con sólo el 8% del grupo de pacientes con menor edad de inicio de la enfermedad. Sin embargo, en este estudio no controlaron que no fuese la edad misma, la que determinara la discrepancia, por lo que continuar con el seguimiento a los pacientes incluidos en el actual estudio, podría ayudar a resolver esta duda.

A partir de lo anterior, algunas investigaciones han tratado de identificar los síntomas que pudieran predecir el riesgo de desarrollar D-EP de forma más precisa, como el deterioro de las funciones cognitivas mayormente relacionadas a regiones posteriores de la corteza cerebral (Martínez y Kulysevky, 2011).

Un dato importante a resaltar del estudio de Pedersen et al., (2017), es que se encontró una relación entre el DCL la edad, aunque en nuestro estudio muy pocos pacientes sobrepasaban los 60 años de edad y solamente un paciente tenía más de 70 años, él fue quien presentó el mayor deterioro de forma cualitativa, aunque sin cumplir con los criterios de D-EP. En el resto de los pacientes no se encontró relación alguna entre el DCL y mayor edad.

4.2 Conclusión

En los pacientes con EPIT, el proceso de cognición (atención, memoria verbal, funcionamiento ejecutivo, lenguaje y habilidades visuoespaciales) es estable a través del tiempo y la estrategia terapéutica basada en la aplicación de DBS, no tiene una influencia positiva sobre estos procesos, pero tampoco los afecta de forma negativa, por lo que puede utilizarse con seguridad para el manejo de los síntomas motores propios de la EPIT.

La incidencia de DCL-EP no fue alta en los pacientes con EPIT, pues al parecer el DCL-EP se instala en algún momento del padecimiento y, al menos en los pacientes estudiados, así se mantiene por varios años, mientras que la incidencia para la D-EP en la muestra del presente estudio, fue nula. Aunque el DCL-EP sigue el mismo patrón general que en la población con EP, la tasa de D-EP es muy baja en comparación con la población con EP de inicio tardío, quienes en la mayoría de los casos desarrollan la enfermedad alrededor de los 60 años de edad. No obstante lo anterior, se deberá mantener el seguimiento a estos pacientes para poder establecer las variables que explican la estabilidad en la cognición en ellos a través de los años.

Por último y, de acuerdo a los datos recabados en este trabajo, se encontró evidencia de que el DBS no tiene influencia alguna sobre el desarrollo del DCL asociado a la EPIT, por lo que puede considerarse como un procedimiento seguro e inocuo para la cognición.

4.3 Limitaciones del estudio

Algunas de las limitaciones que se enfrentaron durante la realización del presente estudio incluyen la imposibilidad de dar seguimiento a gran parte de los pacientes que contaban con una evaluación basal, lo anterior debido en gran parte a que muchos de ellos no residen en la Ciudad de México, donde se encuentra el hospital de tercer nivel donde se les colocó el DBS. Aunado a lo anterior, muchos de los pacientes que no fueron elegidos como candidatos para la cirugía de colocación del DBS, decidieron no participar en el estudio, por lo que no fue posible realizarles una evaluación de seguimiento.

Otra dificultad que surgió fue la posibilidad de realizar un seguimiento después de un mismo intervalo de tiempo entre la primera y la última evaluación, ya que la evaluación de seguimiento dependía de la posibilidad del paciente de acudir al hospital.

Referencias

- Alvarado, J. (2003). Semiología neurológica. En Pedraza, O. (Ed.) Introducción a la clínica (pp. 257), Bogotá: Centro editorial Javierano.
- Aarsland, D., Andersen, K., Larsen, J., Lolk, A. & Soresen, P. (2003). Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. *Archive of neurology*, 60(3), 387-392. <https://doi.org/10.1001/archneur.60.3.387>
- Aarsland D, Zaccai J, Brayne C. A (2005). A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 20, 1255-63.
- Ávila, A., Cardona, X., Bello, J., Maho, P., Sastre, F & Martín-Baranera, M. (2010). Trastornos del control de impulsos y punding en la enfermedad de Parkinson: la necesidad de una entrevista estructurada. *Neurología*, 26(3), 166-172. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2010.09.007>
- Bejjani, B., Damier, P., Arnulf, I., Thivard, L., Bonet, A., Dormont, D., ... Agid, Y. (1999). Transient acute depression induced by high-frequency Deep-Brain Stimulation. *The New England Journal of Medicine*, 1476-1480.
- Biundo R, Weis L, Facchini S, Formento-Dojot P, Vallelunga A, Pilleri M, et al. (2014). Cognitive profiling of Parkinson disease patients with mild cognitive impairment and dementia. *Parkinsonism Related Disorders*, 20: 394-9.
- Błaszczyk, J. W. (2017). Nigrostriatal interaction in the aging brain: new therapeutic target for Parkinson's disease, *Acta neurobiologiae Experimentalis*, 77(1), 106–112.

