



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE PSICOLOGÍA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS PROFESIONALES**

**COMPARACIÓN DE LA EJECUCIÓN DE TAREAS DE FLUIDEZ
VERBAL EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE PARKINSON
CON TRASTORNO NEUROCOGNITIVO MENOR**

T E S I S

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

P R E S E N T A

LIZZETE JAZMIN LOVERA MENDOZA

**DIRECTOR DE TESIS : MTRO. DAVID TREJO
MARTINEZ**

**REVISORA DE TESIS : DRA. LAURA ELISA RAMOS
LANGUREN**

**COMITÉ : DRA. ALICIA ELVIRA VÉLEZ GARCÍA
DRA. MAURA JAZMÍN RAMIREZ FLORES
DR. GERARDO ORTIZ MONCADA**

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX., 2022





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.

*“Contigo, coincidir fue un regalo,
en un día cualquiera.
llegar a un espacio, que después de tanto
tiene un nombre particular,
y suelo llamarlo hogar”
Angelica Moreno Vázquez*

*“E ku'u lahui e, wiwo'ole e
Ku kanaka e, onipa'a mau
Ua mau ke ea o ka 'aina I ka pono”
Josh Tatofi*

AGRADECIMIENTOS

A través de este apartado me gustaría agradecer a todas aquellas personas que han contribuido a este trabajo de tesis y también a las personas que durante todos estos años han sido parte importante de mi formación y me han acompañado.

A la Facultad de Psicología de la Universidad Nacional Autónoma de México por brindarme la oportunidad de continuar mi formación profesional en la mejor institución del país, arropándome de azul y oro.

Al Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, por brindarme el gran espacio de aprendizaje y la realización de este trabajo

A mi revisora, Laura Elisa Ramos Pangaren que sin su apoyo durante mi formación universitaria hubiera sido imposible llegar al final de este camino. Gracias por su apoyo desde el principio, por motivarme a realizar este proyecto, por inspirarme con su enorme labor como investigadora, y por escucharme y ayudarme en todo momento que lo necesité.

A mi director de tesis, David Trejo Martínez, por haberme dado la oportunidad de adentrarme al área de Neuropsicología, y después, por facilitarme el acceso con los pacientes para mi trabajo, y por ayudarme con los datos clínicos de los pacientes. Gracias por su amabilidad y estar siempre en disposición de ayudar.

La psicóloga María Fernanda Romero Nova, tengo que agradecerte el tiempo que dedicaste en revisar mi trabajo y mostrar un carácter crítico en cada una de esas revisiones, realizando aportaciones valiosas que han enriquecido el trabajo. Pero, sobre todo, gracias por tu implicación, por tus palabras de ánimo y por tu motivación en los momentos más complicados.

Con agradecimiento profundo a los pacientes y a las personas voluntarias que participaron en este trabajo.

AGRADECIMIENTOS PERSONALES

A mis padres, Luis Lovera y Adriana Mendoza por su inmenso amor, guía y apoyo incondicional durante el transcurso de este camino. Por las oportunidades y enseñanzas que me han dejado para poder llegar aquí. Por siempre motivarme y recordarme lo que puedo lograr.

A mis hermanos, Jocelyn y Jonathan por la compañía, las risas, la motivación, las palabras amorosas y el espacio seguro.

A mis grandes amistades que pude construir durante mi formación: Luis Cruz, Pamela Pantoja, Fernanda Torres, Ingrid Carranza, Claudia Navarro, Astrid Garduño, Amaury Mejía y Moisés Torres, gracias por ser mi compañía en este camino, por brindarme su apoyo, por ser mi hogar y mi segunda familia durante todos estos años. Son mi gran admiración, mi eterno agradecimiento, cariño y admiración siempre.

A mi amiga y colega Angélica Moreno, gracias por iniciar esta llama en mi, mantenerme a flote cuando lo necesitaba y por nunca dudar de mí cuando yo lo hice, por todo este tiempo juntas y por escuchar este proyecto desde sus inicios y estar presente hasta su final. Por el aprendizaje más allá de lo académico. Por tu validación y sororidad. Mi profundo cariño a ti y a este camino que hemos construido juntas, donde abrimos paso para el siguiente.

Agradezco a todas aquellas personas que me han construido, que me sostuvieron en su momento y ,que formaron parte en mi formación.

INDICE.

ABREVIATURAS.....	21
ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS.....	23
INTRODUCCION.....	25
CAPITULO 1. LA ENFERMEDAD DE PARKINSON.....	26
1.1 Epidemiología de la EP.....	27
1.2 Etiología de la EP (factores genéticos y ambientales)	28
1.3 Neuropatología de la EP.....	31
1.4 Fisiopatología de la EP.....	34
1.5 Síntomas no motores de la EP.....	37
CAPITULO 2. CARACTERISTICAS NEUROPSICOLÓGICAS DE LA EP.....	42
2.1 Alteraciones cognitivas asociadas a la EP.....	43
2.2 Deterioro cognitivo en la EP.....	46
2.3 Demencia.....	49
2.4 Trastorno neurocognitivo menor y mayor.....	51
CAPITULO 3: FLUIDEZ VERBAL.....	53
3.1 Conceptualización de FV.....	54
3.2 Clasificación de FV.....	56
3.3 Switching y clustering.....	59
3.3 FV y la EP.....	62
CAPITULO 4: MÉTODO.....	67
4.1 Planteamiento.....	68
4.2 Justificación	69
4.3 Preguntas de investigación.....	71
4.4 hipótesis.....	71
4.5 Objetivos.....	72
4.6 Variables.....	73
4.7 Participantes.....	74
4.8 Instrumentos.....	78

4.9 Procedimiento.....	84
CAPITULO 5: RESULTADOS.....	89
CAPITULO 6: DISCUSIÓN.....	99
CAPITULO 7: CONCLUSIÓN.....	109

ABREVIATURAS

EP: Enfermedad de Parkinson

SNpc: Sustancia negra pars compacta

SM: Síntomas motores

SNM: Síntomas no motores

LC: Locus coeruleus

DA: Neuronas dopaminérgicas

CL: Cuerpos de Lewy

NL: Neuritas de Lewy

NST: Núcleo subtalámico

Gpe: Globo pálido externo

Gpi: Globo pálido interno

SNr: Sustancia negra pars reticulada

NB: Núcleos de la base

MDS: Sociedad de Trastornos del Movimiento

DCL: Deterioro cognitivo leve

DCL-EP: Deterioro cognitivo leve asociado a enfermedad de Parkinson

D-EP: Demencia asociada a enfermedad de Parkinson

DSM: Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales

DSM-V: Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales 5^o edición

TNCm: Trastorno Neurocognitivo menor

TNCM: Trastorno Neurocognitivo mayor

AVD: actividades de la vida diaria

FV: Fluidez verbal

SLI: Trastorno específico del lenguaje

FVS: Fluidez verbal semántica

FVF: Fluidez verbal fonológica

INDICE DE TABLAS Y FIGURAS

Figuras

Figura 1. Sustancia nigra de pacientes con EP inmunoteñidos para alfa-sinucleína.....	32
Figura 2. Progresión de la presencia de Cuerpos de Lewy en el cerebro de pacientes con EP.....	33
Figura 3. Organización funcional de los núcleos de la base.....	35
Figura 4. Áreas reducidas de sustancia gris en un análisis no modulado de imágenes de pacientes con EP con deterioro cognitivo leve en comparación de aquellos que no tienen deterioro.....	45
Figura 5. Propuestas conceptuales de la quinta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales.....	53
Figura 6. Descripción general del procedimiento del presente estudio de investigación...	87
Figura 7. Porcentajes de dominios cognitivos afectados en el grupo con Enfermedad de Parkinson.....	92
Figura 8. Frecuencias de dominios afectados por cada paciente.....	93

Tablas

Tabla 1. Síntomas no motores de la EP.....	38
Tabla 2. Criterios para el diagnóstico del DCL-EP según la MDS.....	47
Tabla 3. Descripción de las subpruebas dentro de la Evaluación Neuropsicológica Breve..	78
Tabla 4. Variables sociodemográficas y características clínicas de los participantes.....	91
Tabla 5. Estrategias de clustering y switching en la tarea FVS en los participantes controles y con EP	94
Tabla 6. Estrategias de clustering y switching en la tarea FVF en los participantes controles y con EP.....	94
Tabla 7. Componentes adicionales observados en las tareas de fluidez verbal en los participantes controles y con EP.....	95
Tabla 8. Correlación (Rho) entre las variables cualitativas y el número total de palabras generadas en la tarea de fluidez verbal.....	96

Tabla 9. Correlación (Rho) entre el número de switches, clusters y palabras aisladas en la
tarea de fluidez verbal.....98

INTRODUCCIÓN

1. La Enfermedad de Parkinson

La enfermedad de Parkinson (EP) fue descrita por primera vez con exactitud por James Parkinson en el año de 1817 (Maurice y Ropper, 2001). Es una enfermedad neurodegenerativa caracterizada por la prominente muerte de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra pars compacta (SNpc) del mesencéfalo, así como la presencia de inclusiones intracelulares llamadas cuerpos de Lewy, que están formados por agregados insolubles de proteína alfa-sinucleína anormalmente plegada. El resultado de dicha neurodegeneración es la denervación dopaminérgica de las proyecciones de la SNpc hacia el núcleo estriado, lo que condiciona una alteración en la fisiología normal de los núcleos de la base que origina las principales manifestaciones de la enfermedad (Martínez-Fernández, et al., 2016; Radhakrishnan y Goyal, 2018). De manera clínica la EP se manifiesta principalmente con síntomas motores como bradicinesia, rigidez, temblor e inestabilidad postural. Al igual que síntomas no motores como alteraciones en el sueño, cognitivas, autonómicas y neuropsiquiátricas (Cohn et al., 2010).

Los tratamientos mayormente usados para la EP son los dopaminérgicos dirigidos para los síntomas motores (SM) (Rizek, 2016). La Levodopa es un fármaco eficaz para las manifestaciones motoras en la EP (Hornykiewicz, 2015), sin embargo, en la actualidad otros fármacos han demostrado una gran eficacia no solo para los SM, sino también para los no motores. Entre ellos destacan la rasagilina (IMAO-B) y los agonistas dopaminérgicos no ergóticos como la rotigotina, pramipexol o ropinirol. Éstos últimos tienen un perfil similar sin claros efectos de clase, aunque se han observado algunas diferencias entre ellos especialmente en cuánto a efectos adversos (Martínez-Fernández et

al., 2016; Rizek,2016). Los agonistas dopaminérgicos ergóticos (cabergolina, bromocriptina, lisuride) han caído en desuso debido a un posible aumento de riesgo de fibrosis valvular cardíaca, por lo que, si se utilizan, requieren controles ecográficos rutinarios (Tran, 2015). Hasta el momento ningún fármaco ha demostrado un efecto curativo o neuroprotector en los ensayos clínicos (Meissner et al., 2011). Es esencial que el tratamiento de los síntomas este adaptado al tiempo de evolución, fase de la enfermedad, al tipo de sintomatología presente y la discapacidad que conlleva (motora y no motora) (Ferreira et al., 2013).

1.1. Epidemiología de la Enfermedad de Parkinson

La EP es la segunda enfermedad neurodegenerativa más común después de la enfermedad de Alzheimer. La EP es raramente diagnosticada antes de los 50 años, pero aumenta drásticamente después de los 60 (Pringsheim et al., 2014). De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el año 2016 su afección era una persona por cada 100 personas mayores de 60 años, siendo en cifras absolutas 6,3 millones de personas, y pronosticando que para el año 2030 serán aproximadamente 12 millones de personas en todo el mundo con esta patología (Condor et al., 2019). Su prevalencia aumenta de 107 / 100.000 en personas entre 50 y 59 años hasta 1087 / 100.000 en personas >70 años (Elbaz et al.,2016).

En México, aunque no existen cifras exactas, según reportes del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (INNN, 2018) se estima una prevalencia de 50 casos por cada 100 mil habitantes al año, aproximadamente 50 mil personas con este padecimiento en el país. Por otra parte, en un estudio llevado a cabo por Rodríguez-Violante et al. (2019)

encontraron que en la población mexicana entre los años 2014-2017 existe una incidencia de 37,92 / 100.000 personas de 20 o más años, identificando que es más común en hombres, que en mujeres.

1.2. Etiología de la Enfermedad de Parkinson

La EP es una enfermedad multifactorial en la que influyen tanto factores genéticos como ambientales. Como sucede en otras enfermedades neurodegenerativas, la edad es el mayor factor de riesgo de la EP, siendo la edad media de aparición los 60 años (Lees et al., 2009; Kouli et al., 2018). Según ciertos estudios existe una relación causal entre la edad y la aparición de la EP, y que tanto, para hombres y mujeres se incrementa este riesgo (Kiebertz y Wunderle, 2013). Además de esto, las variaciones interculturales han sido reportadas, ya que existe una mayor prevalencia en Europa, América del Norte y América del Sur en comparación de países africanos, asiáticos y árabes (Kalia y Lang, 2015).

En cuanto al sexo, se han descrito diferencias en la predisposición de padecer la enfermedad, la incidencia es superior en el sexo masculino (Wooten et al., 2004; Gillies et al., 2014; Estanga-Alustiza; 2015; Balestrino y Schapira, 2019). Algunas de las hipótesis planteadas explican que dichas diferencias entre hombres y mujeres pueden ser causadas por los efectos protectores del estrógeno, los efectos nocivos de la testosterona, una posible susceptibilidad genética recesiva al cromosoma X, o las diferencias en los estilos de vida de los hombres lo que podría predisponerlos a una mayor probabilidad de contraer EP, sin embargo, la relación entre sexo y la EP sigue siendo investigada (Kiebertz y Wunderle, 2013).

El consumo de tabaco también ha sido ampliamente estudiado en la EP, con resultados en su mayoría consistentes. Múltiples estudios han hallado que la exposición al tabaco reduce el riesgo de padecer EP (Delamarre y Meissner, 2017). Un metaanálisis con 44 estudios de casos y controles; y 8 estudios de cohortes de 20 países, mostraron una correlación inversa entre el tabaquismo y la EP, concluyendo que el riesgo de padecer EP es de un 60% menor en fumadores de cigarrillos comparados con los que nunca han fumado (Hernan et al., 2002). Las explicaciones que subyacen a este riesgo reducido con el consumo de tabaco siguen sin comprenderse en su totalidad. Se ha demostrado que la activación de los receptores nicotínicos de acetilcolina en las neuronas dopaminérgicas por la nicotina o agonistas selectivos es neuroprotectora en modelos experimentales de EP (Bordia et al., 2015; Srinivasan et al., 2016). Sin embargo, también se ha observado que la nicotina también puede estimular la liberación de dopamina, que participa en los mecanismos de recompensa; por tanto, es difícil confirmar si fumar previene la EP o si la EP ayuda a prevenir el consumo habitual de cigarrillos (Kouli et al., 2018).

En cuanto al consumo de cafeína, varios estudios han investigado su efecto en el desarrollo de la EP. En un metaanálisis se informó de una reducción de riesgo del 25% para los consumidores de café con una respuesta lineal a la dosis (Costa et al., 2010). La cafeína actúa como un antagonista de los receptores de adenosina (A_{2A}), se cree que este es el componente responsable de este supuesto efecto protector en la EP (Ross et al., 2000; Chen et al., 2001). Al igual que el tabaco, aun no se ha establecido un papel causal de la cafeína en la prevención de la EP. Además, se observaron diferencias en estudios en cuanto al género. En dos estudios de cohortes, hubo una fuerte correlación inversa entre el café y el

desarrollo de la EP en los hombres, mientras que en las mujeres esta asociación fue más débil (Ross et al., 2000; Ascherio et al., 2001).

Las evidencias sobre otros factores ambientales tales como la ocupación laboral (relacionado con agentes químicos o pesticidas), el ejercicio físico, traumatismos craneoencefálicos, los niveles de ácido úrico, hábitos alimenticios y el consumo continuo de antiinflamatorios no esteroideos sigue siendo limitada debido a resultados heterogéneos (Kiebertz y Wunderle, 2013; Bellou et al., 2016). Se ha identificado que el uso de pesticidas inhibe la actividad mitocondrial del complejo I y el aumento del estrés oxidativo relacionado con un mayor riesgo de padecer EP (Xu et al., 2006; Tanner et al., 2011). En la actualidad se conoce que algunas sustancias como la metil-fenil-tetrahidropiridona, (MPTP) (Langston et al., 1983; Kouli et al., 2018) y la annonacina pueden causar muerte celular nigroestriatal y una forma de parkinsonismo atípico (Angibaud et al., 2004; Hoglinger et al., 2005). La exposición a niveles tóxicos de manganeso, tricloroetileno, monóxido de carbono y otros agentes también puede conducir en ocasiones a un tipo de parkinsonismo, pero con características clínicas y patológicas distintas a la EP (Balestrino y Schapira, 2019).

Aunque la EP es generalmente un trastorno idiopático, hay una minoría de casos (10-15%) que informan antecedentes familiares, alrededor del 15% tienen herencia mendeliana (Deng et al., 2018). Son numerosos los estudios que se han centrado en la genética de la EP. En estudios de asociación de genoma completo (GWAS) de polimorfismo de nucleótido único (SNP) de varios genes, incluido el gen SNCA que codifica el alfa-sinucleína, se encontró que estaba asociado con un mayor riesgo para la EP

(International Parkinson disease Genomics Consortium, 2011). Los genes que se ha descubierto que pueden causar la EP se les asigna un nombre "PARK" en el orden en que se identificaron. Hasta la fecha, se han relacionado 23 genes PARK con la EP. La participación de algunos de estos genes no se ha confirmado de manera concluyente (PARK5, PARK11, PARK13, PARK18, PARK21 y PARK23), mientras que otros se consideran factores de riesgo (PARK3, PARK10, PARK12, PARK16 y PARK22) (Schulte y Gasser, 2011; Kouli et al., 2018).

El primer tipo de EP familiar causado por una mutación puntual en el gen de la α -sinucleína (SNCA) se descubrió en 1997 (Polymeropoulos et al., 1997). Cuatro mutaciones puntuales adicionales, así como la duplicación o triplicación de genes, ahora se han relacionado con la EP autosómica dominante (Singleton et al., 2003; Kim y Alcalay, 2017). Sin embargo, estas mutaciones son relativamente raras. La EP monogénica autosómica dominante más frecuente está causada por mutaciones en el gen que codifica la cinasa repetida rica en leucina 2 (Singleton et al., 2003). Por otra parte, las formas autosómicas recesivas de EP suelen presentarse con un inicio más temprano que la EP clásica. Tres de los genes designados por PARK que causan la EP autosómica recesiva se han relacionado con la homeostasis mitocondrial (PRKN, PINK1 y DJ-1) (Pickrell y Youle, 2015; Delamarre y Meissner, 2017).

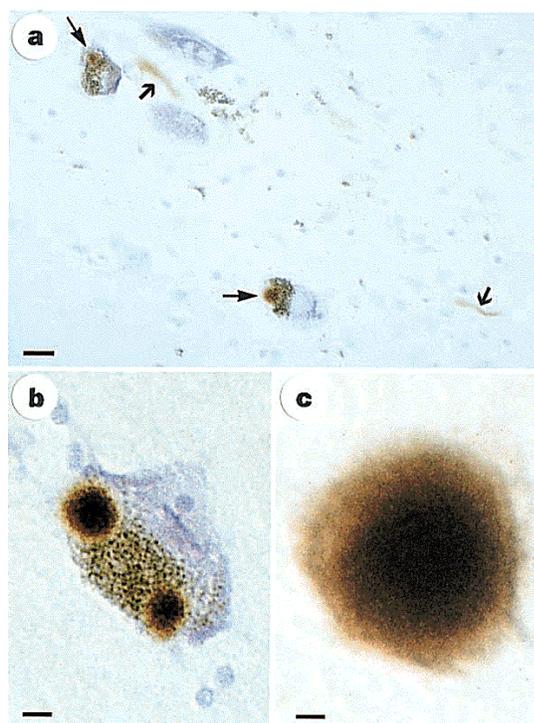
1.3. Neuropatología de la Enfermedad de Parkinson

El proceso patológico característico de la EP se observa en las secciones transversales del tronco encefálico, donde en la mayoría de los casos presentan pérdida del área pigmentada oscura de la SNpc y locus coeruleus (LC). Esta pérdida de pigmentación

esta correlacionada directamente con la muerte de neuronas dopaminérgicas (DA) que contienen neuromelanina en el SNpc y neuronas noradrenérgicas en el LC (Dickson, 2012). Además de la SNpc, se ha observado pérdida celular en otros núcleos subcorticales, incluido el LC, el núcleo basal de Meynert, el núcleo motor dorsal del nervio vago, el núcleo pedunculopontino, los núcleos de rafe, el hipotálamo y el bulbo olfatorio (Giguere et al., 2018). Se ven afectados múltiples sistemas de neurotransmisores como el colinérgico, adenosinérgico, glutamatérgico, GABAérgico, noradrenérgico, serotoninérgico e histaminérgico (Kalia et al., 2013).

Figura 1.

Sustancia nigra de pacientes con EP inmunoteñidos para alfa-sinucleína

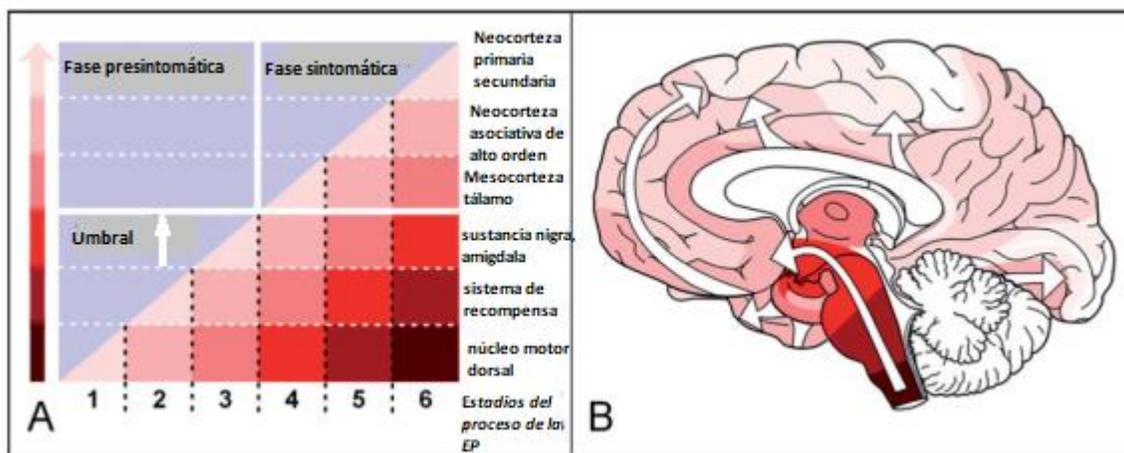


Nota: a) Dos células nerviosas pigmentadas, cada una de las cuales contiene un cuerpo de Lewy positivo para α -sinucleína (flechas finas). Las neuritas de Lewy (flechas gruesas) también son inmunopositivas. b) Una célula nerviosa pigmentada con dos cuerpos de Lewy positivos para α -sinucleína. c) α -sinucleína positiva, cuerpo de Lewy extracelular (material original de Spillantini et al., 1997).

El marcador histopatológico de la EP ha sido la acumulación progresiva y anormal alfa-sinucleína hiperfosforilada (Figura 1). Estos agregados patológicos de proteínas se denominan cuerpos de Lewy (CL) y suelen ir acompañados de neuritas distróficas (neuritas de Lewy, NL), que en su mayoría son axonales (Spillantini et al., 1997). A pesar de que durante años se conoce que los CL se relaciona con la EP, fue Braak et al. (2003) quienes crearon un sistema de estadificación de la patología (Braak et al., 2004). En este esquema, la patología neuronal ocurre temprano en el núcleo motor dorsal del vago en la médula y el núcleo olfatorio anterior en el bulbo olfatorio, seguido por las neuronas del LC y luego las neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra. En etapas posteriores, la patología se extiende al cerebro anterior basal, la amígdala y las estructuras del lóbulo temporal medial, con áreas corticales de convexidad afectadas en las últimas etapas (Dickson, 2018).

Figura 2.

Progresión de la presencia de Cuerpos de Lewy en el cerebro de pacientes con EP



Nota: Material original de Braak et al., 2003).

La descripción realizada por Braak et al. (2003) en función de la presencia cerebral de los CL y NL ha permitido un estadiaje patológico de la EP (Figura 2). Según los autores, la aparición de CL sigue una progresión caudo-rostral que es clasificada en seis estadios según la alteración de las siguientes estructuras: I) núcleo motor dorsal del vago, bulbo olfatorio y núcleo olfatorio anterior, II) núcleos caudales del rafe, núcleo reticular gigantocelular y locus ceruleus, III) núcleo central de la amígdala, núcleos magnocelulares del prosencéfalo y SNpc, IV) mesocórtex anteromedial temporal, V) áreas de asociación sensitiva y áreas prefrontales del neocórtex, y VI) áreas primarias de asociación sensitiva, áreas premotoras, y ocasionalmente, áreas sensoriales primarias y áreas motoras primarias. De acuerdo con los estadios de Braak et al. (2003), la afectación de dichas estructuras se da en los dos primeros estadios correlacionándose clínicamente con manifestaciones no motoras como disautonomía, hiposmia, trastorno de conducta de sueño REM, depresión, ansiedad y trastornos del ánimo. A partir del estadio III-IV, es cuando se afectaría la SNpc y comenzarían a aparecer los signos motores de la enfermedad. En los últimos estadios (V y VI) se harían evidentes las alteraciones cognitivas y la demencia.