- Bohnen, N., Kaufer, D., Ivanco, L., Lopresti, B., Koeppe, R., Davis, J., Mathis, C... & Dekosky, T. (2003). Cortical Cholinergic Function is more severely affected in Parkinsonian dementia than in Alzheimer disease. *Archives of neurology*, 60, 1745-1748.
- Buter, T., Van den Hout, A. & Matthews, F. (2008). Dementia and survival in Parkinson's disease: A 12-year population study. *Neurology*, 70, 1017-1022.
- Braak, H., Del Tredici, K., Rüb, U., de Vos, R., Jansen, E. & Braak, E. (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging*, 24, 197- 211.
- Campenhauen, V., Bornschein, B., Wick, R., Bötzel, K., Sampaio, C., Poewe, W., ... Dodel, R. (2005). Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe. *European Neuropsychopharmacology*, 15, 473-490.
- Cánovas, A., Luquin Piudo, R., García Ruiz-Espiga, P., Burguera, J. A., Campos Arillo, V., Castro, A., Martínez Castrillo, J. C. (2014). Agonistas dopaminérgicos en la enfermedad de Parkinson. *Neurología*, 29(4), 230–241.
- Cano de la Cuerda, R., Miangolarra, J. & Vela, L. (2016). La Enfermedad de Parkinson. Calidad de vida relacionada con la salud y riesgo de caídas. Madrid: Dykinson.
- Cervantes, A., Rodríguez, M., Bazán, L., De la Cruz, A., Camacho, A., González, P. & Velázquez, S. (2014). Adherencia y percepción del tratamiento antiparkinsoniano en pacientes mexicanos con enfermedad de Parkinson. *Revista Mexicana de Neurociencia*, 15(1), 11-17.
- Chan, D., Lun, X., Yeung, J., Mok, V., Wong, E., Lau, C., ... Poon, W. (2009). Complications of Deep Brain Stimulation: A Collective Review. *Asian Journal of surgery*, 32,(4), 258-263.

- Chaudhuri, R., Healy, D. & Schapira, H. (2006). Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurology*, 5(3), 235-245. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(06\)70373-8](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(06)70373-8)
- Chávez-León, E., Ontiveros-Uribe, M. P., & Carrillo-Ruiz, J. D. (2013). La enfermedad de Parkinson: Neurología para psiquiatras. *Salud Mental*, 36(4), 315-324.
- Comella, C. & Goetz, C. (1994). Akathisia in Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, 9(5), 545-549.
- Crucian, G., Armaghani, S., Armaghani, A., Foste, P., Burks, D., Skpbar, B., & Heilman, K. (2010). Visual-spatial disembedding in Parkinson's disease. *Journal of Clinical y Experimental Neuropsychology*, 32(2), 190-200. <https://doi.org/10.1080/13803390902902441>
- Daniels, C. & Volkmann, J. (2012). Neuropsychiatric side effects of Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease. En Denys, D. & Feenstra, M. (Ed.) *Deep Brain Stimulation: a New Frontier in Psychiatry*. Springer.
- Emre, M., Aarsland, D., Brown, R., Burn, D., Duyckaerts, C., Mizuno, Y., Broe, G., ... Dubois, B. (2007) Clinical Diagnostic Criteria for Dementia Associated with Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, 22(12), 1689-1707. <https://doi.org/10.1002/mds.21507>
- Esteban, E., Alonso, E., Lara, G., Cordero, A., Roussó, T., Trujillo, C. (2003). Alteraciones específicas de la atención en estadios tempranos de Enfermedad de Parkinson. *Revista de Neurología*, 36(1), 1015-1018.
- Ford, B. (1984). Pain in Parkinson's disease. *Clinical neuroscience*, 5, 63-72.

- Fraix, V., Pollak, P., Van Blercom, N., Xie, J., Krack, P., Koudsie, A. & Benabid, A. (2000). Effect of subthalamic nucleus stimulation on levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's Disease. *Neurology*, 55, 1921-1923. <https://doi.org/10.1212/WNL.55.12.1921>
- Galtier, I., Nieto, A., Barroso, J., Norelis, L., (2009). Deterioro del aprendizaje visoespacial en la enfermedad de Parkinson. *Psicothema*, 21(1), 21-26.
- Guridi, J., Rodríguez. Y Manrique. (2004). Tratamiento neuroquirurgico de la Enfermedad de Parkinson. *Neurocirugía*, 15, 5-16.
- Guftafsson, H., Nordström, A. & Nordström, P. (2015). Depression and subsequent risk of Parkinson disease: A nationwide cohort study. *Neurology*, 84, 1-8. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000001684>
- Hely, M., Reid, W. & Adena MA. (2008). The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Movement Disorders*, 23(6), 837-44. 4.
- Hoehn, M. & Yahr, M. (1967). Parkinsonism: onset, progression, and mortality. *Neurology*, 17(5), -442.
- Hou, J. G & Lai, E. C. (2007). Non-motor symptoms of Parkinson's disease. *International Journal of Gerontology*, 1(2), 53-64.
- Huang, C., Mattis, P., Perrine, K., Brown, N., Dhawan, V. & Eidelberg, D. (2008). Metabolic abnormalities associated with mild cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology*, 70, 1470-1477. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000304050.05332.9c>

- Hou, Y., Yang, J., Luo, C., Song, W., Ou, R., Liu, W., Gong, Q. & Shang, H. (2016). Dysfunction of the default mode network in drug-Naïve Parkinson's disease with Mild Cognitive Impairment: A resting-state fMRI study. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 8(247).
- Ishikawa, A. & Miyatake, T. (1995). A Family with Hereditary Juvenile Dystonia-Parkinsonism. *Movement Disorders*, 10(4), 482-488. <https://doi.org/10.1002/mds.870100413>
- Janvin, C., Aarsland, D., Larsen, P. (2005). Cognitive predictors of dementia in Parkinson's disease: a community-based, 4-year longitudinal study. *Journal of Geriatric Psychiatry Neurology*, 18: 149-54.
- Lang, A. & Obeso, J. (2004). Challenges in Parkinson's disease: restoration of the nigrostriatal dopamine system is not enough. *The Lancet Neurology*, 3, 309-316. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(04\)00740-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(04)00740-9)
- Levin, J., Kurz, A., Arzberger, T., Giese, A., Höglinger, G. (2016). The Differential Diagnosis and Treatment of Atypical Parkinsonism. *Deutsches Ärzteblatt International*, 113, 61-69. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2016.0061>
- Lee, T., Chan, C., Ho, S. & Li, L. (2005). Prose memory in patients with idiopathic Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*, 11, 453-458. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2005.05.010>
- Lees, A., Hardy, J. & Revesz, T. (2009). Parkinson's disease. *Lancet*, Jun 12; 373(9680): 2055-66.
- Lei, P., Ayton, S., Finkelstein, D., Adlard, P., Masters, C. & Bush, A. (2010). TAU protein: relevance to Parkinson's disease. *The International Journal of biochemistry & Cell Biology*, 42, 1775-1778. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2010.07.016>

- Litvan, I., Aarsland, D., Adler, C., Goldman, J., Kulisevsky, J., Mollenhauer, B., Rodríguez, M., Tröster, A. y Weintraub, D. (2011). MDS TASK Force on Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease: critical Review of PD-MCI. *Movement Disorders*, 15, 26(10), 1814-1824. <https://doi.org/10.1002/mds.23823>
- Litvan, I., Goldman, J., Tröster, A., Schmand, B... & 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>
- Litvan, I., Bhatia, K., Burbn, D., Goetz, C., Lang, A., Mckeith, I, Quinn, N., Sethi, K., Shults, C. y Wrnning, G. (2003). SIC Task Force Apraisal of Clinical Diagnostic Criteria for Parkinsonian Disorders, *Movement Disorders*, 18(5), 467-486.
- Liotti, M., Ramig, L., Vogel, D., New, P., Cook, C., Ingham, R., Ingham, R., Fox, P. (2003). Hypophonia in Parkinson's disease: Neural correlates of voice treatment revealed by PET. *Neurology*, 60, 432-440.
- Mckinlay, A., Grace, R., Dalrymple-Alford, J. & Roger, Derek. (2010). Characteristics of executive function impairment in Parkinson's disease patients without dementia. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 16, 268-277.
- McLennan, j., Nakano, K., Tyler, H. & Schwab, R. (1971). Micrographia in Parkinson's Disease. *Journal of the neurological sciencies*, 15, 141-152. [https://doi.org/10.1016/0022-510X\(72\)90002-0](https://doi.org/10.1016/0022-510X(72)90002-0)
- Martínez, M., Méndez, M. y López, A. (2011). Alteraciones neuropsicológicas en las alfa-sinucleopatías. *Archivos de Medicina*, 7. Recuperado desde:

<https://www.archivosdemedicina.com/medicina-de-familia/alteraciones-neuropsicologicas-en-las-sinucleinopatas.pdf>

Martínez, S. y Kulisevsky, J. (2011). Is all cognitive impairment in Parkinson´s disease “mild cognitive impairment”? *Movement Disorders*, 118, 1185-1190.

Micheli, F. (2006). Enfermedad de Parkinson y trastornos relacionados. Buenos aires: editorial panamericana.

Montgomery, E. (2010). Deep Brain Stimulation: *Principles and Practice*. Oxford university press: United States of America.

Muslimovic D, Post B, Speelman JD, Schmand B. (2005) Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. *Neurology*, 65, 1239-45

Okun, M. S., Rodriguez, R. L., Mikos, A., Miller, K., Kellison, I., Kirsch-Darrow, L., Bowers, D. (2007). Deep brain stimulation and the role of the neuropsychologist. *Clinical Neuropsychologist*, 21(1), 162–189.

Ostergaard K. & Sunde, N. (2005). Evolution of Parkinson´s Disease During 4 Years of Deep Brain Stimulation of the Subthalamic Nucleus. *Movement disorders*, 21(5), 624-63.
<https://doi.org/10.1002/mds.20776>

Parkinson J. (1817). Essay on the Shaking Palsy. London: Whittingham y Rowland for Sherwood, Neeley and Jones, 14. <https://doi.org/10.1176/jnp.14.2.223>

- Postuma, R., Aarsland, D., Barone, P., Burn, J., Hawkes, C., Oertel, W. (2012). Identifying prodromal Parkinson's disease: pre-motor disorders in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 27: 617-26
- Pedersen, K., Larsen, J., Tynes, O. & Alves, G. (2013). Prognosis of Mild Cognitive Impairment in Early Parkinson Disease. *JAMA Neurology*. doi:10.1001/jamaneurol.2013.2110
- Pedersen, K., Larsen, J., Tynes, O. & Alves, G. (2017). Natural course of mild cognitive impairment in Parkinson disease: A 5-year population-based study. *Neurology*, 88, 1-8.
- Quinn, N., Critchley, P. & Marsden. (1987). Young Onset Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, 2(2), 73-91. <https://doi.org/10.1002/mds.870020201>
- Reid, W., Broe, M., Hely, J., Morris, P., Williamson, D., O'Sullivan., Rail, D., ... Moss, N. (1989). The Neuropsychology of novo patients with idiopathic Parkinson's disease: the effects of age of onset. *Internacional Journal of Neuroscience*, 48, 205-217.
- Rodríguez, M., Cervantes, A. Y Arellano, A. (2014). Estimulación cerebral profunda en Enfermedad de Parkinson: importancia de un equipo multidisciplinario. *Revista Mexicana de Neurociencia*. 15(3), 157-162.
- Rodríguez, M., Marjan, J., Krack, P., Litvan, I., Macías, R., Bezard. E. & Obeso, J. (2009). Initial clinical manifestations of Parkinson's disease: features and pathophysiological mechanisms. *The Lancet Neurology*, 8(12), 1128-1139. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(09\)70293-5](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(09)70293-5)