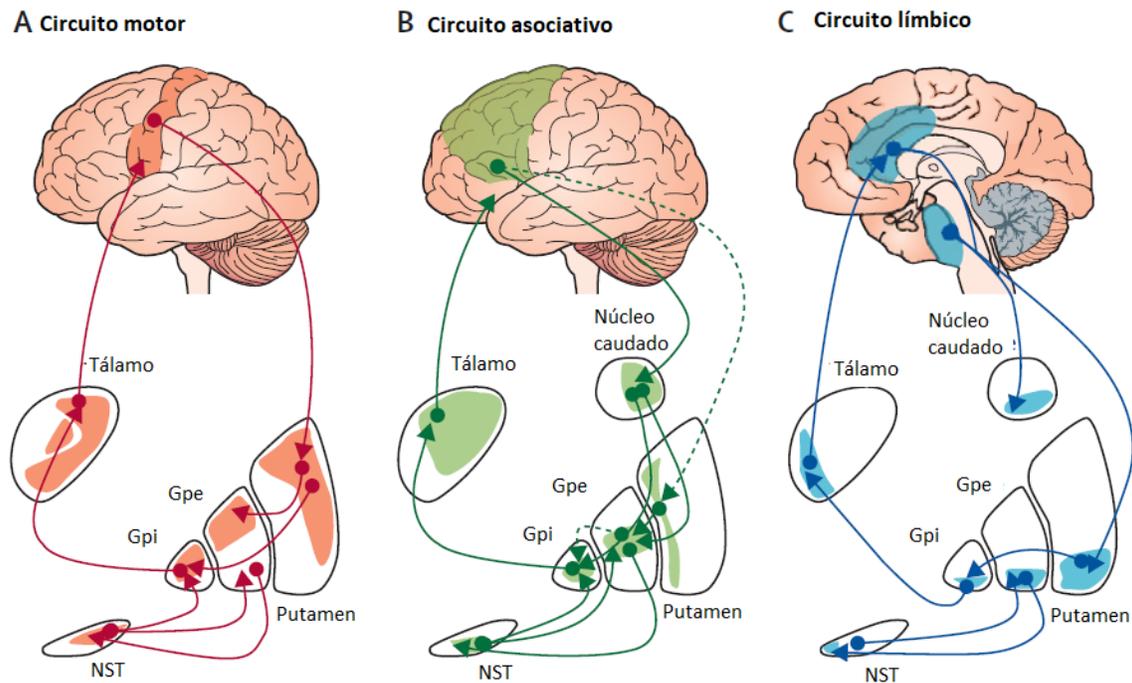
1.4. Fisiopatología de la Enfermedad de Parkinson

La base fisiológica de la EP recae en la disfunción del sistema de los NB debido a la depleción de la dopamina. Los NB se encuentran localizados dentro del telencéfalo, diencéfalo y mesencéfalo. Las estructuras que se encuentran incluidas dentro son: el núcleo estriado (caudado y putamen), núcleo subtalámico (NST) y el globo pálido externo (Gpe) e interno (Gpi), con sus conexiones con la SNpc, la sustancia negra pars reticulada (SNr) y el núcleo ventrolateral del tálamo (Martínez- Fernández et al., 2016; Ospina-García et al.,

2017). Los NB están anatómicamente segregados en tres circuitos: motor, límbico y asociativo o cognitivo (Figura 3). La porción dorso-lateral de los NB constituye el circuito motor proyectando sobre el córtex motor primario y área motora suplementaria, la porción ventromedial de los núcleos, forma el circuito límbico y conecta con áreas límbicas corticales, y la porción anatómicamente localizada entre ambas proyecta sobre el córtex prefrontal formando el circuito asociativo (Obeso et al., 2008).

Figura 3

Organización funcional de los núcleos de la base.



Nota: Los núcleos de la base se dividen en subregiones motoras (A), asociativas (B) y límbicas (C), que están segregadas topográficamente, resaltadas por áreas de color rojo (corteza motora), verde (corteza prefrontal) y azul (corteza cingulada anterior) (Material original de Rodríguez-Oroz et al., 2009).

La pérdida de neuronas en la SNpc es responsable de la deficiencia de dopamina en el estriado, estando más afectado el putamen que el núcleo caudado, y en particular, la

región dorsal del putamen, que corresponde con el circuito motor de los NB, y por tanto interviene en el control de las funciones motoras (Bergman y Deuschl, 2002). Debido a la pérdida dopaminérgica se produce una potenciación de la llamada vía *indirecta* o “inhibidora” de la selección del programa “motor” sobre la *directa* o “facilitadora” del movimiento (Martínez- Fernández et al., 2016). La vía directa es una proyección monosináptica de neuronas espinosas medianas que contienen sustancia P y los receptores D1 de dopamina, y neuronas tanto del Gpi y de la SNr. Por otro lado, la vía indirecta es una conexión polisináptica que implica proyecciones inhibitorias de las neuronas espinosas medianas que expresan receptores D2 de dopamina y encefalina a las neuronas del Gpe, además de realizar proyecciones inhibitorias subsecuentes entre el Gpi y el Gpe, ya sea de manera directa o a través de una vía intercalada con el NST glutamatérgico (Wichmann et al., 2011).

La falta de dopamina se traduce en una hiperactividad (incremento de la tasa de descarga) del NST y del complejo Gpi/SNr y por lo tanto una inhibición tálamo-cortical. Este aumento en la tasa de descarga ha sido asociado a estados de depleción dopaminérgica tanto en modelos animales de EP como en registros intraoperatorios de pacientes implantados con electrodos de estimulación cerebral profunda (Leblois et al., 2006; Zhang et al., 2009). Consistente con estos hallazgos, las discinesias inducidas por levodopa (es decir, la manifestación clínica opuesta al estado motor parkinsoniano) se asocian a una menor actividad en Gpi y NST (Papa et al., 1999).

La pérdida celular en esta enfermedad afecta en menor medida a neuronas dopaminérgicas que se encuentran fuera del sistema nigroestriado y a neuronas no

dopaminérgicas. Las vías neuronales dopaminérgicas extra-nigroestriatales que se afectan son la vía dopaminérgica mesolímbica y la vía mesocortical que tienen su origen en el área tegmental ventral. La pérdida neuronal dentro de estas vías dopaminérgicas contribuye a las alteraciones del ánimo (vía mesolímbica) y los trastornos cognitivos (vía mesocortical) (Estanga-Alustiza, 2015). Asimismo, la degeneración noradrenérgica corticolímbica de las vías neuronales ascendentes que se originan en el LC, la afectación de los núcleos del rafe (sistema serotoninérgico), y las neuronas septohipocámpicas y de proyección del núcleo basal de Meynert (sistema colinérgico) tienen un papel en los trastornos afectivos, los síntomas psicóticos y el deterioro cognitivo (Rodríguez-Oroz et al., 2009).

1.5. Síntomas no motores de la Enfermedad de Parkinson

En la actualidad se conoce que casi el 90% de los pacientes con EP experimentan manifestaciones no motoras durante la enfermedad (Shulman et al., 2001) y estos son factores clave para la calidad de vida tanto del paciente como para los cuidadores, en algunos casos incluso más que los SM (Martínez-Martin, 2014). Los síntomas no motores (SNM) se clasifican en alteraciones del sueño, autonómicos, psiquiátricos, sensoriales y cognitivos.

Tabla 1*Síntomas no motores de la EP*

<i>Categoría</i>	<i>Síntomas</i>
Síntomas neuropsiquiátricos	Depresión Alucinaciones Disfunción cognitiva y demencia Ansiedad Apatía y anhedonia
Trastornos del sueño	Síndrome de las piernas inquietas movimientos periódicos de las extremidades durante el sueño Trastornos del comportamiento del sueño durante la fase MOR Fragmentación del sueño Insomnio Somnolencia diurna excesiva
Disfunción autonómica	Hipotensión ortostática Estreñimiento Sialorrea Incontinencia fecal Incontinencia urinaria Hipersudoración Disnea de esfuerzo Disfunciones sexuales
Alteraciones sensoriales	Hiposmia Dolor Falta de discriminación al color Parestesia
Otros síntomas	Fatiga Visión borrosa Pérdida/ganancia de peso Diplopía Seborrea

Nota: Adaptación de Lohle et al., 2009

Las disfunciones autónomas pueden presentarse antes del diagnóstico o hacerse evidente con la progresión de la enfermedad o ser inducida por la medicación (Koike y Takahashi, 1997). Entre las alteraciones autonómicas principales se encuentran los

problemas gastrointestinales, urinarios, cardiovasculares, termorreguladores y sexuales, que aumentan a mayor edad, gravedad de la enfermedad y dosis altas de medicación dopaminérgica (Verbaan et al., 2007). Otros síntomas autonómicos observados en pacientes con EP son sudoración excesiva (hiperhidrosis). Esto puede ser asociado con discinesias o concentraciones bajas de los fármacos dopaminérgicos, pero no se correlaciona con la duración de la enfermedad (Hirayama, 2006). Asimismo, la secreción salival parece estar reducida en la EP, a pesar del problema frecuente de goteo de saliva en la enfermedad avanzada (sialorrea) (Cersosimo et al. 2009).

En la actualidad se conoce que la neuropatología de la EP afecta a estructuras anatómicas y a neurotransmisores involucrados en el ciclo del sueño. Algunos hallazgos polisomnográficos han mostrado cambios en las ondas del sueño en comparación con los controles sanos, sin embargo, el tratamiento médico para los síntomas de la EP también puede irrumpir el sueño nocturno (Monderer y Thorpy 2009; Sveninbjornsdottir, 2016). Las alteraciones del sueño son de los SNM mas comunes en la EP, en estos se incluyen: el síndrome de las piernas inquietas, movimientos periódicos de las extremidades durante el sueño, trastornos del comportamiento del sueño durante la fase MOR (movimientos oculares rápidos) donde los pacientes actúan en sus sueños, se agitan y patean en la noche (Monderer y Thorpy, 2009), fragmentación del sueño, insomnio y somnolencia diurna excesiva. La etiología de los trastornos del sueño en la EP es posiblemente multifactorial e implica cambios neurodegenerativos intrínsecos en la EP, efectos secundarios de la medicación dopaminérgica, así como la interacción con otros SNM (Lohle et al., 2009).

Las alucinaciones y las ilusiones son comunes en la EP y ocurre en un 40% de los pacientes (Onofrj et al., 2007), no obstante, los fármacos antiparkinsonianos han evidenciado que inducen alucinaciones y psicosis (Pagonabarraga et al. 2016). Con el progreso de la enfermedad los pacientes con EP pueden desarrollar ilusiones paranoicas a menudo con ideas persecutorias o sospechas hacia el cónyuge (Williams-Gray et al. 2006). Si se produce psicosis, suele ser tardía en el proceso de la enfermedad en pacientes que toman altas dosis de fármacos o puede estar asociada con la vejez, el deterioro cognitivo o antecedentes con depresión (Sveninbjornsdottir,2016).

La depresión es uno de los trastornos más comunes en pacientes con EP, sin embargo, la prevalencia ha variado en los distintos estudios. Un metaanálisis informó que un tercio de los pacientes tienen depresión clínicamente significativa, mientras que un 17% informó un trastorno depresivo mayor (Reijnders et al. 2008). El reconocimiento de los síntomas depresivos en los pacientes con EP puede ser un desafío debido a las características centrales de la depresión, como el retraso psicomotor, la anhedonia y los trastornos del sueño, que pueden superponerse con los síntomas intrínsecos de la EP (Lohle et al., 2009). Las escalas de calificación de depresión, como el Inventario de Depresión de Beck, la Escala de Calificación de Depresión de Hamilton y la Escala de Calificación de Depresión de Montgomery Asberg, se han recomendado como herramientas de detección de la depresión en la EP, aunque no son específicas para esta enfermedad (Miyasaki et al. 2006). Por el contrario, el cribado de los síntomas de la EP también puede ser ventajoso en pacientes con depresión, ya que se ha informado que los síntomas depresivos preceden al inicio de los síntomas motores en una proporción considerable de pacientes con EP (Simune et al., 2015).

La apatía en la EP puede presentarse en conjunto con la depresión, el deterioro cognitivo (frecuentemente con déficits ejecutivos) o de manera independiente. Un metaanálisis de 23 estudios estimó que alrededor del 40% de las personas con EP tienen apatía, pero la mitad de ellas no tienen depresión asociada o compromiso cognitivo. Este mismo estudio identificó que el aumento de la edad, la discapacidad, la depresión, los síntomas motores más graves y el deterioro cognitivo estaban asociados con la apatía (den Broket al., 2015). Con respecto a la ansiedad en EP se calcula que su prevalencia va desde los 5% a 40% (Walsh y Benett 2001) siendo otro de los trastornos prevalentes. Stein et al. (1990) encontraron que casi el 20% de los pacientes con EP tenían ansiedad generalizada y el 20% tenía una fobia social, mientras que entre el 16% y el 20% experimentaban ansiedad social significativa (Bolluk, et al., 2010), y los ataques de pánico recurrentes pueden ocurrir hasta en el 24% de los pacientes tratados con levodopa (Vázquez et al., 1993).

Otros trastornos también presentados están relacionados con el control de impulsos y se observan en conductas relacionadas al juego, alimentación, ir de compras, los horarios de medicación dopaminérgica o hipersexualidad (Voon, 2015; Weintraub, et al., 2015). Algunos autores también incluyen conductas compulsivas como el vestir (conductas simples prolongadas, sin propósito y estereotipadas, como abotonar la camisa), el pasatiempo (tiempo excesivo dedicado a conductas complejas dirigidas a objetivos, como armar rompecabezas) y caminar (deambular sin rumbo fijo) (Weintraub y Goldman, 2015). El conjunto de estos síntomas se le ha nombrado síndrome de desregulación dopaminérgica, ya que su aparición está relacionada con el tratamiento dopaminérgico y mayormente con los fármacos agonistas del receptor de dopamina (O'Sullivan et al., 2009;

Ceravolo et al., 2010). El síndrome de desregulación de la dopamina es más común en hombres con una enfermedad de inicio relativamente joven (Ceravolo et al., 2010).

La reducción de la percepción de olores (hiposmia) y la sensación poco habitual en los sentidos o sensibilidad general, como hormigueo, adormecimiento y acorchamiento (parestesia), son alteraciones sensoriales comunes en pacientes con EP. La hiposmia puede ser detectada en un 90% de los pacientes y puede estar presente desde las primeras fases de la enfermedad, incluso en pacientes sin tratamiento (Haehner et al., 2009; Lohle et al., 2009). Otro síntoma sensorial observado con frecuencia es el dolor, que se ha estimado que afecta aproximadamente a dos tercios de los pacientes con EP (Negre-Pages et al., 2008).

Las alteraciones cognitivas, que incluyen el deterioro cognitivo y demencia serán descritas con detalle en el siguiente apartado, dado que son temas principales del presente trabajo de investigación.

2. CARACTERÍSTICAS NEUROPSICOLÓGICAS DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

La disfunción cognitiva es uno de los SNM mas prevalentes en la EP, aunque desde hace algunos años la cognición en la EP ha sido un tema de interés en las investigaciones, todavía existe controversia sobre la presencia del declive cognitivo y de la contribución de los NB en la función cognitiva general (Robbins y Cools, 2014; O'Callaghan y Lewis, 2017). Los déficits cognitivos en la EP han sido bastante descritos y pueden presentarse

tanto en el inicio como en la progresión de la enfermedad, en alteraciones cognitivas sutiles, deterioro cognitivo leve (DCL-EP) (Litvan et al., 2012) o en algunos casos hasta demencia (D-EP) (Emre et al., 2007), siendo esta última más frecuente en etapas avanzadas de la EP.

2.1 Alteraciones cognitivas asociadas a la EP

Las alteraciones cognitivas características de la EP son en la mayoría de los casos asociado a un síndrome frontoestriatal, el cual incluye déficits ejecutivos en procesos como: planeación, memoria de trabajo, cambio atencional, inhibición, abstracción, flexibilidad mental, toma de decisiones, automonitoreo y autorregulación, al igual que dificultades en la evocación de la memoria y aprendizaje asociativo (Robbins y Cools, 2014; Tröster y Garret, 2018). De acuerdo con esto, las conexiones del estriado dorsal y regiones prefrontales dorsolaterales, implicadas en varias funciones ejecutivas, explicaría su declive temprano en la EP (O' Callaghan et al., 2014). De igual manera, se hipotetiza que podría estar causado por la depleción dopaminérgica propia de la enfermedad. Un estudio con más de 300 pacientes, sin tratamiento previo, mostró que las diferencias en el funcionamiento ejecutivo (pero no en la memoria ni el procesamiento visoespacial) entre pacientes con EP y los controles sanos estaban relacionados con la disfunción nigroestriatal, específicamente por la disminución de la unión del transportador de dopamina estriatal observado en el SPECT (Tomografía computarizada por emisión de fotón único) (Siepel et al., 2014).

Algunas de las pruebas neuropsicológicas más usadas en la EP es la Torre de Hanoi (o su variante la Torre de Londres, Torre de Toronto), la prueba de clasificación cartas de Wisconsin (WCST), tareas de Fluidez verbal o Trail Making Test. En tareas de planeación,

como en el caso de la Torre de Hanoi, algunos estudios en pacientes con EP demostraron un desempeño normal (en el número de movimientos), sin embargo, mostraron una mayor lentitud en la resolución de problemas (Morris et al., 1988; Owen et al., 1995). En un estudio se reportó que las dificultades en la resolución de problemas solo se observaban en tareas con alto contenido visoespacial (Mckinlay et al., 2010). Por otra parte, en estudios con la WCST, hallaron que los pacientes con EP tenían mayores dificultades en la formación del set, en el mantenimiento y el cambio de set (Pillon et al., 1991; Heaton et al., 1993).

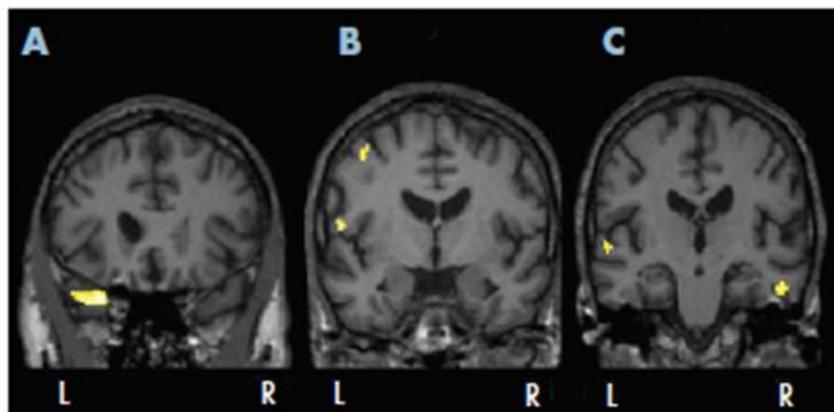
Además, se han observado dificultades en procesos de lenguaje, destacando la disartria o la hipofonía, al igual que dificultades en la fluidez verbal (Matison et al., 1982; Troyer et al., 1998). Los déficits visoespaciales se encuentran desde etapas muy tempranas de la EP (Passafiume et al., 1986), aunque la naturaleza de estos déficits puede estar en función de la duración, gravedad de la enfermedad y la presencia de demencia (Levin et al., 1991; Alegret et al., 2001). Se ha reportado que los déficits visoespaciales podrían ser más evidentes en pacientes con inicio de síntomas motores izquierdos (disfunción en el hemisferio derecho), pero tales evidencias solo se mostraban en casos con una duración más prolongada de la enfermedad (Karadi et al., 2015). Otro proceso afectado es la memoria, siendo la codificación y recuperación los que se encuentran afectados en la EP, los cuales están relacionados con funciones ejecutivas y atención (Weintraub et al., 2004). Diferentes formas de aprendizaje dependen de los circuitos frontoestriatales y su modulación con la dopamina (Robbins y Cools, 2014). El aprendizaje asociativo puede verse afectado desde etapas muy tempranas, como aprender a asociar dos estímulos visuales o discriminar entre ellos (O' Callaghan et al., 2013). Los pacientes con EP se ven

particularmente afectados en aprendizaje por refuerzo, debido a que las señales de este tipo aprendizaje se rigen por patrones de actividad fásica de la dopamina en el cuerpo estriado que pueden alterarse a causa de la pérdida de dopamina o en dado caso, oscurecerse por los niveles tónicos elevados causados por la medicación con dopamina (Petrides y Milner, 1982; Foerde y Shohamy, 2011; Smittenaar et al., 2012).

Los estudios con resonancia magnética sugieren que los déficits cognitivos observados en la EP son debidos a cambios estructurales en la corteza cerebral (Figura 4). Se ha encontrado atrofia en el núcleo caudado, giros superiores frontal y temporal (Beyer et al.,2007), corteza prefrontal, parahipocampal, hipocampo y cíngulo anterior (Burton et al., 2004). Esta gran variabilidad explicaría la heterogeneidad de las características neuropsicológica en la EP.

Figura 4

Áreas reducidas de sustancia gris en un análisis no modulado de imágenes de pacientes con EP con deterioro cognitivo leve en comparación de aquellos que no tienen deterioro



Nota: La figura muestra áreas de cambios regionales en la sustancia gris, por encima de los que ocurren a nivel global en pacientes con EP sin demencia y con deterioro cognitivo. Se observan cambios significativos

en (A) el giro temporal superior izquierdo, (B) el lóbulo frontal izquierdo (giro precentral) y (C) el lóbulo temporal derecho (giro temporal inferior) y el lóbulo temporal izquierdo (giro temporal superior) (material original de Beyer et al., 2007).

2.2. Deterioro cognitivo en la Enfermedad de Parkinson

El concepto de deterioro cognitivo leve (DCL) fue desarrollado inicialmente para detectar a aquellos pacientes con demencia de tipo Alzheimer en sus estadios iniciales (Toribio-Díaz y Carod-Artal, 2015). Sin embargo, este concepto se ha ido modificando con los años para ampliar su aplicación en otros padecimientos, como es el caso de la EP. Pedersen et al. (2017) definen el DCL como un deterioro en cualquier dominio cognitivo que no es lo suficientemente grave como para afectar el funcionamiento diario. Es importante destacar que no todos los pacientes con DCL progresan a demencia, ya que en algunos casos permanecen estables y en otros vuelven a su estado cognitivo normal (Pedersen et al., 2013). El DCL-EP en la mayoría de los casos es debido al incremento de la edad, el género masculino y bajo nivel educativo, además su desarrollo parece estar influenciado por otros SNM, incluyendo trastornos del sueño, disfunciones autonómicas, depresión y ansiedad (Cammisuli et al., 2019). Los síntomas motores severos como acinesia (Wojtala et al., 2019) y comorbilidad con síndromes metabólicos (Peng et al., 2018) también parecen estar asociados con el DCL-EP. Aproximadamente el 20%-33% de los pacientes con EP experimentan un DCL al momento del diagnóstico (Lucza et al., 2015; Lawson et al., 2017).

Autores como Wimblad et al. (2014) incorporan en sus criterios la presencia de dos fenotipos de DCL, amnésico y no amnésico, basados en la presencia o ausencia de

alteración de la memoria. El DCL se clasifica en cuatro subtipos fundamentales, según estén afectados uno o varios dominios cognitivos, de este modo: DCL amnésico de dominio único, DCL amnésico multidominio, DCL no amnésico de dominio único y DCL no amnésico multidominio (Aarsland et al., 2010). En el 2012, la Sociedad de Trastornos del Movimiento (MDS por sus siglas en inglés) definió de manera formal las pautas de diagnóstico y evaluación de los criterios para el DCL-EP (Goetz et al., 2008; Geurtsen et al., 2014). Para el DCL-EP se estableció un nivel I, con una valoración cognitiva global abreviada, y un nivel II, que categorizaba el DCL-EP en un único dominio y multidominio según los procesos que estuviesen afectados (Giba y Lees, 1988; Emre et al., 2007; Litvan et al., 2011).

Tabla 2

Criterios para el diagnóstico del DCL-EP según la MDS.

<i>Criterios de inclusión</i>	<i>Criterios de exclusión</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Diagnóstico de EP basado en los criterios del Banco de Cerebros de Londres • Deterioro gradual en las habilidades cognitivas, en el contexto de una EP establecida, confirmado por el paciente, el cuidador o bien por el clínico • el cuidador, o bien por el clínico • Presencia de déficit cognitivo, bien en una valoración neuropsicológica formal, bien en una escala de valoración global • de las habilidades cognitivas 	<ul style="list-style-type: none"> • Otras causas que justifiquen el deterioro cognitivo (delirio, infarto cerebral, depresión mayor, trastornos metabólicos, efectos secundarios de fármacos o traumatismo cerebral • Diagnóstico de D-EP de acuerdo con los criterios establecidos por el grupo de trabajo de la MDS. • Otras patologías asociadas a la EP (empeoramiento motor, ansiedad intensa, depresión, hipersomnia diurna, psicosis) • que, en opinión del clínico,

-
- El déficit cognitivo no es lo suficientemente intenso como para interferir en la capacidad funcional del paciente,
 - aunque pueden estar presentes pequeñas alteraciones en el desempeño de tareas funcionales complejas

supongan una influencia notable sobre la valoración cognitiva

Nivel I (valoración abreviada)

- Deterioro en una escala global de habilidades cognitivas validada para la EP o deterioro al menos en dos escalas, cuando se emplea una batería limitada para la valoración cognitiva.
- La batería incluye: a) menos de dos tests con los cinco dominios cognitivos valorados o b) menos de cinco dominios cognitivos valorados

Nivel II (versión extensa)

- La batería neuropsicológica incluye dos pruebas para la valoración de los cinco dominios cognitivos (atención y memoria de trabajo, funciones ejecutivas, lenguaje, memoria y función visoespacial)
- Deterioro al menos en dos pruebas neuropsicológicas: a) alteración de un único dominio cognitivo en dos de ellas; b) alteración de dos dominios cognitivos en una única prueba.
- El deterioro en las pruebas neuropsicológicas debe demostrarse por: Una o dos desviaciones estándares respecto a la normalidad, deterioro significativo demostrado por una serie de tests cognitivos y deterioro cognitivo significativo estimado a partir de niveles premórbidos.

Clasificación del DCL-EP por subtipos

- DCL-EP único dominio: alteración en dos pruebas neuropsicológicas en un solo dominio, sin alteración en el resto
- DCL-EP multidominio: alteración al menos en un test y en dos o más dominios cognitivos

Nota: (Adaptación de Litvan et al., 2012).

2.3. Demencia

La demencia se define como un deterioro en el funcionamiento cognitivo que impide desarrollar de forma autónoma las actividades de la vida diaria e interfiere en el contexto personal, laboral, familiar y social de la persona que la sufre (Emre et al., 2007). En cuanto a la D-EP, la prevalencia varía entre 75-90% con una duración en el padecimiento de 10 a 12 años (Hely et al., 2008; Aarsland y Kurz, 2010). Los factores de riesgo generales asociados con la aparición en la D-EP incluyen la edad avanzada, sexo masculino, una mayor afectación motora (excluyendo la presencia de temblor), puntuaciones bajas en los estudios neuropsicológicos y la presencia de depresión (Aarland et al., 2004; Nazem et al., 2009). Además de características neurológicas atípicas como insuficiencia autonómica temprana, la presentación simétrica de la enfermedad y la falta de respuesta al tratamiento dopaminérgico (Anang et al., 2014). Otros factores asociados con un mayor riesgo a demencia han sido el desarrollo temprano de alucinaciones y confusión con la medicación dopaminérgica, afectación axial, incluido la alteración en el habla, desequilibrio postural y somnolencia diurna excesiva (Marion et al., 2008).

La demencia aparece, sobre todo, en las fases avanzadas de la enfermedad, afectando a distintas funciones cognitivas y con frecuencia acompañada por alteraciones afectivas, conductuales y psiquiátricas como la depresión, la ansiedad, la apatía, las alucinaciones y los delirios (Emre et al., 2007). Neuropsicológicamente, se ha considerado la afectación subcortical como el perfil neuropsicológico mas frecuente en la D-EP, con afectación predominante en dominios cognitivos no amnésicos (funciones ejecutivas, atención y procesos visoespaciales)(Bronnick et al., 2007). Las deficiencias en la atención,

funciones ejecutivas, la denominación, las habilidades visuoespaciales- constructivas y la recuperación en la memoria episódica están presentes en las primeras etapas (Petrova et al., 2012). En contraste, algunos estudios indican que en las primeras etapas del DCL-EP, el subtipo más frecuente para la D-EP es el DCL multidominio (Marras et al., 2013; Pfeiffer et al., 2014), siendo los dominios deteriorados con mayor frecuencia la memoria y funciones visuoespaciales (Yarnall et al., 2014; Johnson et al., 2016). Se encontró que el déficit en las funciones corticales más posteriores, como las funciones visuoespaciales, estaban asociadas con un mayor riesgo de demencia que los déficits frontal-subcorticales (O'Callaghan y Lewis, 2017).

En cuanto en estudios de neuroimagen, las reducciones leves en la sustancia gris reveladas en imágenes estructurales en D-EP son mas extensas y pronunciadas (Weintraub et al., 2011). La reducción de sustancia gris y el adelgazamiento cortical están mayor intensificado en regiones corticales, incluyendo las cortezas parietal, occipital, temporal, frontal e ínsula, así como subcorticales, el hipocampo y cuerpo estriado (Burton et al., 2004; Borroni et al., 2015). El hipometabolismo cerebral también es más severo y generalizado en la D-EP en comparación con pacientes con DCL-EP, en particular, en regiones posteriores (García- García et al., 2012). En los aspectos neuropatológicos, la D-EP se ha asociado por una combinación variable de degeneración de α -sinucleína, pérdida celular en núcleos subcorticales y patología del tipo de la enfermedad de Alzheimer (Emre, 2003). La demencia y deterioro cognitivo con una progresión más rápida, se correlaciona con la patología de cuerpos de Lewy neocortical, aunque suele coexistir cierto grado de patología tipo Alzheimer (más placas que ovillos), siendo así mayormente perjudicial esta combinación (Horvart et al., 2013; Hanagasi et al., 2017).

Un grupo de trabajo de la MDS desarrolló criterios específicos para la D-EP (Emre et al., 2007). Según estos criterios existen dos niveles dependiendo del escenario clínico, el tiempo disponible y el conocimiento del evaluador. El nivel 1 es dirigido a clínicos con poca experiencia de la evaluación neuropsicológica y permite realizar el tamizaje de demencia por medio de pruebas breves y fáciles. El nivel II de valoración sirve para confirmar el diagnóstico y obtener información detallada sobre el patrón de alteraciones cognitivas y la gravedad de la D-EP (Dubois et al., 2007). No obstante, es habitual que estudios utilicen otros criterios, como los del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM, por sus siglas en inglés), el cual mencionará a continuación.

2.4 Trastorno neurocognitivo menor y mayor

A pesar de que los criterios de la MDS han sido altamente reconocidos por los especialistas de trastornos de movimiento, existen países que necesitan que el diagnóstico de deterioro cognitivo sea hecho por psiquiatras. Según algunos autores hasta la llegada de la publicación del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales 5° edición (DSM-5) en el 2013 (American Psychiatric Association, 2013), el diagnóstico de DCL-EP era difuso por la falta de definiciones adecuadas. De acuerdo con el DSM-5 (2013) los trastornos neurocognitivos se clasifican en menor y mayor, que son los equivalentes de DCL-EP y D-EP.

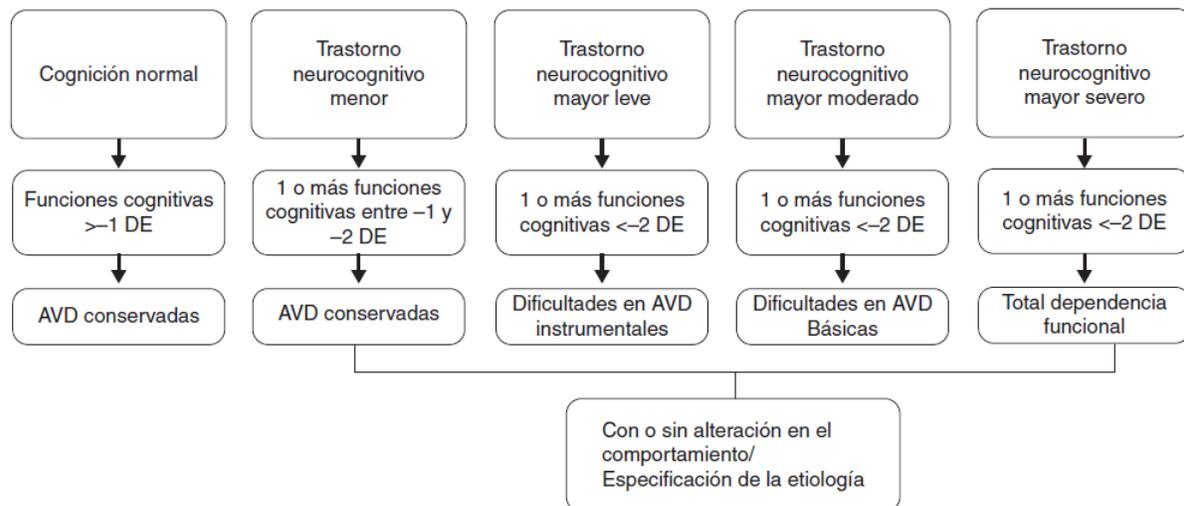
La diferencia principal entre el clásico concepto de DCL y el término de Trastorno Neurocognitivo menor (TNCm), es que es este último engloba el deterioro producido por cualquier etiología y rango de edad. El término demencia queda sustituido por el término

Trastorno Neurocognitivo mayor, (TNCM), lo cual marca una ruptura conceptual importante. Esto viene determinado por una desvinculación de la demencia como un trastorno mental, propio de la palabra demencia, remarcando el concepto de organicidad de los procesos neurocognitivos (González-Palau, 2014). De acuerdo con esto el término “neurocognitivo” enfatiza que los sustratos neuronales alterados conducen a síntomas, y que en la mayoría de los casos estas alteraciones se pueden medir de manera confiable (Sachdev et al.,2009). Al referirse al grupo de trastornos neurocognitivos, es importante delinear los dominios cognitivos afectados, los cuales se clasifican en seis principales: atención compleja, funciones ejecutivas, aprendizaje y memoria, lenguaje, función perceptomotora, y cognición social, cada una de ellas con sus respectivos subdominios (Sachdev et al., 2014).

El criterio diferencial entre TNCm y TNCM es en la capacidad del paciente de realizar o no sus actividades de la vida diaria (AVD). De este modo, el TNCm se refiere a la disminución notable del funcionamiento cognitivo global anterior y requiere que la persona tenga estrategias compensatorias y adaptaciones para mantener su independencia y realizar sus AVD (Sachs-Ericsson y Blazer, 2014). Por otra parte, el TNCM se presenta cuando la persona expresa dificultad para realizar AVD instrumentales (Hanagasi et al., 2017). El TNCM posee 3 estadios: Leve, si las dificultades son exclusivamente en AVD instrumentales; moderado, cuando las dificultades también incluyen AVD básicas; y grave, cuando la persona es totalmente dependiente (Figura 5) (González-Palau et al., 2014).

Figura 5

Propuestas conceptuales de la quinta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales



Nota: El mapa muestra desde la cognición normal al trastorno neurocognitivo mayor severo (material original de González-Palau et al., 2014).

3. Fluidez verbal

De manera tradicional la fluidez verbal (FV) se ha conceptualizado como una medición del funcionamiento ejecutivo (Henry y Crawford, 2004), sin embargo, otras investigaciones han sugerido que la FV puede ser una medida multimodal del funcionamiento cognitivo (Ruff et al., 1997). Algunos estudios determinan que la FV tiene

factores tanto lingüísticos como de las funciones ejecutivas por igual (Ruff et al., 1997; Henry y Crawford, 2004), no obstante, en otros estudios indican que el procesamiento del lenguaje es el componente crítico para la FV, a pesar de que las funciones ejecutivas estén presentes en menor medida (Douglas et al., 2015). En el siguiente apartado se describirá con mayor detalle las distintas definiciones aportadas hasta ahora.

3.1. Conceptualización de Fluidez verbal

Como cualquier constructo neuropsicológico la FV se define tanto desde los modelos de procesamiento de la información como desde su medición empírica (Alonso-Sánchez y Alfaro-Faccio, 2019). De tal modo que la FV se define como la capacidad de producción verbal que involucra el acceso y evocación de *clusters* de información lingüística, relacionada con procesos atencionales y memoria de trabajo (Aita et al., 2018), además de otras funciones ejecutivas como la flexibilidad mental, actualización y organización de pensamientos (Shao et al., 2014). Asimismo, se señala que la FV se despliega gracias a la activación de grupos de información mediante estrategias de búsqueda específica, e involucra funciones lingüísticas como la denominación, planificación, memoria de trabajo e iniciación de conducta (Pulvermüller, 2001; Aita et al., 2018).

Por otro lado, la FV puede ser definida como el producto de una tarea que mide la habilidad de generar palabras, con una predeterminada pista de evocación permitiendo elicitar a ciertas funciones ejecutivas, cuya implementación es de gran utilidad debido a su simpleza e interpretación de resultados (Troyer et al., 2000; Molinari y Leggio, 2016). Se observado que existen variables sociodemográficas que influyen la FV, en específico se

reportan que factores como la edad (Marino y Alderete, 2010), sexo (Bilker et al., 2006), el medio sociocultural y el nivel educativo (Ramírez et al., 2005; Feron et al., 2010) son factores relevantes que afectan este constructo. Esta tarea normalmente es incluida en la evaluación neuropsicológica, en la práctica clínica y en la investigación. Dado esto, se ha usado para la realización de distintos diagnósticos, como el Trastorno de déficit de atención e hiperactividad (Andreou y Trott, 2013) y deterioro cognitivo en enfermedades neurodegenerativas, como es el caso de la enfermedad de Alzheimer o la EP (Haugrud et al., 2011; McDowd et al., 2011).

Debido a que la tarea de FV aparentemente abarca tanto la habilidad verbal como el control ejecutivo se le ha brindado un uso generalizado, ya que los pacientes necesitan evocar palabras de su repertorio lingüístico, lo que les obliga a acceder a su léxico mental, necesitando así concentrarse en la tarea, seleccionar palabras que cumplan con los criterios y evitar la repetición, lo que involucra el control ejecutivo (Fisk y Sahrp, 2004). De tal manera que los déficits en la habilidad verbal o el control ejecutivo deberían reflejar un bajo desempeño en tareas de FV. La validez de las tareas de FV como herramienta para evaluar la habilidad verbal, ha sido en específico para el acceso léxico. El acceso léxico es definido como la habilidad de recuperar representaciones gramaticales y sonidos de palabras desde su léxico mental (Levelt et al., 1999). Con base en esto, en un estudio llevado a cabo por Sauzón et al. (2011) hallaron que los participantes con menor vocabulario producían menor cantidad de palabras que los participantes con mayor vocabulario. De manera similar, niños con dislexia o con trastorno específico del lenguaje (SLI por sus siglas en inglés), los cuales usualmente tienen dificultades para encontrar

palabras, han demostrado déficits en tareas de FV comparados con niños de desarrollo típico (Cohen et al., 1999; Shao et al., 2014).

En cuanto a la validez de las tareas de FV como herramienta de evaluación de control ejecutivo ha sido muy investigado. El control ejecutivo es un conjunto de funciones que regulan tanto los pensamientos como el comportamiento dirigido hacia un objetivo específico. De acuerdo con Miyake et al. (2000) hay tres componentes principales del control ejecutivo: la actualización (que conlleva un constante automonitoreo y el rastreo de representaciones de la memoria de trabajo), cambio (el cambio eficiente entre un conjunto de tareas mentales) y la inhibición. Estudios con niños con trastorno de déficit de atención e hiperactividad han mostrado bajos desempeños en tareas de FV en comparación con niños controles (Mahone et al., 2001; Takács et al., 2013). De igual modo, estudios de pacientes con daño en regiones frontales se ha asociado con un bajo desempeño en tareas de FV (Baldo y Shimamura, 1998).

3.2. Clasificación de Fluidez verbal

La tarea de FV usualmente consiste en dos tipos de categorías: categoría semántica (Benton, 1968) y categoría fonológica (Newcombe, 1969). Las tareas de FV semántica (FVS) requieren la producción de palabras en una categoría específica (por ejemplo: animales, frutas, productos del supermercado), proporcionando una base para la lista de palabras que se deben generar. En cuanto a las tareas de FV fonológica (FVF) requieren la generación de palabras con una letra específica (por ejemplo, “p”, “f” o “a”) (Molinari y

Leggio, 2016). Aunque ambas tareas son similares, difieren sutilmente en sus demandas cognitivas. La FVS se asemeja a las tareas de producción cotidiana, por lo que, los participantes utilizan vínculos existentes de conceptos relacionados para recuperar las respuestas. En contraste, en la FVF se deben recuperar palabras que pertenecen a una categoría fonológica, la cual rara vez se realiza en la producción verbal en la vida cotidiana, requiriendo que los participantes supriman la activación semántica o asociativa y deban de recurrir a nuevas estrategias (Luo et al., 2010; Katzev et al., 2013), debido a esto la FVF demanda mayor control ejecutivo (Lezak, 1983).

Desde una perspectiva cognitiva, la recuperación de palabras guiada por categorías semánticas se basa en gran medida en operaciones cognitivas relacionadas con la red léxico-semántica como la representación lingüística, el conocimiento semántico, el conocimiento verbal y el acceso lexical (Luo et al., 2010; Bose et al., 2017). Por el contrario, como se había mencionado anteriormente, procesos subyacentes del control ejecutivo como la automonitorización, el cambio, la actualización y el uso de estrategias novedosas son los determinantes de la recuperación de palabras guiada por fonemas (Strauss et al., 2006; Luo et al., 2010). A pesar de las claras diferencias de los requerimientos de ambas tareas, existe un superpuesto entre los procesos cognitivos implicados en la FVS y FVF. Shao et al. (2014) hallaron que tanto el control ejecutivo como las habilidades verbales impactan en el desempeño de la FV, además en recientes trabajos al respecto se sugiere que existe una influencia ejecutiva latente en la FVS (Patt et al., 2017).

De acuerdo con lo anterior, en estudios clínicos se han encontrado discrepancias en cuanto al desempeño de pacientes en estas dos tareas. En pacientes con enfermedad de Alzheimer y psicosis se han observado mayores dificultades en tareas de FVS que en tareas de FVF, siendo consistente con el deterioro en el acceso de la información semántica (Meijer et al., 2011). Perfiles similares se han observado en pacientes con lesiones focales en áreas implicadas en el acceso al conocimiento semántico (Jones et al., 2006). Mientras que pacientes con esclerosis lateral amiotrófica se han observado mayores dificultades en tareas de FVF comparados con controles y una activación reducida en la corteza prefrontal dorsolateral, región principal relacionada con las funciones ejecutivas (Quinn et al., 2012). En una serie de metaanálisis llevados a cabo por los autores Henry y Crawford (2004 a, 2004 b, 2004 c, 2005 a, 2005 b) sobre FV con diversas poblaciones (depresión, esquizofrenia, trastorno obsesivo compulsivo, traumatismos craneoencefálicos, enfermedad de Huntington. y lesiones corticales focales), indicaron que el daño del lóbulo temporal izquierdo se asociaba con un peor desempeño en FVS (Henry y Crawford, 2004a). Por otra parte, los autores encontraron que desempeños bajos en FVF eran asociados con lesiones focales frontales (Henry y Crawford, 2004a). Consistente con estos hallazgos, otros autores concluyeron que tanto la FVS y FVF estaban relacionadas con estructuras frontales, sin embargo, la FVS también estaba altamente relacionada con estructuras temporales (Baldo et al., 2006).

Estudios de neuroimagen estructural y funcional han mostrado que regiones frontales y temporales están asociadas con el desempeño de tareas de FV (Birn et al., 2010). Consistente con estos resultados, estudios en población sana han mostrado la participación de circuitos cerebrales superpuestos. La FVS ha sido asociada con una activación más

ventral anterior en la circunvolución frontal inferior izquierda (Área de Brodmann 45); mientras que la FVF ha sido asociada con una activación dorsal posterior en la misma región (Costafreda et al., 2006; Robinson et al., 2012), en el área motora suplementaria y el núcleo caudado izquierdo (Grogan et al., 2009). Molinari y Laggio (2016) indican que además de la superposición en la porción de la circunvolución frontal inferior izquierda, también existe una participación del núcleo talámico dorsomedial izquierdo. Los autores concluyen que la FVF involucra ampliamente la circunvolución frontal inferior, incluida la porción opercular posterior de la circunvolución, lo que indica que "la parte posterior del área de Broca está especializada para acceder a las palabras a través de un código articulatorio " (Paulesu et al., 1997). Por el contrario, la FVS evoca una mayor activación en la corteza retrosplenial izquierda, lo que sugiere que esta área se encarga de la recuperación de palabras por su significado (Molinari y Laggio, 2016).

3.3. Switching y clustering

Las tareas de FV usualmente se califican con el total de las palabras generadas en un tiempo establecido (Strauss et al., 2006), sin embargo, esta forma de calificación no provee mucha información sobre los procesos cognitivos implicados durante la tarea. Por lo que, tampoco contesta con claridad a la pregunta de por que algunos pacientes tienen dificultades durante la tarea (Troyer et al., 1997).

La FV es un proceso multifactorial que implica la activación de tres niveles: semántico, léxico y fonológico. Estos niveles interactúan entre sí, traduciendo de manera simultánea un concepto en un conjunto de fonemas con mediación de formas léxicas.

Cualquier cambio en alguno de los niveles podría resultar en un rendimiento deficiente en tareas de FV (Rapp y Goldrick, 2006; Beker y Fumagalli de Salles, 2016). De tal manera que, las puntuaciones generales de calificación tanto para la tarea de FVF como para la FVS no muestran en este caso, cual de los niveles está afectando el desempeño general. Considerar los análisis de estrategias cognitivas utilizadas durante la evocación podrían dar respuesta a estas problemáticas (Troyer et al., 1997).

Por esta razón algunos autores han propuesto un análisis cualitativo de la tarea de FV como procedimiento complementario que permita indagar en los procesos cognitivos implicados durante la tarea (Troyer et al., 1997; Troyer, 2000), para ello dividen el desempeño en esta tarea en dos componentes: a) *clustering* (agrupamiento), definido como la producción de palabras dentro de subcategorías semánticas o fonológicas, y (b) *switching* (cambio), considerado como la capacidad de cambiar de manera eficiente a una nueva subcategoría (Troyer et al., 1998; Galtier et al., 2017). El *clustering* se ha asociado con procesos cognitivos del lóbulo temporal, como memoria verbal o almacenamiento de palabras, mientras que el *switching* se ha relacionado con procesos del lóbulo frontal como búsqueda estratégica, flexibilidad mental y cambio de tareas (Troyer et al., 1997; Troyer et al., 1998).

El método más conocido para analizar estos componentes tanto de manera cualitativa como cuantitativa es el de Troyer et al. (1997), los autores desarrollaron un método para caracterizar la generación de palabras (o salida verbal organizada) en grupos de palabras relacionadas. Este sistema arroja dos índices: 1) *Troyer mean cluster size*, que es el promedio de palabras consecutivas de la misma subcategoría (ej: mascotas, felinos,

animales de granja), la cual se considera que refleja procesos cognitivos del lóbulo temporal, principalmente el sistema de almacenamiento semántico; y 2) *Troyer number switches*, que se refiere a los cambios entre subcategorías, la cual refleja el sistema de control fronto-ejecutivo. (Becker y Fumagalli de Salles, 2016; Farzanfar et al., 2018). Troyer (2000) sostiene que, para lograr un buen desempeño general en las tareas de FV, el individuo necesita generar palabras dentro de la misma subcategoría y solo cambiar a la siguiente categoría después de usar todas las palabras disponibles en la categoría anterior.

Existen varios estudios que han utilizado este método tanto en infantes (Sauzón et al., 2004; Nieto et al., 2008; Hurks et al., 2010), como con adultos sanos (Troyer et al., 1997; Troyer et al., 2000; Clarck et al., 2012). Existen otros estudios que utilizan muestras con pacientes neurológicos; como EP (Troyer et al., 1998; Anzak et al., 2011), Enfermedad de Alzheimer (Troyer et al., 1998), enfermedad de Huntington (Rich et al., 1999), eventos cerebrovasculares (Vivas y Naveira, 2010), esquizofrenia (Bokat y Golberg, 2003) y lesiones cerebrales sin causas específicas (Stuss et al., 1998; Okruszek et al., 2013).

Otros autores han ampliado el sistema de puntuación de Troyer et al. (1997) como en el estudio de Abwender et al. (2001), donde incluyeron otras categorías como el *switching* entre palabras aisladas (*hard switching*) que refleja solo una incapacidad de formar clustering y el *switching* entre la formación de *clusters* (*cluster switching*) que refleja la flexibilidad cognitiva y las habilidades de cambio, distinguiendo entre si estos dos puntajes, además integra el uso de agrupaciones fonológicas y semánticas en tareas de FVF. Ross et al. (2007) compararon los dos métodos (Troyer et al., 1997; Abwender et al., 2001) para verificar la confiabilidad y validez de ambos. Dichos autores encontraron buenas tasas de

confiabilidad relacionadas con los resultados del estudio original de Abwender et al. (2001); sin embargo, no hubo evidencia de que este método de análisis fuera mejor que el método propuesto por Troyer et al. (1997).

3.4. Fluidez verbal y Enfermedad de Parkinson

En cuanto a la relación entre la FV y la EP, ha sido de gran interés principalmente por dos razones: Primero, se ha identificado como un predictor para D-EP; segundo, los incrementos en los déficits en FV es la única evidencia consistente en los estudios reportados de estimulación cerebral profunda del núcleo subtalámico o en el segmento del GPi (Parsons et al., 2006; Obeso et al., 2012). Entre lo más documentado se encuentran las dificultades en tareas de FV de verbos, la cual requiere que el paciente genere acciones que conozca. Basado en los hallazgos, la producción de verbos esta asociada con los circuitos fronto-estriatales izquierdos (junto con la región temporal posterior y la sustancia blanca subyacente) (Rhee et al., 2001; Rodrigues et al., 2015), cuyos circuitos están involucrados en los síntomas motores (SM) de la EP. Las dificultades que se han encontrado en estas tareas se han observado en pacientes con y sin demencia (Peran et al., 2003; Signorini y Volpato, 2005). Inclusive se ha observado que el desempeño de pacientes con EP puede ser aún más bajo que el de pacientes con la enfermedad de Alzheimer (McDowd et al., 2011).