- Rueda-acevedo, M., Libardo, J., Benavides, B., & Silva, J. B. (2014). Efectividad de la estimulación cerebral profunda de nucleo subtalámico en pacientes con enfermedad de Parkinson : experiencia en Antioquia Effectiveness of deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in patients with Parkinson's disease : experienc. *Acta Neurologica Colombiana*, 30(2), 143–148.
- Schrag, A., Ben-Shlomo, Y., Brown, R., Marsden, D. y Quinn, N. (1998). Young-Onset Parkinson's Disease Revisited- Clinical Features Natural History, and Mortality. *Movement Disorders*, 13(6), 885-894 <https://doi.org/10.1002/mds.870130605>
- Schrag, A. & Schott, J. (2006). Epidemiological, clinical, and genetic characteristics of early-onset parkinsonism. *The Lancet Neurology*, 5, 355- 363. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(06\)70411-2](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(06)70411-2)
- Schrag, A., Jahanshahi, M., Quinn, N, (2000). What contributes to quality of life in patients with Parkinson's disease?. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 69, 308-312. <https://doi.org/10.1002/mds.870130605>
- Seubert-Ravelo, A. N., Yáñez-Téllez, M. G., Salgado-Ceballos, H., Escartín-Pérez, R. E., Neri-Nani, G. A., & Velázquez-Osuna, S. (2016). Mild Cognitive Impairment in Patients with Early-Onset Parkinson's Disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 42(1–2), 17–30.
- Shetty, A., Bhatia, K. & Lang, A. (2019). Dystonia and Parkinson's disease: What is The relationship?. *Neurobiology of Disease*, 132. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2019.05.001>
- Smeding, H, Speelman, J., Koning, M., Schuurman, P., Nijssen, P., Van Laar, T. y Schmand, B. (2006). Neuropsychological effects of bilateral STN stimulation in Parkinson disease: Acontrolled study. *Neurology*, 66. 1830-1836

- Sporns, O. (2018). Graph theory methods: applications in brain networks. *Translational Research*, 20(2), 111-121. <https://doi.org/10.31887/dcns.2018.20.2/osporns>
- Tapia, S., Chana, P., Araneda, O., Canales, P., Curihual, P., Rivas, R.,...Baldwin, N. (2014). Manejo de la sialorrea en personas con enfermedad de Parkinson mediante terapia conductive conductual y estimulación termo-táctil. *Revista Chilena de Neuro-Psiquiatría*, 52(3), 160-166.
- Tolosa, E., & Compta, Y. (2006). Dystonia in Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, 7(7), 7-13. <https://doi.org/10.1007/s00415-006-7003-6>
- Tynes, O. & Storstein, A. (2017). Epidemiology of Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission*. Recuperado desde: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00702-017-1686-y>
- Veazey., Aku, S., Cook, K., Lay, E. & Kunik, M. E. (2005). Prevalence and tratment of depression in Parkinson's disease. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 17, 310-323.
- Van Den Eaden, S., Tanner, C., Bernstein, A., Fross, R., Leimpeter, A., Bloch, D. & Nelson, L. (2003). Incidence of Parkinson's Disease: variation by Age, Gender, and Race/Ethnicity. *American Journal of Epidemiology*, 157(11), 1015-1022. <https://doi.org/10.1093/aje/kwg068>
- Von Campenhausen, S., Bornschein, B., Wick, R., Bötzel, K., Sampaio, C., Poewe, W., Oertel, W... & Dodel, R. (2005). Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe. *European Neuropsychopharmacology*. 15(4), 473-490. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2005.04.007>
- Wakabayashi, K., Tanji, K., Odagiri, S., Miki, Y., Mori, F. & Takahashi, H. (2013). The Lewy Body in Parkinson's Disease and Related Neurodegenerative Disorders. *Molecular Neurobiology*, 47, 495-508. <https://doi.org/10.1007/s12035-012-8280-y>

- Wickremaratchi, M., Ben-Shlomo, Y. & Morris, H. (2009). The effect of onset age on the clinical features of Parkinson's disease. *European Journal of Neurology*, 16, 450-456. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2008.02514.x>
- Williams, C., Foltynie, T., Lewis, S. & Barker, R. (2006). Cognitive Deficits and Psychosis in Parkinson's Disease. *A Review of Pathophysiology and Therapeutic Options*. *CNS Drugs* 20(6):477-505
- Witjas, T., Kaphan, E., Azulay, J., Blin, O., Coccaldi, M., Pouget, J., Poncet, M., Chérif, A. (2002). Nonmotor fluctuations in Parkinson's disease: Frequent and disabling. *Neurology*, 59, 408-413. <https://doi.org/10.1212/wnl.59.3.408>
- Yasui, N., Sekiguchi, K., Hamaguchi, H. & Kanda, F. (2010). The effect of pramipexole on depressive symptoms in Parkinson's disease. *Kobe Journal of Medical Science*, 56(5), 214-219.
- Zhu, M., Li, M., Ye, D., Jiang, W., Lei, T. & Shu, K. (2016). Sensory Symptoms in Parkinson's Disease: Clinical Features, Pathophysiology, and Treatment. *Journal of Neuroscience Research*, 94, 685-692.