De acuerdo con Piatt et al. (1999) debido a que la tarea consiste en evaluar la generación de verbos en ausencia de estímulos que retroalimenten la ejecución, se observa mayor deterioro en pacientes con D-EP en comparación con pacientes solo con EP. De tal manera que los autores sugirieron que las dificultades en esta tarea son un indicador

importante de la conversión de la EP a la D-EP. Otros estudios han encontrado que los déficits en la fluidez de verbos son particularmente más pronunciados cuando los pacientes se encuentran sin su medicación, además de que se ha hallado que cuando se encuentran privados de la dopamina, los pacientes tienen mayores dificultades en nombrar acciones con alto grado de contenido motor (ej: cavar), en comparación con acciones de bajo contenido motor (ej: comer) (Herrera et al., 2012).

Otra tarea de FV en la que se ha observado grandes dificultades en la EP ha sido en la FV alternante, la cual requiere que el paciente genere de manera intercalada palabras de una categoría semántica y fonológica de manera intercalada (Kudlicka et al., 2011). Este tipo de tareas proporcionan una demanda cognitiva frontal-ejecutiva adicional, ya que requieren tanto del cambio entre dos categorías semánticas como de la inhibición de respuestas no relacionadas con la categoría, la alteración de la capacidad de cambio de conjuntos es considerado un déficit básico en la EP, dado a esto se observan déficits marcados en FV alternante en la EP (Owen et al., 1992; Ellfolk et al., 2014).

Se ha hallado que la FV alternante está asociada al giro frontal inferior izquierdo (Hirshorn y Thompson-Schill, 2006), regiones de la corteza parietal posterior, áreas premotoras bilaterales, corteza parietal superior, corteza occipito-temporal ventral y áreas del cíngulo posterior (Birn et al., 2010). Ellfolk et al. (2014) hallaron que pacientes con EP jóvenes y en etapas tempranas de la enfermedad se desempeñaban peor que los controles, debido a la gran demanda frontal de la tarea. Los autores concluyeron que los déficits encontrados en FV alternante en etapas tempranas de la EP estaban relacionados con afecciones funcionales, más que estructurales de los circuitos frontoestriatales.

En relación con la FVF y FVS, las investigaciones han sido bastante heterogéneas en cuanto a sus resultados. Estudios previos indican déficits significativos en FVS, pero no en la FVF (Auriacombe et al., 1993; Henry y Crawford, 2004 a; Jaywant et al., 2014), mientras otros indican afectaciones en ambos tipos de fluidez comparados con grupos control sanos (Dadgar et al., 2013). En contraste, existen estudios que no reportan diferencias significativas entre pacientes con EP o sujetos controles sanos (Ivory et al., 1999; Taylor et al., 1986). Esta variabilidad en la evidencia parece indicar que los resultados que obtienen los pacientes con EP podrían deberse al subtipo de tarea de FV que se realiza, las cuales generarían diferentes vías de activación, por el tipo de evocación involucrada (Alonso-Sánchez y Alfaro-Faccio, 2019). Dicho de otro modo, la patología y por lo tanto, la hipofunción cortical o subcortical, podría ser la causa del rendimiento diferenciado en tareas similares, pero que involucran funciones lingüísticas específicas (El-Nazer et al., 2019).

A pesar de las contradicciones, algunas investigaciones sugieren que los déficits observados tanto en la FVS como la FVF pueden estar relacionados por la reducción de la velocidad de procesamiento (McDowd et al., 2011), alteraciones de la memoria semántica (Henry y Crawford, 2004 a), déficits de recuperación y déficits en procesos subyacentes como el *switching* y no el *clustering* (Tröster et al., 1998; Troyer et al., 1998). Existen estudios donde han analizado la lateralidad del inicio de los síntomas como referencia en el desempeño en tareas de FVS y FVF. Por ejemplo, Jaywant et al. (2014) hallaron que pacientes con EP que tuvieron un inicio de SM del hemisferio izquierdo producían menos *clusters* en la tarea de FVF que el grupo control, de igual manera, los pacientes con inicio

de SM del hemisferio derecho e izquierdo producían menor cantidad de *switches* que el grupo control, concluyendo que existía un déficit en la capacidad de organizar la recuperación de palabras de manera estratégica.

A pesar de estos resultados, sigue sin estar claro los déficits de *clustering* y el *switching* en la EP. Con respecto a la FVF algunos autores reportan que pacientes con EP sin demencia no difirieron con los controles en cuanto a estrategias *clustering* y *switching* (Koerts et al., 2013; Tröster et al., 1998; Troyer et al., 1998), y solo los pacientes con EP y demencia presentaban un desempeño alterado. Mientras que otros autores solo observaron una ejecución alterada en pacientes con EP y demencia en el número de *switches* (Tröster et al., 1998). Otros estudios reportaron un desempeño deficiente en el tamaño del *cluster* y el número de *switches*. (Donovan et al., 1999; Troyer et al., 1998). Sin embargo, algunos autores informaron que el bajo rendimiento en comparación con los controles, en el *clustering* y el *switching* de estrategias no se limitó a pacientes con y sin demencia; también se presentó un rendimiento alterado en el tamaño del *cluster* y el número de *switches* (Epker et al., 1999).

En cuanto a la FVS los resultados disponibles también fueron heterogéneos, diferentes estudios informaron una ejecución normal en pacientes con EP sin demencia (Epker et al., 1999; Tröster et al., 1998; Troyer et al., 1998) y un desempeño alterado en pacientes con demencia solo en el número de *switches* (Epker et al., 1999; Troyer et al., 1998), o en el tamaño del *cluster* y el número de *switches* (Tröster et al., 1998). No obstante, otros autores informaron que pacientes con EP sin demencia, en comparación con controles sanos, tuvieron un desempeño deficiente en el número de *switches* (Koerts et al., 2013).

En estudios recientes, Galtier y et al. (2017), evaluaron a pacientes con EP con y sin deterioro cognitivo, con el objetivo de analizar las estrategias de *clustering* y *switching* en tareas de FVS Y FVF, a su vez considerando estas variables predictivas del DCL-EP. Los principales hallazgos de este estudio fueron que los pacientes con deterioro cognitivo mostraron un peor desempeño en ambas tareas de FV relacionado con el deficiente uso de estrategias, en específico con el número de *switches*, sugiriendo que este componente puede ser un predictor para la incidencia de deterioro cognitivo en EP. Asimismo, Farfanzar et al. (2018) evaluaron a pacientes con EP con deterioro y sin deterioro cognitivo a través de una tarea de FVS, con un análisis de enfoque computacional y el enfoque clásico de Troyer. Uno de los principales hallazgos fue que el *switching* era útil e informativo para la caracterización de los perfiles de los pacientes, concluyendo, que las funciones ejecutivas juegan un papel importante durante la tarea de FVS y puede analizarse por medio del *switching*, no obstante, el *Troyer mean clúster size* no era un buen indicador del componente de memoria semántica.

Capítulo 4

4. Método

- *Planteamiento del problema*

La Neuropsicología en la EP ha tomado gran relevancia debido a las afectaciones cognitivas observadas en los pacientes, las cuales han servido para caracterizar mejor la etapa de la enfermedad, como es el caso de la implicación del sistema ejecutivo. Una de las más estudiadas ha sido la FV, sin embargo, actualmente no existe un consenso en las investigaciones acerca de si encuentran o no afectadas la FVS y la FVF, esto posiblemente debido a la variabilidad de criterios de calificación propuestos. Dado a esto, la presente investigación busca analizar la implicación que tiene la EP en procesos ejecutivos, específicamente en la FV, ya que dicha tarea permite observar diversos mecanismos cognitivos, como memoria de trabajo, atención sostenida, organización, automonitoreo e inhibición, además de memoria semántica y recuperación de ítems léxicos. Por esto, la FV se ha considerado una medida bastante sensible al momento de evaluar la plasticidad cognitiva y estrategias de organización (Lezak et al., 2004).

Si bien tanto la tarea de FVS como la FVF exigen demandas ejecutivas, la FVS, se fundamenta a partir de asociaciones semánticas y del significado de cada una de ellas, en tanto que la FVF implica estrategias que no se realizan habitualmente y por tanto requieren mayor esfuerzo (Hurks et al., 2006). Debido a la superposición de aspectos ejecutivos y semánticos en dichas tareas, no queda claro cómo participan estos dos componentes por separado. Finalmente, existe la necesidad de realizar una mayor cantidad de estudios de este tipo en población hispanohablante, ya que las investigaciones siguen siendo escasas,

comparándose con las realizadas en población angloparlante, por lo que los resultados no podrían ser generalizados a nuestra población.

- ***Justificación***

Aunque son extensos los estudios de FV, en la actualidad sigue estando en duda qué tipos de fluidez se encuentra afectado en la EP, se ha mencionado que la fluidez de verbos y la alternante son las más afectadas en este padecimiento neurológico. En cuanto a la FVS y FVF no existen hallazgos suficientes para concretar una propuesta específica, a pesar de que dichas tareas activan regiones superpuestas, los requerimientos cognitivos varían por el tipo de información que se procesa (animales o palabras con la misma letra) (Baldo et al., 2006; Costafreda et al., 2006; Patterson et al., 1996; Robinson et al., 2012). Estas tareas además de ser de fácil aplicación permiten observar cómo los pacientes evocan palabras de su almacén lingüístico, acceden a su léxico mental, seleccionan palabras, evitan la repetición y enfocan su concentración.

Por ser una tarea principalmente empleada para patologías neurológicas, como la enfermedad de Alzheimer, el trastorno de déficit de atención, o en este caso la EP, ayuda a observar tanto mecanismos ejecutivos como semánticos en conjunto, por lo tanto, puede llegar a ser en un futuro una herramienta de perfilamiento cognitivo para el deterioro en la EP. Teniendo en cuenta que, en un primer momento, los pacientes con EP presentan un perfil predominantemente frontal, caracterizado por alteraciones ejecutivas, sin embargo, a medida que avanza el deterioro cognitivo a demencia, además de las alteraciones frontales se adicionan déficits posteriores, como denominación, alteraciones visoespaciales o de memoria (Williams-Gray et al., 2013; Bocanegra et al., 2014). De manera que, en la

práctica clínica para un diagnóstico temprano, es de gran utilidad contar con este tipo de tareas que además de calificarse de manera general (total de palabras generadas), también se observan las estrategias realizadas por los pacientes, por ejemplo el tipo de agrupaciones que realizan, la extensión de estas agrupaciones y como realizan cambios entre cada agrupación; ayudando a identificar por separado los procesos semánticos y ejecutivos, lo que aporta información de la naturaleza de los déficits fronto-subcorticales característicos de la EP y cuales representan alteraciones corticales posteriores que marquen el posible diagnóstico de TNCM (o demencia). Surge entonces la necesidad de realizar una evaluación más detallada de la tarea de FV que permita perfilar las dificultades cognitivas en pacientes con EP.

- **Preguntas de investigación**

¿Existen diferencias en la ejecución de una tarea de fluidez verbal fonológica en cuanto a las componentes de clustering y switching en pacientes con Enfermedad de Parkinson con trastorno neurocognitivo menor?

¿Existen diferencias en la ejecución de una tarea de fluidez verbal semántica en cuanto a las componentes de clustering y switching en pacientes con Enfermedad de Parkinson con trastorno neurocognitivo menor?

¿Existen mayores diferencias en el componente de switching que en el clustering en pacientes con enfermedad de Parkinson con trastorno neurocognitivo menor?

- **Hipótesis**

1. Existen diferencias en las estrategias de *clustering* y *switching* en una tarea de fluidez verbal fonológica en pacientes con Enfermedad de Parkinson con trastorno neurocognitivo menor.
2. Existen diferencias en las estrategias de *clustering* y *switching* en una tarea de fluidez verbal semántica en pacientes con Enfermedad de Parkinson con trastorno neurocognitivo menor.
3. Existen mayores diferencias en el *switching* en comparación del *clustering* en los pacientes con Enfermedad de Parkinson con trastorno neurocognitivo menor.

- ***Objetivos generales***

Comparar las diferencias entre las estrategias de *clustering* y *switching* en una tarea de fluidez verbal fonológica y semántica entre pacientes con Enfermedad de Parkinson con trastorno neurocognitivo menor y participantes controles.

1. Describir y conocer las distintas estrategias de *clustering* y *switching* en pacientes con EP.
2. Clasificar el desempeño basado en el número total de palabras generadas en una tarea de fluidez verbal fonológica y semántica.
3. Comparar el desempeño de pacientes con EP y participantes controles a través de la exploración de su estado cognitivo global.

- **Variables**

Variable dependiente

1. Fluidez verbal semántica

Definición conceptual: Capacidad de generar palabras involucrando el acceso y evocación de categorías semánticos.

Definición operacional: Número total de palabras generadas pertenecientes a una categoría semántica.

2. Fluidez verbal fonológica

Definición conceptual: Capacidad de generar palabras involucrando el acceso y evocación de palabras que inician con una letra.

Definición operacional: Número total de palabras generadas que comiencen con una letra en particular.

3. Clustering

Definición conceptual: Es la producción de palabras dentro de subcategorías semánticas o fonémicas.

Definición operacional: Un *cluster* es cuando al menos dos palabras se generan sucesivamente en la misma categoría. En el caso de la tarea de FVS, se consideran *clusters* a las palabras que pertenecen a las mismas categorías semánticas. Para la tarea de FVF, los *clusters* se consideran palabras sucesivas pertenecientes a las dos primeras letras iguales, palabras que rimen o palabras que difieren solamente en el sonido de vocales, manteniendo las primeras o ultimas letras.

4. Switching

Definición conceptual: Es la capacidad de cambiar de manera eficiente de una categorías a otra nueva.

Definición operacional: Es la suma del número de cambios entre los grupos.

Variable orgánica:

Enfermedad de Parkinson:

Presencia o ausencia de la enfermedad.

- ***Participantes***

Un total de 12 participantes voluntarios. El grupo de los pacientes con Enfermedad de Parkinson estuvo conformado por 6 participantes y fueron con base en aquellos expedientes de pacientes que hayan asistido al servicio de Neurocirugía Funcional del Hospital General de México entre los años 2015-2020. Para este grupo además se consideró que cumplieran con los criterios establecidos del DSM-V para trastorno neurocognitivo menor asociado a la enfermedad de Parkinson. El grupo control estuvo conformado por 4 hombres y 2 mujeres pareados en edad, escolaridad y sexo con el grupo de pacientes con Enfermedad de Parkinson.

Al grupo control se les pidió que firmaran una carta de consentimiento en la que se indicaba su participación voluntaria en el estudio.

Pacientes con Enfermedad de Parkinson

Criterios de inclusión:

- Diagnóstico de Enfermedad de Parkinson por un médico especialista.
- Cumplir con los criterios establecidos en el DSM-V para trastorno neurocognitivo menor asociado a la enfermedad de Parkinson.
- Estar en un rango de edad entre 50 y 80 años.
- En caso de tener diagnóstico de diabetes o hipertensión estar controlado bajo tratamiento médico.
- No tener ningún diagnóstico psiquiátrico (ej: esquizofrenia, depresión, trastorno bipolar, etc.)
- Tener una evaluación neuropsicológica completa del Servicio de Neuropsicología del Hospital General de México.
- Tener una puntuación de leve a moderada de ansiedad y/ o depresión de acuerdo con los inventarios de Beck, en caso de tener más de 60 años será de acuerdo con la Escala de depresión geriátrica de Yesavage.
- Tener como lengua materna el español.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con diagnóstico de demencia de acuerdo con la MDS (Movement Disorder Society)
- Pacientes con una escolaridad menor a 6 años o mayor a 10 años.
- Tener un cambio reciente en la medicación (a partir de 6 meses)

- Tener una puntuación grave de ansiedad y/o depresión de acuerdo con los inventarios de Beck, en caso de tener más de 60 años será de acuerdo con la Escala de depresión geriátrica de Yesavage.
- Estar tomando algún Fármaco anticolinérgicos (Proxiclidina, Trihexifenidilo,
- Biperideno), ya que se han observado efectos adversos en la memoria.

Criterios de eliminación

- No tener una evaluación completa del servicio de Neuropsicología del Hospital General de México.
- No tener las condiciones físicas para realizar la evaluación neuropsicológica (debido a la sintomatología de la enfermedad o estar en OFF de la Levodopa durante la sesión).
- No cumplir con los criterios de trastorno cognitivo menor.

Participantes controles

Criterios de inclusión:

- Estar en un rango de edad de entre 55 y 80 años.
- No padecer diabetes o hipertensión, y en caso de serlo, estar controlados bajo tratamiento médico (solo en el caso de diabetes e hipertensión).
- No estar diagnosticados con algún tipo de enfermedad neurodegenerativa (ej. Enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, cualquier otro tipo de demencia).
- No estar diagnosticado con alguna enfermedad psiquiátrica.

- Tener una puntuación de leve a moderada de ansiedad y/o depresión de acuerdo con los inventarios de depresión y ansiedad de Beck, en dado caso de ser un adulto mayor (a partir de los 60 años) de acuerdo con la Escala de depresión Geriátrica de Yesavage.
- Tener como lengua materna el español.

Criterios de exclusión

- Tener una puntuación grave de ansiedad y/o depresión de acuerdo con los inventarios de depresión y ansiedad de Beck, en dado caso de ser un adulto mayor (a partir de los 60 años) de acuerdo con la Escala de depresión Geriátrica de Yesavage.
- Antecedentes de eventos cerebrovasculares o traumatismos craneoencefálicos.
- Tener antecedentes de abuso de drogas.
- Tener un perfil cognitivo general de alteraciones de moderadas a severas de acuerdo con el Neuropsi breve.

Criterios de eliminación

- No tener una evaluación neuropsicológica completa.
- Cumplir con los criterios de trastorno neurocognitivo menor de acuerdo con la evaluación realizada.

- *Instrumentos*

Método de evaluación

Evaluación Neuropsicológica Breve en Español: NEUROPSI (Ostrosky-Solís, Ardila y Rosselli, 2011). Prueba Neuropsicológica estandarizada para la población mexicana en los rangos de edad entre los 16 y 84 años. Evalúa los procesos de orientación, atención, concentración, memoria, lenguaje, habilidades visoespaciales, funciones ejecutivas, lectura, escritura y cálculo. La prueba permite obtener un puntaje total y un perfil individual de las funciones cognitivas.

Tomando en cuenta su edad y escolaridad el individuo se puede encontrar en: alteraciones leves, alteraciones moderadas y alteraciones severas.

Tabla 3

Descripción de las subpruebas dentro de la Evaluación Neuropsicológica Breve

<i>Evaluación Neuropsicológica Breve en Español: NEUROPSI</i>	
<i>(Ostrosky-Solís, Ardila y Rosselli, 2011)</i>	
<i>Dominios cognitivos</i>	<i>Subpruebas</i>
Orientación	<ul style="list-style-type: none"> • Tiempo • Lugar • Persona
Atención y concentración	<ul style="list-style-type: none"> • Dígitos en regresión • Detección visual • Restas (20-3)
Codificación	<ul style="list-style-type: none"> • Memoria verbal: Lista de palabras • Copia de figura semi-compleja

Lenguaje	<ul style="list-style-type: none"> • Denominación • Repetición • Comprensión • Fluidez verbal semántica • Fluidez verbal fonológica
Lectura	<ul style="list-style-type: none"> • Leer un párrafo y hacer 3 preguntas
Escritura	<ul style="list-style-type: none"> • Dictado • Copia de una oración
Funciones conceptuales (FE)	<ul style="list-style-type: none"> • Semejanzas • Calculo • Secuenciación
Funciones motoras (FE)	<ul style="list-style-type: none"> • Cambio de posición de la mano • Movimientos alternos • Reacciones opuestas
Evocación	<ul style="list-style-type: none"> • Evocación de la información verbal (evocación espontanea, por claves, por reconocimiento) • Evocación de la figura semi-compleja)

Nota: FE= Funciones ejecutivas.

Inventario de Ansiedad de Beck (BAI). (Beck, Epstein, Brown y Steer, 1988). Instrumento que evalúa la presencia y severidad de los principales síntomas de ansiedad. Fue validado para población mexicana por Robles, Varela, Jurado y Páez (2001). Se mide mediante 21 ítems, en una escala de 0 a 3 puntos, cuya suma total fluctúa entre 0 y 63 puntos. Los puntos de corte son los siguientes:

- 0-7: Ansiedad mínima
- 8-15: Ansiedad leve
- 15-25: Ansiedad moderada
- 26-63: Ansiedad grave

Inventario de Depresión de Beck (BDI). (Beck y Steer, 1993). Instrumento que evalúa el estado emocional subjetivo de los pacientes tomando en cuenta las últimas dos semanas e incluye los nueve síntomas depresivos del DSM-IV. Fue validado en población mexicana por Jurado et al. (1998), quienes confirmaron que posee buena consistencia interna (alfa =.87). Este instrumento se mide mediante 21 ítems, en una escala de 0 a 3 puntos, cuya suma total fluctúa entre 0 y 63 puntos. Los puntos de corte son los siguientes:

- 0-13: Depresión mínima
- 14-19: Depresión leve
- 20-28: Depresión moderada
- 29-63: Depresión grave

Escala de depresión geriátrica de Yesavage (1983). Instrumento de autorreporte que evalúa sintomatología depresiva en adultos mayores. Se compone de 30 reactivos dicotómicos, en el que el individuo solo contesta si o no. Los puntos de corte son:

- 0-10: Normal
- ≥ 11 : Depresión

Índice de Katz de independencia en las Actividades de la vida diaria (AVD). (Katz, S, 1963- 1989). Evalúa el grado de dependencia/independencia de las personas

utilizando seis funciones básicas: baño (esponja, ducha o bañera), vestido, uso del retrete, movilidad, continencia y alimentación. (Trigás-Ferrín, Ferreira-González y Meijide-Míguez, 2011) Se trata de seis ítems dicotómicos que evalúan la capacidad o incapacidad de efectuar una serie de tareas. La capacidad para realizar cada una de las tareas se valora con 0, mientras que la incapacidad, con 1. El programa evalúa la puntuación final, y clasifica al paciente en tres grados de incapacidad.

Escala de Lawton y Brody de actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD). (Lawton y Brody, 1969, adaptado al español por Vergara, Bilbao, Orive, García-Gutiérrez, Navarro, Quintana, 1993). Evalúa la capacidad funcional mediante 8 ítems: capacidad para utilizar el teléfono, hacer compras, preparar la comida, realizar el cuidado de la casa, lavado de la ropa, utilización de los medios de transporte y responsabilidad respecto a la medicación y administración de su economía. A cada ítem se le asigna un valor numérico 1 (independiente) o 0 (dependiente). La puntuación final es la suma del valor de todas las respuestas y oscila entre 0 (máxima dependencia) y 8 (independencia total). (Trigás-Ferrín, Ferreira-González y Meijide-Míguez, 2011).

Tarea de fluidez verbal semántica: (Ostrosky-Solís, Ardila y Rosselli, 2011). Tarea de producción lingüística que implica la activación de los mecanismos necesarios para el acceso lexical (Ramírez, Ostrosky-Solís, Fernández & Ardila, 2005; Rubiales, Bakker y Russo, 2013). En la fluidez verbal semántica, el evaluado debe recuperar la mayor cantidad de palabras de una categoría semántica específica (por ejemplo, animales o frutas) dentro de un tiempo limitado (60 segundos). Las instrucciones son las siguientes:

“Le voy a pedir que me diga todos los nombres de animales que recuerde, tiene un minuto para realizar la tarea”.

Calificación:

- Número de intrusiones: entendidas como los nombres que no pertenecen a animales
- Perseveraciones: entendidas como los nombres que hayan sido previamente mencionados
- Total semántico: entendido como el número total de palabras generadas en la categoría, considerando solo las palabras correctas, sin tomar en cuenta los nombres repetidos, los derivados o las categorías supraordinadas (ej. Pájaros, peces o mamíferos).

Tarea de fluidez verbal fonológica: (Ostrosky-Solís, Ardila y Rosselli, 2011). Tarea de producción lingüística que implica la activación de los mecanismos necesarios para el acceso lexical (Ramírez, Ostrosky-Solís, Fernández & Ardila, 2005; Rubiales, Bakker y Russo, 2013). En la fluidez verbal fonológica, el evaluado debe recuperar la mayor cantidad de palabras que comiencen con una letra particular (por ejemplo, F, A, S) dentro de un tiempo limitado (60 segundos). Las instrucciones son las siguientes:

“Le voy a pedir que mencione todas las palabras que recuerde que inicien con la letra P, sin que sean nombres propios o palabras derivadas”

Calificación

- Número de intrusiones, entendidas como las palabras que no inicien con la letra “p”
- Perseveraciones: entendidas como los nombres que hayan sido previamente mencionados.
- Total fonológico: entendido como el número total de palabras generadas en la categoría fonológica, considerando solo las palabras correctas, sin tomar en cuenta las intrusiones, perseveraciones, nombres propios o palabras derivadas

Clustering y switching: (Troyer et al., (1997). Método de aplicación cualitativo y cuantitativo de los componentes cognitivos subyacentes (*clustering y switching*) en el desempeño general en tareas de FV basadas en el enfoque de neuropsicología cognitiva (Troyer, 2000). El criterio de evaluación es el siguiente:

- Número de *clusters* (categorías): Suma de todos los *clusters* de cada participante. Los *clusters* son grupos de palabras generadas sucesivamente y pertenecientes a la misma categoría. Hay un *cluster* cuando al menos dos palabras se generan sucesivamente en la misma categoría. En el caso de la tarea de FVS, se consideran *clusters* a las palabras que pertenecen a las mismas categorías semánticas: animales salvajes, acuáticos, domésticos, voladores, de crianza e insecto. Para la tarea de FVF, los *clusters* se consideran palabras sucesivas pertenecientes a las categorías: las dos primeras letras iguales, palabras que rimen o palabras que difieren solamente en el sonido de vocales, manteniendo las primeras o últimas letras. Es importante destacar que hay palabras que pueden pertenecer a más de una categoría. En tales

casos, las palabras serán consideradas dos veces para los distintos *clusters* (ver anexo 1).

- **Tamaño promedio de los *clusters*:** Se calcula en función de la segunda palabra del *cluster*. Así, a una palabra sola le corresponde un tamaño de 0; a un *cluster* de dos palabras se le asigna un tamaño de 1; a uno de tres palabras, un puntaje de 2, y así sucesivamente. Los errores y las repeticiones son incluidos en este cálculo.
- **Número de *switches*:** Suma del número de cambios entre los grupos, incluyendo también los intercambios entre palabras individuales, que no se incluyen en las dos puntuaciones anteriores.
- **Procedimiento**

El estudio se dio en distintas condiciones para los dos grupos (Figura 4). Para los pacientes con EP se seleccionaron los expedientes de aquellos pacientes que ingresaron al servicio de Neuropsicología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” como protocolo de evaluación para cirugía de la enfermedad de Parkinson. El esquema de evaluación se dividió en tres etapas:

La primera etapa consistió en realizar una historia clínica neuropsicológica con el fin de obtener la información necesaria del padecimiento y antecedentes médicos, personales y psiquiátricos del paciente. En esta misma sesión se realizó la evaluación del

Neuropsi Breve en Español. La segunda etapa consistió en aplicar las escalas pertinentes de depresión y ansiedad, además de las escalas de funcionalidad de actividades básicas de la vida diaria y actividades instrumentales de la vida diaria. Todas las sesiones se llevaron a cabo en un cubículo dentro del área de Neurología y Neurocirugía Funcional entre las 8 am y 2 pm. Cada una de las sesiones fue de manera individual. El tiempo aproximado de cada sesión fue 45 a 60 minutos en días independientes.

Para la tercera etapa se seleccionaron los expedientes desde los años 2018 al 2020, se revisaron y se incluyeron si cumplían los criterios de trastorno neurocognitivo menor.

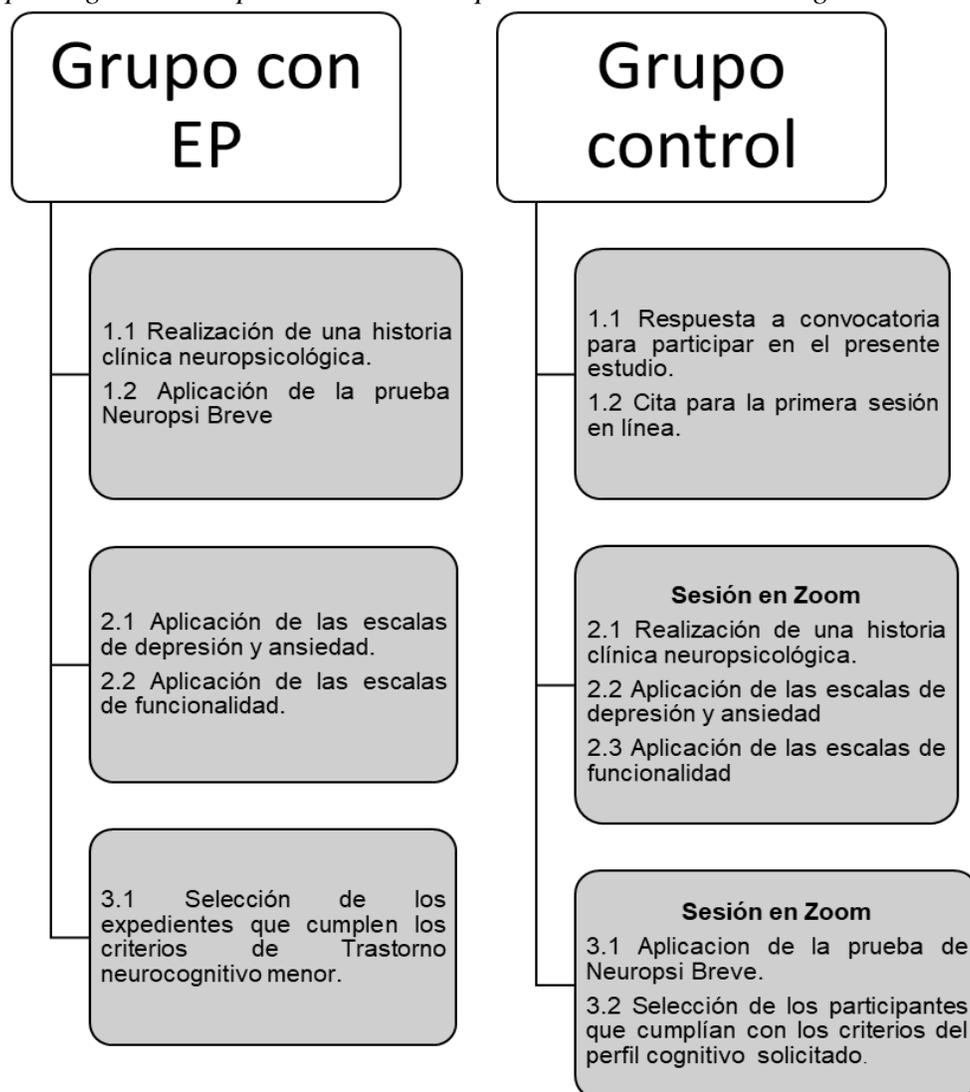
En el caso del grupo control se realizó una convocatoria para invitar a participar a personas adultas mayores. Debido a que el reciente estudio se realizó durante la pandemia de COVID-19, para este grupo el esquema de evaluación fue en línea a través de la plataforma Zoom:

La primera etapa consistió en seleccionar aquellas personas que respondieron a la convocatoria y tenían a su alcance una computadora o un celular. Se les dio una cita y se les explicó el objetivo del estudio, en dado caso de no estar familiarizados con la plataforma Zoom, se les brindó un pequeño tutorial. La segunda etapa consistió en realizar una historia clínica neuropsicológica con el fin de obtener la información necesaria del sujeto, como antecedentes médicos, personales y psiquiátricos que ayudarían a avalar que cumplían con los criterios de inclusión para dicho grupo. En esta misma sesión se aplicaron las escalas pertinentes de ansiedad y depresión, y las escalas de funcionalidad de actividades básicas de la vida diaria y actividades instrumentales de la vida diaria. Para la tercera etapa, con las mismas

condiciones que la sesión anterior, se realizó la evaluación neuropsicológica, Neuropsi Breve en Español. Cada una de las sesiones fue de manera individual. El tiempo aproximado de cada sesión fue 45 a 60 minutos en días independientes. Cada participante fue informado acerca de lo que trataba el estudio y se les pidió que firmarán una carta de consentimiento dando su aprobación para participar (ver anexo 2) . Al final de la evaluación a los participantes se les hizo entrega de una nota de resultados para conocer su estado cognitivo actual y recomendaciones en dado caso.

Figura 6

Descripción general del procedimiento del presente estudio de investigación.



- **Análisis estadístico**

El análisis estadístico fue llevado a cabo con el software SPSS (versión 25.00). Para comprobar la normalidad de la distribución de las variables se realizó el test de Shapiro Wilk. Los datos descriptivos se reflejaron con la media y desviación estándar, moda y frecuencia.

Para evaluar las diferencias entre los grupos en las variables no paramétricas se utilizó el test Mann-Whitney cuando se comparaban los dos grupos. Se consideraron a las variables que obtuvieron con un nivel de significación $p < 0.05$ en la comparación entre grupos.

Análisis complementario:

Para obtener información adicional de la tarea de FV, se realizó análisis correlacionales utilizando el coeficiente de correlación de Spearman para examinar la relación entre el número total de palabras generadas y los componentes cualitativos de la fluidez verbal (número de switches, *clusters*, palabras aisladas y perseveraciones), a su vez se evaluó las diferencias de dichos componentes entre los grupos utilizando el test Mann-Whitney.

Capítulo 5

5. Resultados

5.1. Descripción de las variables sociodemográficas y clínicas

El grupo con EP se conformó de 6 participantes, de los cuales 4 fueron hombres y 2 fueron mujeres. De igual manera, el grupo control se conformó de 6 participantes, de los cuales 4 fueron hombres y 2 fueron mujeres, teniendo en cuenta que se optó por muestras pareadas por sexo, edad y escolaridad. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($X^2=1.33$, $p= .248$) (ver tabla 4).

La edad media en ambos grupos fue de $\bar{x}= 68.33$ años. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($U=18.00$, $p=1.00$). En cuanto a la escolaridad ambos grupos obtuvieron una media de $\bar{x}=8.33$ años. No se observaron diferencias estadísticamente significativas ($U= 18.00$, $p=1.00$) (ver tabla 4).

Con respecto a las características clínicas, el grupo con EP con TNCm, 4 de los participantes tuvieron como lateralidad de inicio derecho y 2 con lateralidad de inicio izquierdo ($X^2=.667$, $p= .414$). Referente a los síntomas de inicio: 2 participantes fueron de inicio motor, 3 de ellos iniciaron con síntomas de rigidez y 1 con ambos síntomas. No se observaron diferencias estadísticamente significativas ($X^2= 1$, $p= .607$) (ver tabla 4).

Por último, de acuerdo con los perfiles obtenidos en la prueba de Neuropsi Breve, para el grupo con EP, 5 de los participantes obtuvieron un perfil normal, mientras que solo

uno de ellos obtuvo un perfil con alteraciones leves. Para el grupo control, los 6 participantes obtuvieron un perfil normal. No se observaron diferencias significativas ($X^2=8.33$, $p=.004$) (ver tabla 4).

Tabla 4.

Variables sociodemográficas y características clínicas de los participantes

	PC (n=6)	PEP (n=6)			
Variabes			U	X ²	Valor p
Sexo (M/H)	2/4	2/4	-----	1.33	.248
Edad (años)	68.33 (7.60)	68.33 (7.60)	18.00	-----	1.00
Escolaridad (años)	8.33	8.33 (3.14)	18.00	-----	1.00
Neuropsi (N/AL)	6/0	5/1	-----	8.33	.004
Lat. de inicio (D/I)	-----	4/2	-----	.667	.414
S. de inicio (M/R/M-R)	-----	2/3/1	-----	1	.607

Nota. Las abreviaciones corresponden a las siguientes variables n= número de participantes por cada grupo; PC= participantes controles, PEP= participantes con Enfermedad de Parkinson; M=mujer, H=hombre; N=perfil normal, AL= perfil con alteraciones leves; D=derecha; I=izquierda; M=motor, R= rigidez, M-R= motor-rigidez. Los valores se presentan en frecuencias, solo para edad y escolaridad se presentan en medias y desviación estándar.

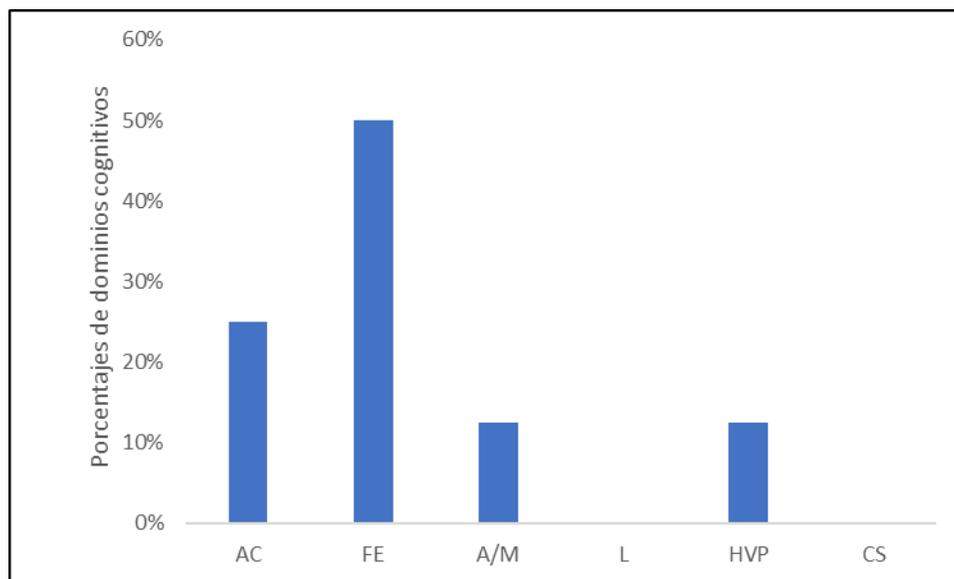
* $p \leq .05$

5.2. Pacientes con EP con TNCm

Entre los dominios cognitivos afectados en los pacientes con EP, las funciones ejecutivas fueron las más comunes (50%) observados en 4 de los pacientes, seguido del dominio de atención compleja (25%) en 2 pacientes, de igual manera para los dominios de aprendizaje y memoria (25%) ; y para procesos visoperceptuales fueron los menos comunes presentado en un paciente (12.5%) (ver figura 7). Respecto al número de dominios afectados, había 2 pacientes que presentaron un TNCm multi-dominio y 4 pacientes que presentaron un TNCm de único dominio. No se observaron diferencias estadísticamente significativas ($X^2= .667, p= .414$) (ver figura 8).

Figura 7

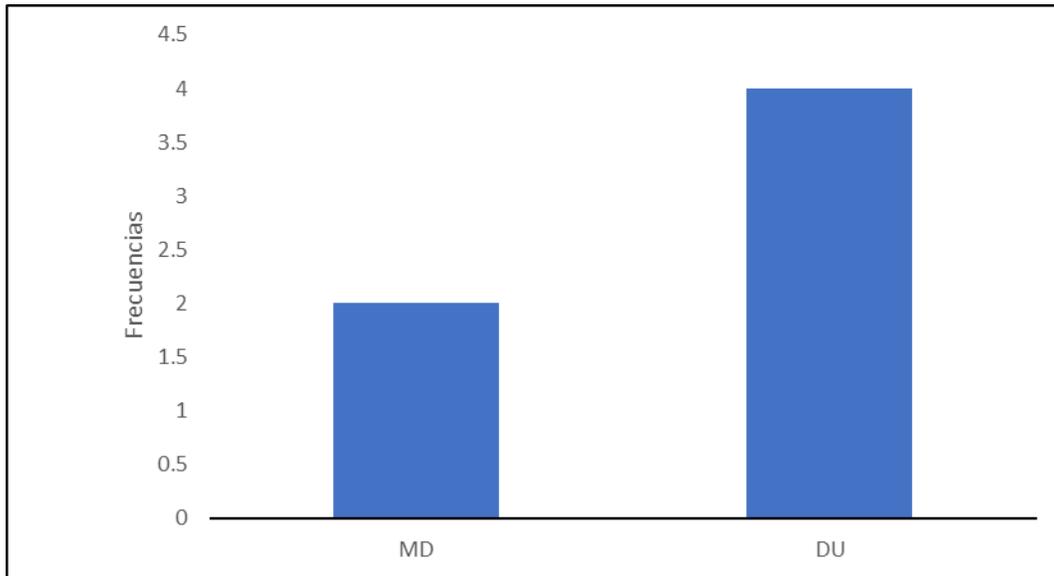
Porcentajes de dominios cognitivos afectados en el grupo con Enfermedad de Parkinson



Nota: De acuerdo con el DSM-5 define seis dominios clave de la función cognitiva, entre los cuales están: AC= atención compleja; FE= funciones ejecutivas; A/M= aprendizaje y memoria; L= lenguaje; HVP= habilidades visoperceptivas; CS= cognición social.

Figura 8

Frecuencias de dominios afectados por cada paciente



Nota: MD=multidominio; DU= dominio único.

5.3. Comparaciones de las estrategias de clustering y switching en las tareas de fluidez verbal en el grupo con EP vs el grupo control.

Se realizó una U de Mann Whitney para muestras independientes con una significancia de $p \leq 0.05$ para comparar las estrategias de *clustering* y *switching* en las tareas de FVS y FVF. En cuanto a la ejecución de estrategias en la tarea de FVS entre el grupo con EP y control, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (ver tabla 5).

Tabla 5.

Estrategias de clustering y switching en la tarea FVS en los participantes controles y con EP

Variables	PC (n=6)	PEP (n=6)	U	P	g de Hedges
	Mdn (Rango)	Mdn (Rango)			
Total de palabras	17.00 (9)	14.00 (11)	16.00	.745	0.233
Mean cluster size	1.62 (1.35)	1.87 (1.50)	15.50	.687	0.147
Número de switches	7.00 (3)	7.50 (8)	14.00	.568	0.145

Nota :n= número de participantes por cada grupo; PC= participantes controles; PEP= participantes con Enfermedad de Parkinson; Mdn= mediana; U=U de Mann Whitney. * $p \leq .05$

Para la tarea de FVF se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el número de *switches* ($p=.024$), existiendo mayor cantidad de *switches* en el grupo con EP en comparación del grupo control (ver tabla 6).

Tabla 6.

Estrategias de clustering y switching en la tarea FVF en los participantes controles y con EP

Variables	PC (n=6)	PEP (n=6)	U	Valor p	g de Hedges
	Mdn (Rango)	Mdn (Rango)			
Total de palabras	6.00 (4)	10.00 (8)	6.50	.062	1.09
Mean cluster size	1.00 (3)	1.00 (.5)	14.50	.461	0.436
Número de switches	3.50 (5)	6.50 (4)	4.00	.024*	1.608

Nota: : n= número de participantes por cada grupo; PC= participantes controles; PEP= participantes con Enfermedad de Parkinson; Mdn= mediana; U=U de Mann Whitney. *p≤.0

5.4. Comparaciones de componentes cualitativos en las tareas de fluidez verbal en el grupo con EP vs el grupo control.

Debido a que la presente investigación se basó en el método cualitativo de Troyer et al. (1997, 1998), de manera adicional se consideraron otros componentes que brindaban información cualitativa del desempeño general, entre los cuales están: perseveraciones, palabras aisladas y número de *clusters*. Se realizó una U de Mann Whitney para muestras independientes con una significancia de $p \leq 0.05$ para comparar dichos componentes entre el grupo con EP con TNCm y el grupo control, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ambas tareas de fluidez verbal (ver tabla 7).

Tabla 7.

Componentes adicionales observados en las tareas de fluidez verbal en los participantes controles y con EP

		PC (n=6)	PEP (n=6)	U	Valor p	g de Hedges
		Mdn (Rango)	Mdn (Rango)			
Variables						
FVS						
Número	de	4.50 (5)	4 (5)	17.50	.934	0.080
clusters						
P. aisladas		3.50 (6)	4.50 (7)	16.00	.746	0.00
Perseveraciones		0 (3)	.50 (3)	16.00	.720	0.83
FVF						
Número	de	2 (1)	2 (2)	14.00	.484	0.417
clusters						

P. aisladas	2.50 (6)	6 (5)	7.50	.089	0.93
Perseveraciones	.0 (0)	.50 (3)	9.00	.059	1.036

Nota: : n= número de participantes por cada grupo; PC= participantes controles; PEP= participantes con Enfermedad de Parkinson; FVS= fluidez verbal semántica; FVF= fluidez verbal fonológica; Mdn= mediana; U=U de Mann Whitney; *p≤.05

5.5 Correlaciones entre las tareas de FVS y FVF

Se realizó un análisis de correlación para ambos grupos entre las variables cualitativas (número de *clusters*, número de *switches*, *mean cluster size*, perseveraciones y palabras aisladas) y el número total de palabras generadas en las tareas de FVS y FVF. Para el grupo control, el número total de palabras generadas en la tarea de FVF se correlacionaron significativamente con el número de *switches* y con la cantidad de palabras aisladas, sin embargo, para la tarea de FVS no se encontraron correlaciones estadísticamente significativas. En cuanto al grupo con EP tanto para la tarea de FVS como para FVF no se observaron correlaciones estadísticamente significativas (ver tabla 8).

Tabla 8.

Correlación (Rho) entre las variables cualitativas y el número total de palabras generadas en la tarea de fluidez verbal

Variables	PC (n=6)	PEP (n=6)
Fluidez verbal semántica		
Mean cluster size	.40	.13
Número de switches	.23	.69
Número de clusters	.59	.64
Perseveraciones	-.22	-.18
Palabras aisladas	.045	.10

Fluidez verbal fonológica

Mean cluster size	.40	.21
Número de switches	.89*	.70
Número de clusters	-.53	.63
Perseveraciones	-----	-.097
Palabras aisladas	.89*	.64

Nota: : n= número de participantes por cada grupo; PC= participantes controles; PEP= participantes con Enfermedad de Parkinson .

*p≤.05

De manera adicional para comprobar las correlaciones esperadas entre algunas variables cualitativas, se optó por realizar una correlación entre número de *clusters*, número de *switches* y palabras aisladas, ya que se esperaba que si existían mayor cantidad de palabras aisladas, ocurrirían más *switches*, y a su vez, si existían mayor cantidad de palabras aisladas, habrían menos *clusters*. Para el grupo control, tanto el número de *clusters*, como el número de *switches* se correlacionaron significativamente con las palabras aisladas en la tarea de FVF, pero esto no fue similar para la tarea de FVS. En cuanto al grupo con EP con TNCm solo se observó correlaciones significativas entre el número *switches* y las palabras aisladas en la tarea de FVF, pero para la tarea de FVS no se observaron correlaciones significativas.

Tabla 9.

Correlación (Rho) entre el número de switches, clusters y palabras aisladas en la tarea de fluidez verbal

Variables	PC (n=6)	PEP (n=6)
Palabras aisladas FVS		
Número de switches	.00	.603
Número de clusters	-.765	-.092
Palabras aisladas FVF		
Número de switches	1.00**	.971**
Número de clusters	-.840*	.121

Nota: n= número de participantes por cada grupo; PC= participantes controles; PEP= participantes con Enfermedad de Parkinson .

*p≤.05

**p≤.01

Capítulo 6

6. Discusiones

El objetivo general que se planteó en la presente investigación fue comparar las diferencias entre las estrategias de *clustering* y *switching* en tareas de FV en pacientes con EP con TNCm. De manera adicional se planteaba que dichas diferencias serian mayormente observadas en la cantidad de *switches*.

La discusión se centrará en aquellos aspectos mas relevantes que se han extraído de los resultados y de las diferencias de estos con otros estudios alrededor del tema. De igual manera, serán descritas las observaciones cualitativas como complemento de los análisis estadísticos.

6.1 Estrategias de clustering y switching

Con respecto a los resultados encontrados en la tarea de FVF, los pacientes con EP con TNCm dijeron una mayor cantidad de palabras y *switches* en comparación del grupo control, sin embargo, estos no difirieron en el *mean cluster size*. Esto demuestra que en el caso de la tarea de FVF, los pacientes con EP con TNCm, presentaban un uso excesivo de estrategias de cambio, debido a que no podían formar *clusters*, pero estas dificultades no tenían un efecto en el número total de palabras. Los resultados contradicen lo hallado en el estudio de Galtier et al. (2017), donde los pacientes con deterioro cognitivo leve presentaban una menor cantidad de *switches* en comparación al grupo control, sin embargo, en dicho estudio no detallaban los dominios cognitivos más afectados en los participantes

con EP y al igual que en el presente estudio no reflejaban un efecto en la cantidad total de palabras. Por tanto, estos resultados podrían interpretarse de dos formas: como un mecanismo compensatorio para minimizar el uso deficiente de estrategias de búsqueda y flexibilidad mental o el reflejo de la incapacidad de formar *clusters* que en condiciones normales permitiría desempeñarse de manera eficiente.

Para la tarea de FVS los resultados muestran que no existen diferencias significativas para el número total, número de *switches* y *mean cluster size*, sin embargo, se pudo observar que el grupo con EP con TNCm presentaban *clusters* más pequeños en comparación al grupo control, los cuales presentaban *clusters* más largos y con menos cambios entre ellos, consistente con lo reportado en otros trabajos como Epker et al. (1999). Los resultados podrían reflejar dificultades en la habilidad de formación de *clusters* y en la producción de palabras y pone a discusión lo hallado en otros estudios, donde plantean la posibilidad de que el *clustering* es el reflejo del uso de estrategias, argumentando que en tareas de FVS existe una extensa activación de redes semánticas (Troyer et al., 1998; Abwender et al., 2001, Thames et al., 2011). Es posible que las diferencias significativas en el *mean cluster size* se observen con claridad en pacientes con EP con deterioro cognitivo severo (TNCM).

Por otra parte, el hecho de que se obtuvieran diferencias significativas con la estrategia de *switching*, coincide con lo planteado en otras investigaciones, donde lo conceptualizan como un buen indicador del funcionamiento ejecutivo, lo cual era esperado por los perfiles cognitivos en el grupo con EP. Los resultados muestran que esta significancia solo se observa en la tarea de FVF y no en la FVS, a pesar de que ambas

tareas requieren de funciones ejecutivas. Una de las posibles explicaciones es que la tarea de FVS es principalmente procesada por mecanismos semánticos por el lóbulo temporal, lo cual en etapas tempranas de deterioro cognitivo en pacientes con EP se encuentran relativamente conservados y lo más importante es que no depende de la dopamina para un desempeño normal (McGraw et al., 2011; Herrera et al., 2014). Otro aspecto relevante es que la FVS es una tarea semejante a actividades de la vida cotidiana, por lo que los participantes pudieron utilizar recursos ya familiares para recuperar las respuestas. En la FVF esto es diferente, ya que deben de recurrir a estrategias nuevas y mantener un mayor control ejecutivo (Lezak, 1983; Luo et al., 2010; Katzev et al., 2013). Resultados similares con poblaciones con deterioro cognitivo en EP muestran que existen diferencias significativas en la FVF, pero no en la FVS (Galtier et al., 2016), otros estudios donde solo analizaron la FVF también han reportado alteraciones importantes en el desempeño de esta tarea (Broeders et al., 2013; Santangelo et al., 2015).

Por todo lo anterior, se rechaza la primera hipótesis de investigación que planteaba diferencias en los componentes de *clustering* y *switching* en una tarea de FVF en pacientes con EP con TNCm, ya que, aunque se observaron diferencias significativas en el *switching*, estos resultados no son generalizables para ambas estrategias. Asimismo, la segunda hipótesis de investigación también se rechaza, debido a que no se encontraron diferencias significativas en las estrategias de *clustering* y *switching* en la tarea de FVS. Por otra parte, la tercera hipótesis se acepta, debido a que se encontraron diferencias significativas en el *switching* en comparación con el *clustering* entre el grupo con EP con TNCm y el grupo control.

6.2 Análisis de los componentes adicionales en las tareas de FV

Desde el análisis realizado, ninguno de estos componentes son significativos, no obstante, de manera cualitativa se observaron una mayor cantidad de palabras aisladas en la tarea de FVF por parte del grupo con EP con TNCm en comparación con el grupo control. En la tarea de FVS el desempeño de ambos grupos fue similar. Las diferencias entre ambas tareas pueden explicarse a la alta demanda cognitiva de la tarea de FVF, que aunado con la deficiente capacidad de formación de *clusters*, tiene como resultado un mayor uso de palabras aisladas, caso contrario en la tarea de FVS que las respuestas pueden ser más automatizadas debido a la familiaridad y conocimiento semántico.

6.3 Correlaciones entre las tareas de FVS y FVF

Los resultados muestran que existen correlaciones significativas entre el total de palabras, el número de *switches* y las palabras aisladas en la tarea de FVF. Esto sustenta que en el caso del *switching* es reflejo de un sistema de control fronto-ejecutivo, ya que en trabajos anteriores se ha observado buenas correlaciones entre el *switching* y tareas de funcionamiento ejecutivo, como las Cartas de Wisconsin (Troyer et al., 1997; Galtier et al., 2017) o el efecto Stroop (Strauss et al., 2006; Lee et al., 2014). Los resultados también coinciden con lo encontrado por Farzanfar et al. (2018) y Galtier et al. (2017), en donde se observan correlaciones significativas entre el número de *switches* y el número de total de palabras, pero no en el *mean cluster size*.

Por lo tanto, esto demuestra que las funciones ejecutivas juegan un rol importante durante la realización de las tareas de FV, particularmente en la modalidad fonológica; y puede observarse operacionalmente con el *switching*, sin embargo, al igual que el estudio de Farzanfar et al. (2018), en el presente estudio el *mean cluster size* puede no ser un buen indicador de la contribución que tiene el componente semántico durante estas tareas. En cuanto a la correlación de palabras aisladas y número total de palabras en la tarea de FVF, se puede hipotetizar que a diferencia del *switching* que se necesita para un adecuado desempeño, las palabras aisladas son la consecuencia de las dificultades ejecutivas del paciente debido al padecimiento y que en tareas con una alta demanda ejecutiva adquiere un papel compensatorio, esto explicaría porque en tareas con una carga semántica como la FVS, no se observan diferencias significativas en las palabras aisladas para ambos grupos.

Como se ha mencionado anteriormente, las estrategias de *clustering* y *switching* se han estudiado en pacientes con EP con deterioro cognitivo, sin deterioro cognitivo y con demencia; en los estudios más antiguos se indicaba que los déficits solo eran observados en grupos con D-EP y con un desempeño normal en pacientes con EP sin deterioro (Troster et al., 1998; Troyer et al., 1998), sin embargo, otros estudios han demostrado que estas dificultades no solo están presentes en etapas severas de deterioro, sino que se encuentran desde el comienzo del declive cognitivo en la EP (Epker et al., 1999; Koerts et al., 2013; Galtier et al., 2017). Las discrepancias en los resultados antes comentados pueden ser interpretados como la consecuencia de las limitaciones metodológicas de cada trabajo; las características clínicas de la muestra, la duración del padecimiento o la información insuficiente sobre el estado cognitivo de los pacientes. Por lo que, la diversidad en los

resultados de estudios previos son la muestra de la heterogeneidad observada en los perfiles neuropsicológicos clásicos asociados a la EP. El deterioro cognitivo se presenta desde etapas tempranas y múltiples factores pueden ser los causantes de la progresión, incluyendo los años de la enfermedad, el tipo de sintomatología o la escolaridad, por mencionar algunos.

Asimismo, es importante tener datos de las estrategias cualitativas de pacientes con EP, ya que el hecho de que se observen diferencias significativas en la tarea de FVF, pero no en la tarea de FVS en la estrategia de *switching* nos indica que aunque no se observen alteraciones en el desempeño general de la tarea (número total de palabras), los componentes cualitativos de ejecución como el *switching* pueden considerarse como buenos indicadores para discernir las dificultades cognitivas desde etapas tempranas. Esto es relevante debido a que en la actualidad solo el estudio de Galtier et al. (2017) se ha enfocado en analizar las estrategias de *clustering* y *switching* en tareas de FV como factores de riesgo para el diagnóstico de deterioro cognitivo en la EP, asegurando que el *switching* puede ser un buen predictor para dicho diagnóstico.

Otros estudios, como el de Lee et al., (2014), observaron que pacientes con EP con deterioro cognitivo que desarrollaron con el tiempo demencia, mostraban un bajo desempeño en tareas de FV y en la tarea del efecto Stroop. Estos autores también reportaron que los pacientes que desarrollaron demencia presentaban mayor atrofia frontal, lo cual está asociada con las funciones ejecutivas. Por ello, los resultados de otros estudios asociados a una disfunción ejecutiva en pacientes con deterioro cognitivo que posteriormente desarrollan demencia (Williams-Gray et al., 2013; Bocanegra et al., 2014) y

con lo reportado por Galtier et al., (2017), el *switching* por ser un fuerte componente asociado con procesos de los lóbulos frontales sería un buena herramienta para la evaluación neuropsicológica. Dicho esto, es sumamente importante tener presente los resultados anteriores, debido a que el actual estudio mostró resultados similares en el grupo con EP con TNCm. Para futuras investigaciones podría considerarse realizar un seguimiento longitudinal a los pacientes o en dado caso, tener otra muestra con EP con TNCM.

6.3.1 Correlaciones específicas en la tarea de FVF

Durante el presente estudio se obtuvieron observaciones de los participantes durante su desempeño en las tareas, por lo que se planteó la hipótesis de que, si existían mayor cantidad de palabras aisladas, ocurrirían más *switches*, y a su vez, habrían menos *clusters*. Los resultados muestran que, para el grupo control, este planteamiento era aplicable, pero solo en la tarea de FVF. En cuanto al grupo con EP con TNCm los resultados indicaban que solo se observaba la significancia en el número de *switches* en la tarea de FVF. No existen hasta ahora estudios que indaguen estas variables, sin embargo, como se mencionó anteriormente, los pacientes con EP con TNCm tenían dificultades en la habilidad de formar *clusters*. Una posible explicación para este hallazgo es que el número de *clusters* que involucra componentes semánticos y la tarea de FVF que principalmente tiene una demanda ejecutiva, la conexión entre esos procesos semánticos-ejecutivos, pueden estar irrumpidos por los circuitos fronto-estriales que son afectados por la EP. Esto respondería porque no se observa una correlación en cuanto al número de *clusters* en los pacientes con EP con TNCm.

Por otro lado, el hecho de que la hipótesis sea aplicable en la tarea de FVF solamente, muestra que por ser una tarea en su mayoría fronto-ejecutiva, es sensible a las dificultades de perfiles disejecutivos, como es el caso de la EP, en contraste con la tarea de FVS que tiene en su mayoría una carga semántica. el método de Troyer et al., (1997, 1998) es un sistema de calificación generalizable en las tareas de FV y que a pesar de que ambas modalidades tienen un procesamiento ejecutivo-semántico, la demanda es distinta. Por lo que es necesario brindar un sistema de calificación para cada modalidad, considerando la demanda cognitiva y el tipo de información procesada en las tareas de FV.

6.4 Problemas metodológicos con el método de Troyer et al. (1997) en poblaciones hispanohablantes

Como se ha mencionado la FV está influenciada por distintas variables, en las cuales destacan: sexo (Bilker et al., 2006), edad (Marino y Alderete, 2010), el nivel educativo y el medio sociocultural (Ramírez et al., 2005; Feron et al., 2010). Dado a esta última variable, diversos autores han argumentado la necesidad de que esta tarea sea adaptada a los requerimientos de diversos idiomas, entre ellos el español. Debido a que las calificaciones son basadas a un solo idioma (inglés) y esto puede no ser aplicable a idiomas con diferente gramática, léxico y características fonémicas (Olabarrieta-Landa et al., 2017).

Caso similar se observa con el método de Troyer et al. (1997) disponible internacionalmente, aunque los autores describen el procedimiento detallado para el

análisis de cada variable: el número total de palabras, el número total de *switches* y el *mean cluster size*, dicho estudio está contextualizado en un ambiente canadiense, dirigido para nativos que hablan inglés. Los autores Becker y Fumagalli de Sales (2016) con estos antecedentes, realizaron una adaptación de este método al contexto brasileño, teniendo en cuenta las características gramaticales de su idioma y determinando las categorías semánticas de acuerdo con su contexto y modificando nombres que se ajustaran mejor a su idioma. Con dichas observaciones y con las del presente estudio exponen que las categorías requieren una adaptación tanto al contexto mexicano y al español, ya que en el caso de la FVS las clasificaciones para que se consideren *clusters*, en algunos casos no era aplicable al contexto cultural (ej: ambiente de vida australiano o norteamericano) debido a que ese tipo de animales no son comunes en México, por lo que en este caso, se necesita realizar una adaptación en las categorías teniendo en cuenta la riqueza de fauna en el país. De manera similar, para el idioma español en la FVF, la mayoría de los pacientes realizaban *clusters* fonológicos con la categoría de las “*dos primeras letras*” y solo dos de ellos realizaron categorías “*comienzan y terminan con los mismos sonidos*”, por lo que las categorías como “*rimas*” u “*homónimos*” en ambos grupos no se utilizaron.

Capítulo 7

7. CONCLUSIONES

Los datos del presente estudio señalan que pacientes con EP con TNCm tienen un peor desempeño en una tarea de FVF en comparación a un grupo control con las mismas características sociodemográficas de edad, sexo y escolaridad. El grupo con EP con TNCm realizó una mayor cantidad de *switches* tanto entre palabras aisladas, como entre *clusters*. Sin embargo, estas diferencias no son similares en la tarea de FVS. Se destaca de igual manera, que el *switching* es un buen componente que refleja el funcionamiento fronto-ejecutivo, que, en particular, para la EP es un buen indicador que puede sugerir la presencia de deterioro cognitivo.

Las consideraciones al contexto sociocultural son primordiales en este tipo de tareas, ya que la tarea de FV es altamente utilizada en el campo de la investigación y clínica a nivel internacional, considerando que es una tarea rápida y económica que puede ofrecer un análisis a profundidad del funcionamiento cognitivo. En este sentido, es necesario un análisis que vaya más allá de una puntuación general, siendo el *switching* y *clustering* útiles para brindar información relevante y detallada del desempeño durante esta tarea. La información sobre los procesos cognitivos subyacentes al desempeño general puede contribuir a la realización de estudios adicionales y así, proporcionan un mejor diagnóstico y tratamiento de los déficits neuropsicológicos.

7.1 Limitaciones y futuras investigaciones

Entre las limitaciones del presente estudio se encuentra el tamaño de la muestra, particularmente por el poco acceso que se tuvo a los pacientes con EP, pudiendo haber repercutido a la estadística no significativa y generalizable. Otra de las limitaciones podría ser que las condiciones de evaluación para ambos grupos fueron distintas, ya que al grupo control se evaluó a distancia (a consecuencia de la pandemia COVID-19) y esto, pudo tener variables distintas en cuanto al ruido del entorno, la modificación de algunas tareas a distancia y las dificultades técnicas. No obstante, los futuros estudios deberían contar con muestras más grandes e incorporar un grupo con TNCM, para observar la modificación de estas estrategias en etapas más avanzadas y el desarrollo de estas a D-EP, al igual que agregar un análisis comparativo con otros métodos de calificación del *clustering* y *switching*.

Por último, como fortalezas de este estudio, se destaca que se ha llevado a cabo un estudio clínico- neuropsicológico de la tarea de FV en pacientes con EP con TNCm en una población mexicana, teniendo presente que son escasos los estudios alrededor del tema al español, utilizando un análisis cualitativo que brinde información importante para el proceso de diagnóstico del trastorno neurocognitivo en la EP.

Referencias

- Aarsland, D., Andersen, K., Larsen, J.P., Perry, R., Wentzel-Larsen, T., Lolk, A. (2004). The rate of cognitive decline in Parkinson disease. *Arch Neurol*, 61, 1906-1911
- Aarsland, D., Bronnink, K., Williams-Gray, C., Weintraub, D., Marder, K. y Kulisevsky, J. (2010). Mild cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology*, 75 1062-1069.
- Aarsland, D. y Kurz, M.W. (2010). The epidemiology of dementia associated with Parkinson disease. *J Neurol Sci*, 289, 18–22.
- Abwender, D. A., Swan, J. G., Bowerman, J. T., y Connolly, S. W. (2001). Qualitative analysis of verbal fluency output: Review and comparison of several scoring methods. *Assessment*, 8(3), 323-336. <https://doi.org/10.1177/107319110100800308>
- Aita, S.L., Beach, J.D., Taylor, S.E., Borgogna, N.C., Harrel, M.N. y Hill, B.D. (2018). Executive, language, or both? An examination of the construct validity of verbal fluency measures, *Applied Neuropsychology: Adult*, 10.1080/23279095.2018.1439830
- Alegret, M., Pere, V., Junqué, C., Valldeoriola, F. y Tolosa, E. (2001). Visuospatial deficits in Parkinson's disease assessed by Judgment of Line Orientation Test: Error analyses and practice effects. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 23 (5), 592–598.
- Alonso-Sánchez, M.F. y Alfaro-Faccio, P. (2019). Fluidez verbal fonológica, morfológica y semántica en sujetos con enfermedad de Parkinson. *Interdisciplinaria*, 36 (2), 251-261.
- American Psychiatric Association. (2013). *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales. 5ª Edición*. Editorial Medica Panamericana.
- Anang, J.B., Gagnon, J.F., Bertrand, J.A., Romenets, S.R., Latreille, V. y Panisset, M. (2014). Predictors of dementia in Parkinson disease: a prospective cohort study. *Neurology*, 83 (14), 1253–1260.
- Andreou, G., y Trott, K. (2013). Verbal fluency in adults diagnosed with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in childhood. *Atten. Defic. Hyperact*, 5, 343–351.

- Angibaud, G., Gaultier, C. y Rascol, O. Atypical parkinsonism and Annonaceae consumption in New Caledonia. *Movement Disorders*, 19, 603–604.
- Anzak, A., Gaynor, L., Beigi, M., Limousin, P., Hariz, M., Zrinzo, L., Foltynie, T. y Brown, P. (2011). A gamma band specific role of the subthalamic nucleus in switching during verbal fluency tasks in Parkinson's disease. *Experimental Neurology*, 232, 136-142. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2011.07.010>
- Auriacombe, S., Grossman, M., Carvell, S., Gollomp, S., Stern, M.B., y Hurtig, H.I. (1993) Verbal fluency deficits in Parkinson's disease. *Neuropsychology*, 7, 182–192.
- Ascherio, A., Zhang, S.M., Hernán, M.A., Kawachi, I., Colditz, G.A. y Speizer, F.E. (2001). Prospective study of caffeine consumption and risk of Parkinson's disease in men and women. *Ann Neurol*, 50 (1), 56-63.
- Balestrino, R. y Schapira, A.H.V. (2019). Parkinson disease. *European Academy of Neurology*, 27(1), 27-42.
- Baldo, J. V., y Shimamura, A. (1998). Letter and category fluency in patient with frontal Lobe lesions. *Neuropsychology*, 12, 259–267. [10.1037/08944105.12.2.259](https://doi.org/10.1037/08944105.12.2.259).
- Baldo, J. V., Schwartz, S., Wilkins, D., y Dronkers, N. F. (2006). Role of frontal versus temporal cortex in verbal fluency as revealed by voxel-based lesion symptom mapping. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 12, 896–900. <https://doi.org/10.1017/S1355617706061078>
- Becker, N., y Fumagalli de Sales, J. (2016). Methodological Criteria for Scoring Clustering and Switching in Verbal Fluency Tasks. *Psico-USF Braganca Paulista*, 21 (3), 445-457.
- Benton, A.L. (1968). Differential behavioural effects in frontal lobe disease. *Neuropsychologia*, 68 (6), 53–60.
- Beyer, M. K., Janvin, C. C., Larsen, J. P. y Aarsland, D. (2007). A magnetic resonance imaging study of patients with Parkinson's disease with mild cognitive impairment and dementia using voxel-based morphometry. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 78, 254-259.
- Bellou, V., Belbasis, L., Tzoulaki, I., Evangelou, E. y Ioannidis, J.P.A. (2016). Environmental risk factors and Parkinson's disease: An umbrella review of meta-analyses. *Parkinsonism and related disorders*. 12 (8), 1-9.

- Bergman, H. y Deuschl, G. (2002). Pathophysiology of Parkinson's Disease: From Clinical Neurology to Basic Neuroscience and Back. *Movement disorders*, 17 (3), 28-40.
- Bilker, W., Bressinger, C., Deisenhammer, E., Delazer, M., Ragland, D. y Weiss, E. (2006). Sex differences in clustering and switching in verbal fluency tasks. *Journal of the International Neuropsychological Society*. (12), 502–509.
- Birn, R. M., Kenworthy, L., Case, L., Caravella, R., Jones, T. B., Bandettini, P. A., y Martin, A. (2010). Neural systems supporting lexical search guided by letter and semantic category cues: A self-paced overt response fMRI study of verbal fluency. *NeuroImage*, 49, 1099–1107. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.07.036>
- Bocanegra, Y., Trujillo-Orrego, N., y Pineda, D.(2014). Demencia y deterioro cognitivo leve en la enfermedad de Parkinson: una revisión. *Rev Neurol*. 59(12),555-569
- Bokat, C.E. y Golberg T.E. (2003). Letter and category fluency in schizophrenic patients: a meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 64 (1), 73-78.
- Bolluk, B., Ozel-Kizil, E. T., Akbostanci, M. C., y Atbasoglu, E. C. (2010). Social anxiety in patients with Parkinson's disease. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* , 22 (4), 390–394. doi: 10.1176/appi.neuropsych.22.4.390
- Bordia, T., McGregor, M., Papke, R.L., Decker, M.W., McIntosh, J.M y Quik, M. (2015). The $\alpha 7$ nicotinic receptor agonist ABT-107 protects against nigrostriatal damage in rats with unilateral 6-hydroxydopamine lesions. *Exp Neurol*, 263:277–284.
- Borroni, B., Premi, E., Formenti, A., Turrone, R., Alberici, A. y Cottini, E. (2015). Structural and functional imaging study in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia. *Parkinsonism & Related Disorders*, 21(9), 1049–1055.
- Bose, A., Wood, R., y Kiran, S. (2017). Semantic fluency in aphasia: Clustering and switching in the course of 1 minute. *International Journal of Language and Communication Disorders*, 52, 334–345. <https://doi.org/10.1111/1460-6984.12276>
- Braak, H., Del, T. K., Rub, U., de Vos, R. A., Jansen Steur, E. N. y Braak, E. (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol.Aging*, 24, 197-211.
- Braak, H., Ghebremedhin, E., Rub, U., Bratzke, H. y Del Tredici, K. (2004). Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology, *Cell Tissue Res*, 31, 121-134.

- Broeders, M., de Bie, R.M.A., Velseboer, D.C., Speelman, J.D., Muslimovic, D. y Schmand, B. (2013). Evolution of mild cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology*, 81(4), 346–352. <http://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31829c5c86>
- Bronnick, K., Emre, M., Lane, R., Tekin, S. y Aarland, D. (2007). Profile of cognitive impairment in dementia associated with Parkinson's disease compared with Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 78(10), 1064-1068
- Burton, E. J., McKeith, I. G., Burn, D. J., Williams, E. D. y O'Brien, J. T. (2004). Cerebral atrophy in Parkinson's disease with and without dementia: A comparison with Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and controls. *Brain*, 127(4), 791-800.
- Cammisuli, D.M., Cammisuli, S.M., Fusi, J., Franzoni, F. y Pruneti, C. (2019). Parkinson's Disease–Mild Cognitive Impairment (PD-MCI): A Useful Summary of Update Knowledge. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 11 (303), 1-7.
- Ceravolo, R., Frosini D., Rossi C. y Bonuccelli U. (2010) Spectrum of addictions in Parkinson's disease: from dopamine dysregulation syndrome to impulse control disorders. *J. Neurol.* 257(2), 276–283.
- Cersosimo, M. G., Tumilasci, O. R., Raina, G. B. (2009). Hyposialorrhea as an early manifestation of Parkinson disease. *Auton. Neurosci*, 150, 150–151.
- Chen, J.F., Xu, K., Petzer, J.P., Staal, R., Xu, Y.H., Beilstein, M., Sonsalla, P....Schwarzschild, M.A. (2001). Neuroprotection by Caffeine and A2A Adenosine Receptor Inactivation in a Model of Parkinson's Disease. *The Journal of Neuroscience*, 21, 1-6.
- Clark, L. R., Scheihser, D. M., Weissberger, G. H., Salmon, D. P., Delis, D. C., y Bondi, M. W. (2012). Specific measures of executive function predict cognitive decline in older adults. *Journal of The International Neuropsychological Society*, 18(1), 118-127. <https://doi.org/10.1017/S135561771100152>
- Cohen, J.M., Morgan, A.M., Vaughn, M., Riccio, C.A. y Hall, J. (1999). Verbal fluency in children: developmental issues and differential validity in distinguishing children

- with attention-deficit hyperactivity disorder and two subtypes of dyslexia. *Arch. Clin. Neuropsychol*, 14, 433–443.doi:10.1093/arclin/14.5.433
- Cohn, M., Moscovitch, M. y Davidson, P. (2010). Double dissociation between familiarity and recollection in Parkinson's disease as a function of encoding tasks. *Neuropsychologia*, (48), 4142-4147.
- Condor, I.R., Atencio-Paulino, J.I. y Contreras-Córdova, C.R. (2019). Características clínico-epidemiológicas de la Enfermedad de Parkinson en un hospital Nacional de la Sierra Peruana. *Rev.Fac. Med.Hum*, 19(4), 14-21.
- Costa, J., Lunet, N., Santos, C. y Vázquez- Carneiro. (2010). Caffeine exposure and the risk of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J. Alzheimer Dis*, 20 (1), 21-38.
- Costafreda, S. G., Fu, C. H., Lee, L., Everitt, B., Brammer, M. J., y David, A.S. (2006). A systematic review and quantitative appraisal of fMRI studies of verbal fluency: role of the left inferior frontal gyrus. *Hum.Brain Mapp.* 27, 799–810. <https://doi.org/10.1002/hbm.20221>
- Dadgar, H., Khatoonabadi, A.R. y Jalal, B. (2013) Verbal Fluency Performance in Patients with Non-demented Parkinson's Disease. *Iranian J Psychiatry*, 8(1), 55-58.
- Deng, H., Wang, P. y Jankovic, J. (2018). The genetics of Parkinson disease. *Ageing Res Rev*, 1(42),72–85.
- Delamarre, A. y Meissner, W.G. (2017). Epidemiology, environmental risk factors and genetics of Parkinson's disease. *Presse Med*, 1-7.
- Dickson D.W. (2012). Parkinson's disease and Parkinsonism: Neuropathology. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2(8), 009258.
- Donovan, K., Siegert, R. y McDowall, J. (1999). Clustering and Switching in Verbal Fluency in Parkinson's Disease. *New Zealand Journal of Psychology*, 28 (1), 61-66.
- Dubois, B., Burn, D., Goetz, C., Aarsland, D., Brown, R. G., Broe, G. A. et al. (2007). Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: recommendations from the movement disorder society task force. *Movement Disorders.*, 22, 2314-2324
- Elbaz, A., Carcaillon, L., Kab, S. y Moisan, F. (2016). Epidemiology of Parkinson's disease. *Rev Neurol*, 17(2), 14-26.

- Ellfolk, U., Joutsa, J., Rinne, J.O., Parkkola, R., Jokinen, P. y Karrasch, M. (2014). Striatal volume is related to phonemic verbal fluency but not to semantic or alternating verbal fluency in early Parkinson's disease. *J. Neural Transm.* <https://doi.org/10.1007/s00702-013-1073-2>
- Emre, M. (2003). What causes mental dysfunction in Parkinson's disease? *Movement Disorders.* 18 (6), 63–71.
- Emre, M., Aarsland, D., Brown, R., Burn, D., Duyckaerts, C., Mizuno, Y., Broe, A., Cummings, J., Dickson, D.W., Gauthier, S., Goldman, J., Goetz, C., Korczyn, A., Lees, A., Levy, R., Litvan, I., McKeith, I., Olanow, W., Poewe, W., Quinn, N...Sampaio, C. (2007). Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 22, 1689–1707.
- Epker, M.O., Lacritz, L.H., y Munro Cullum, C. (1999). Comparative analysis of qualitative verbal fluency performance in normal elderly and demented populations. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 21(4), 425–434.
- Estanga-Alustiza, A. (2015). *Características neuropsicológicas de pacientes con Enfermedad de Parkinson y portadores asintomáticos de la mutación R1441G en el gen LRRK2.* [Tesis doctoral]. Universidad del País Vasco.
- Farzanfar, D., Statucka, M., y Cohn, M. (2018). Automated Indices of Clustering and Switching of Semantic Verbal Fluency in Parkinson's Disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, (24), 1047-1056. doi:10.1017/S1355617718000759
- Feron, F., Hurks, P., Jolles, J., Meijs, C., Schrans, D. y Wassenberg, R. (2010). Developmental Changes in Semantic Verbal Fluency: Analyses of Word Productivity as a Function of Time, Clustering, and Switching. *Child Neuropsychology*, 16 (4), 366-387.
- Ferreira, J.J., Katzenschlager, R., Bloem, B.R., Bonuccelli, U., Burn, D., Deuschl, G et al. (2013). Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. *European journal of neurology*, 20, 5-15.
- Fisk, J.E., y Sharp, C.A. (2004). Age-related impairment in executive functioning: updating, inhibition, shifting, and access. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 26, 874–890.

- Foerde, K. y Shohamy, D. (2011). The role of the basal ganglia in learning and memory: Insight from Parkinson's disease. *Neurobiology of Learning and Memory*, 96(4), 624–636.
- Galtier, I., Nieto, A., Lorenzo, J.N. y Barroso, J. (2016). Mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Diagnosis and progression to dementia. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 38(1), 40–50. <http://doi.org/10.1080/13803395.2015.1087465>
- Galtier, I., Nieto, A., Lorenzo, J. N., y Barroso, J. (2017). Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease: Clustering and Switching Analyses in Verbal Fluency Test. *Journal of the International Neuropsychological Society*, (23), 1-10.
- García-García, D., Clavero, P., Salas, C. G., Lamet, I., Arbizu, J. y González-Redondo, R. (2012). Posterior parietooccipital hypometabolism may differentiate mild cognitive impairment from dementia in Parkinson's disease. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 39(11), 1767–1777.
- Geurtsen, G. J., Hoogland, J., Goldman, J. G., Schmand, B. A., Tröster, A. I., Quemar, D.J. y Litvan, I. (2014). Parkinson's disease mild cognitive impairment: application and validation of the criteria. *Journal of Parkinson's Disease*, 4 (2), 131–137.
- Giba, W.R. y Lees, J. (1988). The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 51: 745-52.
- Giguère, N., Burke, Nanni, S. y Trudeau, L.E. (2018). On cell loss and selective vulnerability of neuronal populations in Parkinson's disease. *Front Neurol*, 9.
- Goetz, C.G., Emre, M. y Dubois, B. (2008). Parkinson's disease dementia: definitions, guidelines, and research perspectives in diagnosis. *Annals of Neurology*, 64 (2), 81–92.
- González Palau F., Buonanotte F., Cáceres M.M. (2015). (2015). Del deterioro cognitivo leve al trastorno neurocognitivo menor: avances en torno al constructo. *Rev Neurol*, 7(1), 51-58.
- Grogan, A., Green, D. W., Ali, N., Crinion, J., y Price, C. J. (2009). Structural correlates of semantic and phonemic fluency ability in first and second languages. *Cereb.Cortex* 19, 2690–2698.

- Haehner, A., Boesveldt, S., Berendse, H.W., Mackay-Sim, A.... Fleischmann, J. (2009) Prevalence of smell loss in Parkinson's disease a multicenter study. *Parkinsonism Relat Disord*, 15(7),490–494.
- Haugrud, N., Crossley, M., y Vrbancic. (2011). Clustering and Switching Strategies During Verbal Fluency Performance Differentiate Alzheimer's Disease and Healthy Aging, *Journal of the International Neuropsychological Society*. 17, 1153-1157
- Hanagasi, A., Tufekcioglu, Z. y Emre, M. (2017). Dementia in Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2017.01.012>.
- Heaton, R. K., Chelune, G. J., Talley, J. L., Kay, G. G. y Curtiss, G. (1993). *Wisconsin Card Sorting Test Manual*. Odessa: Psychological. Assessment Resources.
- Hely, M.A., Reid, W.G.J., Adena, M.A., Halliday, G.M. y Morris, J.G.L. (2008). The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Movement Disorders*, 23, 837–844.
- Henry, J. D., y Crawford, J. R. (2004a). A meta-analytic review of verbal fluency performance following focal cortical lesions. *Neuropsychology*, 18, 284–295. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.18.2.284>
- Henry, J. D., y Crawford, J. R. (2004b). A meta-analytic review of verbal fluency performance in patients with traumatic brain injury. *Neuropsychology*, 18, 621–628. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.18.4.621>
- Henry, J. D., y Crawford, J. R. (2004c). Verbal fluency deficits in Parkinson's disease: A meta-analysis. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 10, 608–622. <https://doi.org/10.1017/S1355617704104141>
- Henry, J. D., y Crawford, J. R. (2005a). A meta-analytic review of verbal fluency deficits in depression. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 27, 78–101. <https://doi.org/10.1080/138033990513654>
- Henry, J. D., y Crawford, J. R. (2005b). A meta-analytic review of verbal fluency deficits in schizophrenia relative to other neurocognitive deficits. *Cognitive Neuropsychiatry*, 10, 1–33. <https://doi.org/10.1080/13546800344000309>
- Hernan, M. A., Takkouche, B., Caamano-Isorna, F., y Gestal-Otero, J. J. (2002). A meta-analysis of coffee drinking, cigarette smoking, and the risk of Parkinson's disease. *Ann.Neurol.*, 52, 276-284.

- Herrera, E., Cuetos, F., y Ribacoba, R. (2012). Verbal fluency in Parkinson's disease patients on/off dopamine medication. *Neuropsychologia*, 50 (14), 3636–3640
- Hirayama, M. (2006) Sweating dysfunctions in Parkinson's disease. *J. Neurol*, 253(7), VII/42–VII/47.
- Hirshorn, E.A. y Thompson-Schill, S.L. (2006) Role of the left inferior frontal gyrus in covert word retrieval: neural correlates of switching during verbal fluency. *Neuropsychologia*, 44, 2547–2557.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2006.03.035>
- Hornykiewicz, O. (2015). 50 years of levodopa. *Movement disorders*, 30, 1008.
- Horvath, J., Herrmann, F.R., Burkhard, P.R., Bouras, C. y Kövari, E. (2013). Neuropathology of dementia in a large cohort of patients with Parkinson's disease, *Parkinsonism Relat. Disord*, 19(10), 864–868. [10.1016/j.parkreldis.2013.05](https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2013.05).
- Hurks, P. P. M., Schrans, D., Meijs, C., Wassenberg, R., Feron, F. J. M., y Jolles, J. (2010). Developmental changes in semantic verbal fluency: Analyses of word productivity as a function of time, clustering, and switching. *Child Neuropsychology*, 16(4), 366–387 <https://doi.org/10.1080/09297041003671184>
- Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. (2018). *Enfermedad de Parkinson*. Recuperado el 28 de diciembre de 2020, de <http://www.innn.salud.gob.mx/interna/medica/padecimientos/parkinson.html>.
- International Parkinson disease Genomics Consortium. (2011). Imputation of sequence variants for identification of genetics risks for Parkinson's disease: a meta-analysis of genome wide association studies. *Lancet*, 377 (9766). 641-649.
- Ivory, S. J, Knight, R.G, Longmore, B.E, y Caradoc-Davies T. (1999) Verbal memory in non demented patients with idiopathic Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 37, 817-828.
- Jaywant, A., Musto, M., Nearing, S., Stavitsky, K., y Cronin-Golom, A. (2014). The effect of Parkinson's disease subgroups on verbal and nonverbal fluency. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 36 (3), 278- 289.
- Johnson, D.K., Langford, Z., Garnier-Villarreal, M., Morris, J.C. y Galvin, J.E. (2016). Onset of mild cognitive impairment in Parkinson disease, *Alzheimer Dis. Assoc. Disord*, 30 (2), 127–133

- Jones, S., Laukka, E. J., y Backman, L. (2006). Differential verbal fluency deficits in the preclinical stages of Alzheimer's disease and vascular dementia. *Cortex*, 42, 347–355. [https://doi.org/10.1016/S0010-9452\(08\)70361-7](https://doi.org/10.1016/S0010-9452(08)70361-7)
- Jurado, S., Villegas, M. E., Méndez, L., Rodríguez, F., Loperena, V. y Varela, R. (1998). La estandarización del Inventario de Depresión Beck para los residentes de la Ciudad de México. *Salud Mental*, 21(3), 26-31.
- Kalia, L.V, Brotchie, J.M. y Fox, S.H. (2013). Novel nondopaminergic targets for motor features of Parkinson's disease: Review of recent trials. *Movement Disorders*, 28(2), 131–44.
- Kalia, L.V. y Lang, A.E. (2015). Parkinson's disease. *Lancet*.386 (9996), 896–912.
- Karadi, K., Lucza, T., Aschermann, Z., Komoly, S., Deli, G., Bosnyak, E. y Kovacs, N. (2015). Visuospatial impairment in Parkinson's disease: The role of laterality. *Laterality*, 20 (1), 112–127.
- Katzev, M., Tüscher, O., Hennig, J., Weiller, C., y Kaller, C. P. (2013). Revisiting the functional specialization of left inferior frontal gyrus in phonological and semantic fluency: the crucial role of task demands and individual ability. *J.Neurosci*, 33, 7837–7845. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3147-12.2013>
- Kiebertz, K. y Wunderle, K.B. (2013). Parkinson's Disease: Evidence for Environmental Risk Factors. *Movement Disorders*, 28(1), 8-13.
- Kim, C.Y. y Alcalay, R.D. (2017). Genetic Forms of Parkinson's Disease. *Seminars in Neurology*, 37 (2), 135-146.
- Koerts, J., Meijer, H.A., Colman, K.S.F., Tucha, L., Lange, K.W., y Tucha, O. (2013). What is measured with verbal fluency tests in Parkinson's disease patients at different stages of the disease? *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria: 1996)*, 120(3), 403–411.
- Koike, Y. y Takahashi, A. (1997) Autonomic dysfunction in Parkinson's disease. *Eur. Neurol*, 38(2), 8–12.
- Kouli, A., Torsney, K.M. y Kuan, W. (2018). Parkinson's Disease: Etiology, Neuropathology, and Pathogenesis. En T.B. Stoker y J. C. Greenland (Eds). *Parkinson's Disease: Pathogenesis and Clinical Aspects*. (pp. 3-25). Codon Publications.

- Kudlicka, A., Clare, L. y Hindle, J. (2011). Executive functions in Parkinson's disease: systematic review and meta-analysis. *Movement Disorders*, 26 (13), 2305-2315. <https://doi.org/10.1002/mds.23868>
- Langston, J.W., Ballard, P., Tetrud, J.W. y Yo, I. (1983). Chronic parkinsonism in humans due to a product of meperidine- analog synthesis. *Science*, 219(4587), 979–80.
- Lawson, R.A., Yarnall, A.J., Duncan, G.W., Breen, D.P., Khoo, T.K., Williams-Gray, C.H., Barker, R.A. y Burn, D.J. (2017). Stability of mild cognitive impairment in newly diagnosed Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 88, 648-652
- Leblois, A., Meissner, W., Bezard, E., Bioulac, B., Gross, C.E. y Boraud. T. (2006) Temporal and spatial alterations in GPi neuronal encoding might contribute to slow down movement in Parkinsonian monkeys. *Eur J Neurosci*, 24(4),1201-1208.
- Lee, J.E., Cho, K.H., Song, S.K., Kim, H.J., Lee, H.S., Sohn, Y.H. y Lee, P.H. (2014). Exploratory analysis of neuropsychological and neuroanatomical correlates of progressive mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 85(1), 7–16. <http://doi.org/10.1136/jnnp-2013-305062>
- Lees, A.J., Hardy, J. y Revesz, T. (2009). Parkinson's disease. *Lancet*, 373 (9680), 2055–66.
- Levelt, W.J.M., Roelofs, A. y Meyer, A.S. (1999). A theory of lexical access in speech production. *Behav. Brain Sci.* 22, 1–37. [10.1017/S0140525X99001776](https://doi.org/10.1017/S0140525X99001776)
- Levin, B. E. y Katzen, H. L. (1995). Early cognitive changes and nondementing behavioral abnormalities in Parkinson's disease. En W. J. Weiner y A. E. Lang (Eds.), *Advances in Neurology: Vol 65. Behavioral Neurology of Movement Disorders* (pp. 85–95). New York: Raven Press.
- Lezak, M. D. (1983). *Neuropsychological assessment (2nd ed.)*. New York: Oxford University Press.
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., y Loring, D. W. (2004). *Neuropsychological assessment*. New York: Oxford University Press
- Litvan, I., Aarsland, D., Adler, C. H., Goldman, J. G...Kulisevsky, J, Mollenhauer, B., Rodriguez-Oroz, M., Troster, A.I. y Weintraub, D. (2011). MDS task force on mild

- cognitive impairment in Parkinson's disease: Critical review of PD-MCI. *Movement Disorders*, 26(10), 1814–1824.
- Litvan, I., Goldman, J.G., Tröster, A.I., Schmand, B.A., Weintraub, D., Petersen, R.C., Mollenhauer, B., Adler, C.H., Marder, K., Williams-Gray, C.H., Aarsland, D., Kulisevsky, J., Rodriguez-Oroz, M.C., Burn, D.J., Barker, R.A. y Emre, M. (2012). Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force Guidelines. *Movement Disorders*, 27, 349-356.
- Lohle, M., Storch, A. y Reichmann. (2009). Beyond tremor and rigidity: non-motor features of Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 116, 1483-1492.
- Lucza, T., Karádi, K., Kállai, J., Weintraut, R., Jamszky, J., Makkos, A., Komoly, S. y Kovács, N. (2015). Screening Mild and Major Neurocognitive Disorders in Parkinson's disease. *Behavioural Neurology*. DOI: 10.1155 / 2015/983606.
- Luo, L., Luk, G., y Bialystok, E. (2010). Effect of language proficiency and executive control on verbal fluency performance in bilinguals. *Cognition*, 114, 29–41. 10.1016/j.cognition.2009.08.014
- Mahone, E. M., Koth, C. W., Cutting, L. E., Singer, H. S. y Denckla, M. B. (2001). Executive function in fluency and recall measures among children with Tourette syndrome or ADHD. *J. Int. Neurol. Soc*, 7, 102–111. 10.1017/S1355617701711101
- Marino, J., y Alderete, A. (2010). Valores normativos de Pruebas de Fluidez Verbal Catoriales, Fonológicas, Gramaticales y Combinadas y análisis comparativo de la capacidad de iniciación. *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias*, 10(1), 82-93.
- Marion, M.H., Qurashi, M., Marshall, G. y Foster, O. (2008). Is REM sleep behaviour disorder (RBD) a risk factor of dementia in idiopathic Parkinson's disease? *J. Neurol*, 255 (2), 192–196.
- Marras, C., Armstrong, M.J., Meaney, C.A., Fox, S., Rothberg, B. y Reginold, W. (2013). Measuring mild cognitive impairment in patients with Parkinson's disease, *Movement Disorders*, 28 (5), 626–633.
- Martínez- Fernández, R., Gasca-Salas, C., Sánchez- Ferro, A. y Obeso, J.A. (2016). Actualización en la enfermedad de Parkinson. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 27(3), 363-379.

- Martinez-Martin, P. (2014). Nonmotor symptoms and health-related quality of life in early Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 29, 166–168.
- Matison, R., Mayeux, R., Rosen, J. y Fahn, S. (1982). “Tip-of-the tongue” phenomenon in Parkinson disease. *Neurology*, 32 (5), 567–570.
- Maurice, V. y Ropper, A. H. (2001). *Principios de Neurología: Vol III*. Ciudad de México: México. McGrawHill.
- McDowd, J., Hoffman, L., Rozek, E., Lyons, K. L., Pahwa, R., y Kemper, S. (2011). Understanding Verbal Fluency in Healthy Aging, Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease. *Neuropsychology*, 25(2), 210-225.
- McKinlay, A., Grace, R. C., Dalrymple-Alford, J. C. y Roger, D. (2010). Characteristics of executive function impairment in Parkinson's disease patients without dementia. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 16, 268–277.
- Meijer, J. H., Schmitz, N., Nieman, D. H., Becker, H. E., van Amelsvoort, T. A. M. J. y Dingemans, P. M. (2011). Semantic fluency deficits and reduced grey matter before transition to psychosis: a voxelwise correlational analysis. *Psychiatry Res*, 194, 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2011.01.004>
- Meissner, W.G., Frasier, M., Gasser, T., Goetz, G.G., Lozano, A. y Piccini, P. (2011). Priorities in Parkinson's disease research. *Nature reviews Drug discovery*, 10, 377-393.
- Miyake, A., Friedman, N.P., Emerson, M.J., Witzki, A.H., Howerter, A. y Wager, T.D. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex “frontal lobe” tasks: a latent variable analysis. *Cogn. Psychol*, 41, 49-100. <https://doi.org/10.1006/cogp.1999.0734>.
- Miyasaki, J.M., Shannon, K., Voon, V., Ravina, B., Kleiner-Fisman, G. y Anderson, K. (2006) Practice parameter: evaluation and treatment of depression, psychosis, and dementia in Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 66(7):996–1002.
- Molinari, M. y Leggio, M. (2016). Cerebellum and verbal fluency (Phonological and Semantic). En P. Marien y M. Manto (eds). *The Linguistic Cerebellum*. (63-78). Londres, Inglaterra: Academic Press.

- Monderer, R. y Thorpy, M. (2009). Sleep disorders and daytime sleepiness in Parkinson's disease. *Curr. Neurol. Neurosci*, 9,173–180.
- Morris, R. G., Downes, J. J., Sahakian, B. J., Evenden, J. L., Heald, A., y Robbins, T. W. (1988). Planning and spatial working memory in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 51 (6), 757–766.
- Mosimann, U.P., Mather, G., Wesnes, K.A., O'Brien, J.T., Burn, D.J. y McKeith, I.G. (2004). Visual perception in Parkinson disease dementia and dementia with Lewy bodies. *Neurology*, 63 (11), 2091-2096. <http://doi.org/10.1212/01.wnl.0000145764.70698.4e>.
- Nazem, S., Siderowf, A.D, Duda, J.E., Have, T.T., Colcher, A., Horn, S.S. (2009). Montreal cognitive assessment performance in patients with Parkinson's disease with 'normal' global cognition according to mini-mental state examination score. *J Am Geriatr Soc*, 57,304-308
- El-Nazer, R., Adler, C.H., Beach, T.G., Belden, C.M., Artz, J., Shill, H.A., Driver-Dunkley, E., Mehta, S.H., Sabbagh, M.N., Serrano, G.E., Sue, L.I., Zamrini, E. y Benge, J.F. (2019). Regional neuropathology distribution and verbal fluency impairments in Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*, 65, 73-78.
- Negre-Pages, L., Regragui, W., Bouhassira, D., Grandjean, H. y Rascol, O. (2008). Chronic pain in Parkinson's disease: the cross-sectional French DoPaMiP survey. *Movement Disorders*, 23(10),1361–1369.
- Newcombe, F. (1969). *Missile Wounds of the Brain. A Study of Psychological Deficits* London: Oxford University Press
- Obeso J.A., Rodriguez-Oroz M.C., Benitez-Temino, B., Blesa, F.J.... Guridi, J, Marin, C. (2008). Functional organization of the basal ganglia: therapeutic implications for Parkinson's disease. *Movement disorders*, 23 (3),548-559.
- Obeso, I., Casabona, E., Bringas, M.L., Alvarez, L. y Jahansahi, M. (2012). Semantic and phonemic verbal fluency in Parkinson's disease: Influence of clinical and demographic variables. *Behavioural Neurology*, 25, 111-118.
- O'Callaghan, C., Bertoux, M., & Hornberger, M. (2014). Beyond and below the cortex: The contribution of striatal dysfunction to cognition and behavior in

- neurodegeneration. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 85(4),371–378.
- O' Callaghan, C. y Lewis, S.J.G. (2017). Cognition in Parkinson' s Disease. *International Review of Neurobiology*, 133, 557-583.
- O'Sullivan S. S., Evans A. H. y Lees A. J. (2009) Dopamine dysregulation syndrome. An overview of its epidemiology, mechanisms and management. *CNS Drugs*, 23, 157–170.
- Okruszek, L., Rutkowska, A., y Wilinska, J. (2013). Clustering and switching strategies during the semantic and fluency task in men with frontal lobe lesions and in men with schizophrenia. *Psychology of Language and Communication*, 17(1), 94-100. <https://doi.org/10.2478/plc-2013-0006>
- Olabarrieta-Landa, L., Landa-Torre, E., López-Mugartza, J. C., Bialystok, E. y Arango-Lasprilla, J.C. (2017). Verbal fluency tests: Developing a new model of administration and scoring for Spanish language. *NeuroRehabilitation*, (41), 539-565.
- Ospina- García, N., Pérez-Lohman, C., Vargas-Jaramillo, J.D., Cervantes-Arriaga, A. y Rodríguez-Violante, M. (2017). Ganglios basales y conducta. *Revista Mexicana de Neurociencia*, 18 (6), 74-86.
- Owen, A.M., James, M. y Leigh, P.N. (1992) Fronto-striatal cognitive deficits at different stages of Parkinson's disease. *Brain*, 115, 1727–1751. <https://doi.org/10.1093/brain/115.6.1727>
- Owen, A. M., Sahakian, B. J., Hodges, J. R., Summers, B. A., Polkey, C. E. y Robbins, T. W. (1995). Dopamine-dependent fronto-striatal planning deficits in early Parkinson's disease. *Neuropsychology*, 9, 126–140.
- Pagonabarraga, J., Martínez-Horta, S. y Fernandes de Bobadilla. (2016). Minor hallucinations occur in drug-naive Parkinson's disease, even from the premotor phase. *Movement Disorders*, 31, 45–52.

- Papa, S.M, Desimone, R., Fiorani, M. y Oldfield, E.H. (1999). Internal globus pallidus discharge is nearly suppressed during levodopa-induced dyskinesias. *Annals of neurology*, 46(5),732-738.
- Parsons, T.D., Rogers, S.A., Braaten, A.J., Woods, S.P. y Troster, A.I. (2006). Cognitive sequelae of subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease: a meta-analysis. *Lancet Neurol*, 5(7), 578–588.
- Passafiume, D., Boller, F. y Keefe, M. C. (1986). Neuropsychological impairment in patients with Parkinson's disease. En I. Grant y K. M. Adams (Eds.), *Neuropsychological Assessment of Neuropsychiatric Disorders* (pp. 374–383). New York: Oxford University Press.
- Patt, V. M., Brown, G. G., Thomas, M. L., Roesch, S. C., Taylor, M. J., y Heaton, R. K. (2017). Factor analysis of an expanded Halstead-Reitan Battery and the structure of neurocognition. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 13, 1–23. <https://doi.org/10.1093/arclin/acx043>
- Paulesu, E., Goldacre, B., Scifo, P., Cappa, S. F., Gilardi, M. C. y Castiglioni, I. (1997). Functional heterogeneity of left inferior frontal cortex as revealed by fMRI. *Neuroreport*, 8(8), 2011–2017.
- Pedersen, K. F., Larsen, J. P., Tysnes, O.-B. y Alves, G. (2013). Prognosis of mild cognitive impairment in early Parkinson disease: The Norwegian ParkWest study. *JAMA Neurology*, 70(5), 580–586.
- Pedersen, K. F., Larsen, J. P., Tysnes, O.B. y Alves, G. (2017). Natural course of mild cognitive impairment in Parkinson disease: A 5-year population-based study. *Neurology*, 88(8), 767–774.
- Peng, Z., Dong, S., Tao, Y., Huo, Y., Zhou, Z., Huang, W., Qu, H., Liu, J., Cheen, Y., Xu, Z., Wang, Y. y Zhou, H. (2018). Metabolic syndrome contributes to cognitive impairment in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord*, 55, 68–74.
- Peran, P., Rascol, O., De´monet, J.F., Celsis, P., Nespoulous, J.L., Dubois, B. y Cardebat, D. (2003). Deficit of verb generation in nondemented patients with Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 18, 150–156

- Petrides, M. y Milner, B. (1982). Deficits on subject-ordered tasks after frontal and temporal-lobe lesions in man. *Neuropsychologia*, 20 (3), 249-262.
- Petrova, M., Raycheva, M. y Traykov, L. (2012). Cognitive profile of the earliest stage of dementia in Parkinson's disease, *Am. J. Alzheimers Dis. Other Demen.* 27(8), 614–619.
- Pfeiffer, H.C., Løkkegaard, A., Zoetmulder, M., Friberg, L. y Werdelin, L. (2014). Cognitive impairment in early-stage non-demented Parkinson's disease patients, *Acta Neurol. Scand*, 129 (5), 307–318.
- Piatt, A., Fields, J.A., Paolo, A.M y Troster, A.I. (1999). Action (verb naming) fluency as an executive function measure: convergent and divergent evidence of validity. *Neuropsychologia*, 37, 1449 –1503.
- Pickrell, A.M. y Youle, R.J. (2015). The roles of PINK1, Parkin and mitochondrial fidelity in Parkinson's disease. *Neuron*, 85(2),257–273.
- Pillon, B., Dubois, B., Ploska, A. y Agid, Y. (1991). Severity and specificity of cognitive impairment in Alzheimer's, Huntington's, and Parkinson's diseases and progressive supranuclear palsy. *Neurology*, 41 (5), 634–643.
- Polymeropoulos, M.H., Lavedan, C., Leroy, E., Ide, S.E... Dehejia, A. (1997). Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science*, 276(5321), 2045–7
- Pringsheim, T., Jette, N., Frolkis, A. y Steeves, T.D. (2014). The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*,29 (15).83-90.
- Pulver muller, F. (2001). Brain reflections of words and their meaning. *Trenes in Cognitivo Sciences*, 5, 517-524.
- Quinn, C., Elman, L., McCluskey, L., Hoskins, K., Karam, C., y Woo, J. H. (2012). Frontal lobe abnormalities on MRS correlate with poor letter fluency in ALS. *Neurology*,79, 583–588. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182635720>
- Radhakrishnan, D.V. y Goya, V. (2018). Parkinson's disease: A review. *Neurology India*, 66 (1), 27-35.

- Ramírez, M., Ostrosky-Solís, F., Fernández, A. y Ardila-Ardila, A. (2005). Fluidez verbal semántica en hispanohablantes: un análisis comparativo. *Revista de Neurología*, 41(8), 463-468.
- Rapp, B., y Goldrick, M. (2006). Speaking words: Contributions of cognitive neuropsychological research. *Cognitive Neuropsychology*, 23(1), 39-73. <https://doi.org/10.1080/02643290542000049>
- Reijnders, J.S., Ehrt, U., Weber, W.E., Aarsland, D. y Leentjens, A.F. (2008). A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 23(2),183–189.
- Rhee, J., Antiquena, P. y Grossman, M. (2001). Verb comprehension in frontotemporal degeneration: the role of grammatical, semantic, and executive components. *Neurocase*,7(2), 173-184. <http://dx.doi.org/10.1093/neucas/7.2.173>
- Rich, J. B., Troyer, A. K., Bylsma, F. W., y Brandt, J. (1999). Longitudinal analysis of phonemic clustering and switching during word list generation in Huntington's disease. *Neuropsychology*, 13, 525-531 <http://doi.org/10.1037/0894-4105.13.4.525>
- Risek, P., Kumar, N. y Jog, M.S. (2016). An update on the diagnosis and treatment of Parkinson disease. *Canadian Medical Association Journal*, 188(16), 1157-1165.
- Robbins, T. W., y Cools, R. (2014). Cognitive deficits in Parkinson's disease: A cognitive neuroscience perspective. *Movement Disorders*, 29(5), 597–607.
- Robinson, G., Shallice, T., Bozzali, M., y Cipolotti, L. (2012). The differing roles of the frontal cortex in fluency tests. *Brain*, 135, 2202–2214.
- Robles, R., Varela, R., Jurado, S., y Páez, F. (2001). Versión mexicana del Inventario de Ansiedad de Beck: propiedades psicométricas. *Revista Mexicana de Psicología*, 18(2), 211-218
- Roca, M., Manes, F., Chade, A., Gleichgerrcht, E., Gershanik, O. y Arévalo, G. G. (2012). The relationship between executive functions and fluid intelligence in Parkinson's disease, *Psychol. Med*, 42, 2445–2452, [10.1017/S0033291712000451](https://doi.org/10.1017/S0033291712000451).
- Rodrigues, I.T., Ferreira, J.J., Coelho, M., Rosa, M.M. Castro-Caldas, A. (2015). Action verbal fluency in Parkinson's patients. *Arq Neuropsiquiatr*, 73 (6), 520-525. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20150056>.

- Rodríguez-Oroz, M. C., Jahanshahi, M., Krack, P., Litvan, I., Macias, R., Bezard, E. et al. (2009). Initial clinical manifestations of Parkinson's disease: features and pathophysiological mechanisms. *Lancet Neurol*, 8, 1128-1139.
- Rodríguez-Violante, M., Velásquez-Pérez, L. y Cervantes-Arriega, A. (2019). Incidence rates of Parkinson's disease in Mexico: Analysis of 2014-2017 statistics. *Revista Mexicana de Neurociencia*, 20(3), 136-140.
- Ross, G.W., Abbott, R.D., Petrovitch, H., Morens, D.M., Grandinetti, A. y Tung KH. (2000) Association of coffee and caffeine intake with the risk of Parkinson disease. *JAMA*, (20), 2674–2679.
- Ross, T. P., Calhoun, E., Cox, T., Wenner, C., Kono, W., Pleasant, M. (2007). The reliability and validity of qualitative scores for the Controlled Oral Word Association Test. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 22, 475-488. <https://doi.org/10.1016/j.acn.2007.01.026>
- Ruff, R. M., Light, R. H., Parker, S. B., y Levin, H. S. (1997). The psychological construct of word fluency. *Brain and Language*, 57, 394–405. 10.1006/brin.1997.1755
- Sachdev, P., Andrews, G., Hobbs, M. J., Sunderland, M. y Anderson, T. M. (2009). Neurocognitive disorders: cluster 1 of the proposed meta- structure for DSM-V and ICD-11. *Psychol. Med*, 39, 2001–2012.
- Sachdev, P., Blaker, D., Blazer, A., Ganguli, M., Jeste, D., Paulsen, J. y Petersen, R. (2014). Classifying neurocognitive disorders: the DSM-5 approach. *Nature*, 10 (11), 634-642.
- Santangelo, G., Vitale, C., Picillo, M., Moccia, M., Cuoco, S., Longo, K., ... Barone, P. (2015). Mild Cognitive Impairment in newly diagnosed Parkinson's disease: A longitudinal prospective study. *Parkinsonism & Related Disorders*, 21(10), 1219–1226. <http://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.08.024>
- Sachs-Ericsson, N. y Blazer, D.G. (2015). The new DSM-5 diagnosis of mild neurocognitive disorder and its relation to research in mild cognitive impairment. *Aging & Mental Health*, 19:1, 2-12, 10.1080/13607863.2014.920303.
- Sauzéron, H., Lestage, P., Raboutet, C., Kaoua, B. N., y Claverie, B. (2004). Verbal fluency output in children aged 7-16 as a function of the production criterion: qualitative

- analysis of clustering, switching processes and semantic network exploitation. *Brain and Language*, 89, 192-202. [https://doi.org/10.1016/S0093-934X\(03\)00367-5](https://doi.org/10.1016/S0093-934X(03)00367-5)
- Sauz on, H., Raboutet, C., Rodrigues, J., Langevin, S., Schelstraete, A... Feyereisen, P. (2011). Verbal knowledge as a compensation determinant of adult age differences in verbal fluency tasks over time. *J. Adult Dev.* 18, 144–154.[doi:10.1007/s10804-010-9107-6](https://doi.org/10.1007/s10804-010-9107-6)
- Singleton, A.B., Farrer, M., Johnson, J., Singleton... Kachergus, J. (2003). α -Synuclein locus triplication causes Parkinson’s disease. *Science*, 302(5646), 841.
- Signorini, M. y Volpato, C. (2005). Action Fluency in Parkinson’s Disease: A Follow-Up Study. *Movement Disorders*, 21 (4), 467-472.
- Siepel, F. J., Bronnick, K. S., Booij, J., Ravina, B. M., Lebedev, A.V., Pereira, J. B., Gr uner, R. y Aarsland, D. (2014). Cognitive executive impairment and dopaminergic deficits in de novo Parkinson’s disease. *Movement Disorders*, 29 (14), 1802–1808.
- Simone, R., Fratta, P., Neidle, S., Parkinson, G.N. y Isaacs, A.M. (2015). Emerging roles in neurodegenerative diseases and the non-coding transcriptome. *FEBS Lett.* 589(14):1653-1668. [doi: 10.1016/j.febslet.2015.05.003](https://doi.org/10.1016/j.febslet.2015.05.003).
- Schulte, C. y Gasser, T. (2011). Genetic basis of Parkinson’s disease: Inheritance, penetrance, and expression. *Appl Clin Genet*, 1 (4), 67–80.
- Shao, Z., Janse, E., Visser, K. y Meyer, A. S. (2014). What do verbal fluency tasks measure? Predictors of verbal fluency performance in older adults. *Frontiers in Psychology*. 72 (5). 1-10.
- Shulman, L.M., Taback, R.L., Bean, J. y Weiner, W.J. (2001). Comorbidity of the nonmotor symptoms of Parkinson’s disease. *Movement Disorders*, 16(3),507–510.
- Smittenaar, P., Chase, H., Aarts, E., Nusslein, B., Bloem, B. y Cools, R. (2012). Decomposing selection–effects of dopaminergic medication in Parkinson’s disease on probabilistic action learning or performance? *European Journal of Neuroscience*, 35(7), 1144–1151.
- Spillantini, M.G, Schmidt, M.L., Lee, V.M., Trojanowski, J.Q., Jakes R. y Goedert, M. (1997). Alpha-synuclein in Lewy bodies. *Nature*, 388(6645), 839–840.

- Srinivasan, R., Henley, B.M., Henderson, B.J., Indersmitten, T., Cohen, B.N. y Kim, C.H. (2016). Smoking-relevant nicotine concentration attenuates the unfolded protein response in Dopaminergic neurons. *J Neurosci*, 36(1), 65–79.
- Stein, M. B., Heuser, I. J., Juncos, J. L., y Uhde, T. W. (1990). Anxiety disorders in patients with Parkinson's disease. *American Journal of Psychiatry*, 147 (2), 217–220.
- Strauss, E., Sherman, E. M., y Spreen, O. (2006). *A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary (3rd ed.)*. Oxford University Press.
- Stuss, D. T., Alexander, M. P., Hamer, L., Palumbo, C., Dempster, R., Binns, M. y Levine, B. (1998). The effects of focal anterior and focal posterior brain lesions on verbal fluency. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 4, 265-278. http://journals.cambridge.org/article_S1355617798002653
- Sveinbjornsdottir, S. (2016). The clinical symptoms of Parkinson's disease. *Journal of neurochemistry*, 139(1),318-324.
- Takács, Á., Kóbor, A., Tárnok, Z., y Csépe, V. (2013). Verbal fluency in children with ADHD: strategy using and temporal properties. *Child Neuropsychol*, 20, 415–429.10.1080/09297049.2013.799645
- Tanner, C. M., Kamel, F., Ross, G. W., Hoppin, J. A., Goldman, S. M. y Korell, M. (2011). Rotenone, paraquat, and Parkinson's disease. *Environ.Health Perspect*, 119, 866-872.
- Taylor, A.E., Saint-Cyr, J.A. y Lang A.E. (1986). Frontal lobe dysfunction in Parkinson's disease. The cortical focus of neostriatal outflow. *Brain*, 109 (5), 845-883
- Toribio. Diaz, M.E. y Carod-Artal, F.J. (2015). Subtipos de deterioro cognitivo leve en la enfermedad de Parkinson y factores predictores de conversión a demencia. *Revista de Neurologia*, 61(1), 14-24.
- Thames, A.D., Foley, J.M., Wright, M.J., Panos, S.E., Ettenhofer, M., Ramezani, A., Streiff, V., El-Saden, S., Goodwin, S., Bookheimer, S.Y., Hinkin, C.H. (2012). Basal ganglia structures differentially contribute to verbal fluency: Evidence from Human Immunodeficiency Virus (HIV)-infected adults. *Neuropsychologia*, (50), 390-395.
- Tran, T., Brophy, J.M., Suissa, S. y Renoux, C. (2015). Risks of Cardiac Valve Regurgitation and Heart Failure Associated with Ergot- and Non-Ergot-Derived

- Dopamine Agonist Use in Patients with Parkinson's Disease: A Systematic Review of Observational Studies. *CNS drugs*, 29, 985-998.
- Trigás-Ferrín, M., Ferreira-González, L. y Mejjide-Míguez, H. (2011). Escalas de valoración funcional en el anciano. *Galicia Clin*, 72 (1), 11-16.
- Tröster, A.I., Fields, J.A., Testa, J.A., Paul, R.H., Blanco, C.R., Hames, K.A., ...Beatty, W.W. (1998). Cortical and subcortical influences on clustering and switching in the performance of verbal fluency tasks. *Neuropsychologia*, 36(4), 295–304.
- Tröster, A. I., y Garret, R. (2018). Parkinson's Disease and Other Movement Disorders. En J. E. Morgan, y J.H. Ricker. (eds). *Textbook of Clinical Neuropsychology*. (507-559). Nueva York, Estados Unidos: Routledge.
- Troyer, A. K., Moscovitch, M., y Winocur, G. (1997). Clustering and Switching as two components of Verbal Fluency: Evidence from younger and older healthy adults. *Neuropsychology*, 11(1), 138-136.
- Troyer, A. K., Moscovitch, M., Winocur, G., Leach, L. y Freedman, M. (1998). Clustering and switching on verbal fluency tests in Alzheimer's and Parkinson's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 4 (2), 137–143.
- Troyer, A.K. (2000). Normative data for clustering and switching on verbal fluency tasks. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 22, 370–378.doi:10.1076/1380- 3395(200006)22:3;1-V; FT370
- Vazquez, A., Jimenez-Jimenez, F. J., Garcia-Ruiz, P., y Garcia-Urra, D. (1993). “Panic attacks” in Parkinson's disease: A long term complication of levodopa therapy. *Acta Neurologica Scandanavica*, 87 (1), 14–18.
- Verbaan, D., Marinus, J., Visser, M., van Rooden, S.M., Stiggelbout, A.M. van Hilten, J.J. (2007). Patient-reported autonomic symptoms in Parkinson disease. *Neurology*, 69(4),333–341.
- Vivas, L., y Naveira, L. (2010). Generación de agrupamientos semánticos en una tarea de fluidez verbal en pacientes víctimas de un accidente cerebro vascular y controles sin patología cerebral. *Revista Chilena de Neuropsicología* (En Línea), 5(3), 207-212. <http://www.neurociencia.cl/dinamicos/articulos/670936-rcnp2010vol5n3-4.pdf>
- Voon, V. (2015). Impulse control disorders. In H. Reichmann (Ed.), *Neuropsychiatric Symptoms of Movement Disorders* (pp. 79–98). Cham, Switzerland: Springer.

- Walsh, K., y Bennett, G. (2001). Parkinson's disease and anxiety. *Postgraduate Medical Journal*, 77 (904), 89–93.
- Weintraub, D., Moberg, P. J., Culbertson, W. C., Duda, J. E. y Stern, M. B. (2004). Evidence for impaired encoding and retrieval memory profiles in Parkinson disease. *Cognitive and Behavioral Neurology*, 17(4), 195–200.
- Weintraub, D., David, A. S., Evans, A. H., Grant, J. E., & Stacy, M. (2015). Clinical spectrum of impulse control disorders in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 30 (2), 121–127. [http:// doi: 10.1002/mds.26016](http://doi:10.1002/mds.26016)
- Weintraub, D., David, A. S., Evans, A. H., Grant, J. E., & Stacy, M. (2015). Clinical spectrum of impulse control disorders in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 30 (2), 121–127. doi: 10.1002/mds.26016
- Weintraub, D., & Goldman, J. G. (2015). Impulse control disorders, apathy, and psychosis. In A. I. Tröster (Ed.), *Clinical Neuropsychology and Cognitive Neurology of Parkinson's Disease and Other Movement Disorders* (pp. 291–331). New York: Oxford University Press.
- Wichmann, T., DeLong, M., Guridi, J. Obeso, J.A. (2011). Milestones in Research on the Pathophysiology of Parkinson's Disease. *Movement disorders*, 26 (6), 1031-1041.
- Wimblad, B., Palmer, K., Kivipelto, M., Jelic, V., Fratiglioni, L., Wahlund, L.O., Nordberg, U., Bäckman, B., Albert, M., Almkvist, M., Arai, H., Basun, H., Blennow, K., Leon, M., DeCarli, C., Erkinjuntti, T., Jacobini, E., Graff, C., Hardy, J., Jack, C..., Petersen, P.C. (2004). Mild cognitive impairment-beyond controversies, towards a consensus: report of International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med*, 256, 240-246.
- Williams-Gray, C. H., Foltynie, T., Lewis, S. J. G. y Barker, R. A. (2006). Cognitive deficits and psychosis in Parkinson's disease. *CNS Drugs*, 20, 477–505.
- Williams-Gray, C.H., Mason, S.L., Evans, J.R., Foltynie, T., Brayne, C. y Robbins, T.W. (2013) Study of Parkinson's disease: 10-year outlook in an incident population-based cohort. *Neurol Neurosurg Psychiatry*, 84, (2), 58-65
- Whiteside, D.M., Kealey, T., Semla, M., Luu, H., Rice, L., Basso, M.R. y Roper, B. (2015). Verbal Fluency: Language or Executive Function Measure? *Applied Neuropsychology: Adult*, 1-6, 10.1080/23279095.2015.1004574

- Wojtala, J., Heber, I. A., Neuser, P., Heller, J., Kalbe, E. y Rehberg, S.P. (2019). Cognitive decline in Parkinson's disease: the impact of the motor phenotype on cognition. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 90, 171–179.
- Wooten, G. F., Currie, L. J., Bovbjerg, V. E., Lee, J. K., y Patrie, J. (2004). Are men at greater risk for Parkinson's disease than women? *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 75, 637-639.
- Xu, D., Xu, Y., Brown-Jermyn, D., Chen, F., Ascherio, A., Dluzen, D. y Schwarzschild, M. (2006). Estrogen Prevents Neuroprotection by Caffeine in the Mouse 1-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6-Tetrahydropyridine Model of Parkinson's Disease. *Journal of Neuroscience*, 26 (2), 535-541.
- Yarnall, A. J., Breen, D. P., Duncan, G. W., Khoo, T. K., Coleman, S. Y., Firbank, M. J., Nombela, C., Winder-Rhodes, S., Evans, J. R., Rowe, J. B., Mollenhauer, B., Kruse, N., Hudson, G., Chinnery, P. F., O'Brien, J. T., Robbins, T. W., Wesnes, K., Brooks, D. J., Barker, R. A. (2014). Characterizing mild cognitive impairment in incident Parkinson disease: the ICICLE-PD study. *Neurology*, 82(4), 308-316. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000066>
- Zhang, Q.J., Liu, X., Liu, J., Wang, S.... Ali, U. (2009). Subthalamic neurons show increased firing to 5-HT_{2C} receptor activation in 6-hydroxydopamine-lesioned rats. *Brain Res*, 1256, 180-189.

Anexo 1. Protocolo de calificación

ANALISIS CUANTITATIVO Y CUALITATIVO DE LA TAREA DE FLUIDEZ VERBAL

Fluidez verbal semántica

1.	6.	11.	16.	21.
2.	7.	12.	17.	22.
3.	8.	13.	18.	23.
4.	9.	14.	19.	24.
5.	10.	15.	20.	25.

Intrusiones_____

Perseveraciones_____

Fluidez verbal fonológica

1.	6.	11.	16.	21.
2.	7.	12.	17.	22.
3.	8.	13.	18.	23.
4.	9.	14.	19.	24.
5.	10.	15.	20.	25.

Intrusiones_____

Perseveraciones_____

“Clustering y switching”

Método de Troyer et al. (1997, 1998)

Crterios	Fluidez semántica	Fluidez fonológica
Total, de palabras generadas		
Switches (número de cambios entre clusters)		
Tamaño promedio de los clusters		

*en el caso del tamaño promedio se calcula en función de la segunda palabra del cluster. Así, a una palabra sola le correspondió un tamaño de 0; a un cluster de dos palabras se le asignó un tamaño de 1; a uno de tres palabras, un puntaje de 2, y así sucesivamente. Los errores y las repeticiones fueron incluidos en este cálculo. Al final se dividirá este puntaje entre el número total de clusters generados por el participante

Criterios para la puntuación de clustering en la tarea de Fluidez verbal fonológica

Criterio fonológico	Descripción	Ejemplos
Dos letras iguales	Palabras con las dos primeras letras iguales	P ájaro, p alo, p apilla, p almera
Rimas	Palabras que riman	Fallecen, florecen, frutecen
Comienzan y terminan con los mismos sonidos	Palabras que solo difieren en el sonido de las vocales, manteniendo la primera y última letra.	P alo, p elo
homónimo	Palabras que o bien se escribe y se pronuncia o bien se pronuncia exactamente igual que otra, pero tiene distinto significado y distinta etimología	V ela: vela de barco V ela: de cera

Criterios para la puntuación de clustering en la tarea de Fluidez verbal semántica

Criterio semántico	Descripción	ejemplos
Condiciones de vida	Animales que viven preferentemente en ambientes libres y pueden ser animales terrestres o acuáticos.	<p>África: oso hormiguero, antílope, búfalo, camello, camaleón, guepardo, chimpancé, cobra, elefante, gacela, jirafa, ñu, gorila, hipopótamo, hiena, impala, chacal, lémur, leopardo, león, manatí, mangosta, mono, avestruz, pantera, rinoceronte, tigre, jabalí, cebra.</p> <p>Australia: emú, canguro, kiwi, zarigüeya, ornitorrinco, el demonio de Tasmania, aulabí</p> <p>Ártico / Extremo Norte: alcidae, caribú, buey almizclero, pingüino, oso polar, reno, foca</p> <p>Granja: pollo, vaca, burro, hurón, cabra, caballo, mula, cerdo, oveja, pavo</p> <p>América del Norte: tejón, oso, castor, gato montés, caribú, ardilla, puma, ciervo, alce, zorro, alce, león de montaña, puma, conejo, mapache, zorrillo, ardilla, lobo</p> <p>Marino: caimán, castor, cocodrilo, delfín, pez, rana, langosta, manatí, rata almizclera, tritón, pulpo, nutria, ostra, pingüino, ornitorrinco, salamandra, león marino, foca,</p>

		tiburón, sapo, tortuga, ballena
Uso humano	Animales que ayudan a las personas a ganarse la vida. Suelen encontrarse en entornos rurales, como granjas.	animales de carga: camello, burro, caballo, llama, buey Pelaje: castor, chinchilla, zorro, visón, conejo Mascotas: periquito, canario, gato, perro, jerbo, golden retriever, guinea cerdo, hámster, loro, conejo
Categorías del zoológico	Animales que pertenecen a distintas categorías dentro de un entorno controlado	Aves: periquito, cóndor, águila, pinzón, kiwi, guacamayo, loro, periquito, pelícano, pingüino, petirrojo, tucán, pájaro carpintero Bovinos: bisonte, búfalo, vaca, buey almizclero, yak Canino: coyote, perro, zorro, hiena, chacal, lobo Ciervos: antílope, caribú, alce, gacela, ñu, impala, alce, reno, ñu Felino: lince, gato, guepardo, puma, jaguar, leopardo, león, lince, león de montaña, ocelote, pantera, puma, tigre Peces: lubina, guppy, salmón, trucha Insectos: hormiga, escarabajo, cucaracha, pulga, mosca, mantis religiosa Insectívoros: oso hormiguero, oso hormiguero, erizo, topo, musaraña Primate: mono, babuino, chimpancé, gibón, gorila, humano, lémur, tití, mono, orangután, musaraña Conejo: conejo, liebre, pika, conejo Reptil / Anfibio: caimán, camaleón, cocodrilo, rana, geco, iguana, lagarto, tritón, salamandra, serpiente, sapo, tortuga, tortuga Roedor: castor, chinchilla, ardilla listada, jerbo, ardilla, marmota, conejillo de indias, hámster, erizo, marmota, mole, rata almizclera, puercoespín, rata, ardilla, marmota Carroñeros: tejón, hurón, marta, visón, mangosta, nutria, turón, Zorrillo

Nota: Adaptación de Troyer et al., 1997, 2000

Anexo 2. Consentimiento informado



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Facultad de Psicología



Por medio de la presente Carta Compromiso se solicita su participación como parte del proyecto de investigación de la egresada de la Facultad de Psicología: Lovera Mendoza Lizzete Jazmín, el cual tiene como objetivo comparar las diferencias entre las estrategias de *clustering* y *switching* en una tarea de fluidez verbal fonológica y semántica en pacientes con Enfermedad de Parkinson con trastorno neurocognitivo menor. La investigación está supervisada por el Mtro. David Martínez Trejo y revisada por la Dra. Laura Elisa Ramos Languren.

Siendo que su participación es muy importante, las sesiones serán establecidas a la conveniencia de usted a distancia (debido a las situación actual de pandemia COVID-19). La duración de estas será de 60 minutos, además que al finalizar la investigación se le dará entrega de una nota de resultados, explicando su estado cognitivo actual y algunas recomendaciones en caso de que se necesite.

Lovera Mendoza Lizzete Jazmín

Nombre y firma del participante

