



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

**NEUROFISIOLOGÍA COGNITIVA EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON:
UN ESTUDIO LONGITUDINAL**

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
MAESTRO EN PSICOLOGÍA

PRESENTA
ERICK ISRAEL CORREA MEDINA

TUTORES PRINCIPALES
DR. VÍCTOR MANUEL MAGDALENO MADRIGAL
INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA
DR. RODOLFO SOLÍS VIVANCO
INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIROGÍA

COMITÉ TUTORAL
DRA. JUDITH SALVADOR CRUZ
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA, UNAM
DR. ALEJANDRO VALDÉS CRUZ
INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA
DR. LUIS ISRAEL LEDESMA AMAYA
INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD, UAEH

CIUDAD DE MÉXICO, JULIO 2023



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.

Dedicado a las personas más importantes en mi vida:

A mi madre y a mi padre, Laura y Cándido, por su infinita confianza y su inagotable apoyo a lo largo de mi vida, son ellos mi principal motivación para tratar de ser una mejor persona cada día y es por ellos que hasta el más mínimo esfuerzo cobra sentido.

A mis hermanas y a mi hermano, por ser también mis mejores amigos y por brindarme su apoyo de manera incondicional, demostrándome lo increíble que es la vida con su compañía.

A mis sobrinas y sobrinos, por colmarme de felicidad con su alegría inagotable y con sus hermosas sonrisas. Gracias por todos los abrazos y el cariño que me demuestran en todo momento.

Agradecimientos

A todos los pacientes que colaboraron en esta investigación. Gracias por la confianza, el tiempo y el esfuerzo dedicado durante el estudio.

Al Dr. Víctor Magdaleno Madrigal, por su valiosa tutoría y consejos durante el curso de mis estudios. Gracias por el tiempo dedicado en nuestras excelentes conversaciones extracurriculares y por guiarme y motivarme a continuar con mi preparación profesional.

Al Dr. Rodolfo Solís Vivanco, por brindarme su confianza y por compartir sus conocimientos y asesoría a lo largo de este proyecto. Gracias por potenciar mi pasión por la investigación en las neurociencias y por brindarme las herramientas necesarias para perseguir mis metas personales y profesionales. Gracias totales.

A los revisores y miembros del jurado. Gracias por sus comentarios y retroalimentación durante la revisión del presente proyecto. Agradezco sus enseñanzas y su interés en este proyecto.

A la Coordinación de Posgrado de la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza y al claustro de profesores de la Residencia en Neuropsicología Clínica, por ser partícipes en mi formación profesional y por sus valiosas enseñanzas en este periodo que compartimos juntos.

Al Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velazco Suárez, por brindarme un excelente espacio de trabajo y por convertirse en mi segunda alma mater.

A mis compañeros del Laboratorio de Neurofisiología Cognitiva y Clínica, por apoyarme durante toda la realización de este proyecto. Gracias por su valiosa compañía, por su gran amistad, y por todas las risas con las que me acompañaron en este proceso.

Al Consejo Nacional de Humanidades, Ciencias y Tecnologías (CONAHCyT) por el apoyo otorgado durante la realización de mis estudios.

Finalmente, agradezco a mi alma mater, la Universidad Nacional Autónoma de México, por permitir mi desarrollo profesional, personal y espiritual en pro de la ciencia y del beneficio de la sociedad.

¡Por mi raza hablará el espíritu!

Resumen

El deterioro cognitivo es un síntoma con una alta prevalencia en la enfermedad de Parkinson (EP) y se ha identificado como factor de riesgo para el desarrollo de demencia. Su relevancia clínica ha motivado la búsqueda de biomarcadores neurofisiológicos que permitan identificar a personas con riesgo de desarrollar demencia, sin embargo, existen pocas investigaciones enfocadas al estudio longitudinal de las características neurofisiológicas en la EP. En la presente investigación se implementó un diseño longitudinal con el objetivo de analizar la relación entre las características neuropsicológicas y neurofisiológicas en etapas iniciales y avanzadas de la EP. Se evaluaron 13 personas diagnosticadas con EP mediante una batería neuropsicológica y un paradigma oddball para extraer los potenciales relacionados a eventos (PREs) asociados con la atención auditiva involuntaria (MMN, P3a y RON). Los resultados principales señalan que las personas que presentaron una mayor amplitud en la MMN en la evaluación inicial fueron diagnosticadas con demencia y presentaron una peor calidad de vida en etapas avanzadas del padecimiento. Además, se observó que la amplitud de la P3a tiende a disminuir conforme la enfermedad progresa, con un promedio de .084 mV por cada año transcurrido. Estos hallazgos resaltan la importancia de emplear de manera conjunta la evaluación neuropsicológica y neurofisiológica en el estudio del funcionamiento cognitivo en la EP y de utilizar diseños longitudinales en la investigación de enfermedades neurodegenerativas. En conclusión, nuestros resultados señalan que la amplitud de la MMN en estadios iniciales de la EP permite identificar a personas con mayor riesgo de desarrollar un deterioro cognitivo y sugieren su empleo como un biomarcador asociado con el funcionamiento cognitivo en la EP, mientras que la amplitud de la P3a puede ser considerada como un biomarcador asociado con la progresión de la enfermedad.

Contenido

Contenido.....	1
Lista de tablas y figuras	3
Lista de abreviaturas	4
Antecedentes	5
Enfermedad de Parkinson	5
Epidemiología y factores de riesgo	6
Características fisiopatológicas	7
Sintomatología clínica	10
Síntomas motores	10
Síntomas no motores	11
Deterioro cognitivo en la enfermedad de Parkinson	14
Deterioro cognitivo leve.....	16
Demencia en la enfermedad de Parkinson	19
Evaluación del deterioro cognitivo.....	22
Evaluación y diagnóstico neuropsicológico.....	23
Potenciales relacionados a eventos	27
<i>Paradigma oddball y el potencial de distracción</i>	29
Planteamiento del problema	32
Método.....	34
Hipótesis de trabajo	34
Objetivos	34
Diseño.....	35
Población.....	35
Variables.....	36
Procedimiento.....	36
Contacto con la muestra y obtención del consentimiento informado	37
Métodos e instrumentos de recolección de datos	39
<i>Evaluación neuropsicológica</i>	39
<i>Escalas clínicas</i>	40
<i>Potenciales relacionados a eventos</i>	40
Seguridad y reporte de eventos adversos.....	42

Análisis estadístico	42
Análisis descriptivo	42
Análisis inferencial.....	43
Paquetería utilizada.....	43
Resultados	44
Evaluación inicial	44
Valoración del funcionamiento cognitivo	45
Potenciales relacionados a eventos	45
Análisis de correlación inicial	46
Evaluación de seguimiento	47
Diagnóstico neuropsicológico	48
Paradigma experimental	52
Potencial de distracción	53
Análisis de correlación de seguimiento.....	54
Evaluación longitudinal	55
Evaluación neuropsicológica a largo plazo.....	55
Evaluación neurofisiológica longitudinal.....	56
Análisis longitudinal de correlación	57
Discusión	60
El potencial de distracción y la neurofisiología cognitiva	63
La progresión sintomatológica en la enfermedad de Parkinson.....	65
Consideraciones sobre la valuación neuropsicológica.....	67
Conclusiones	72
Referencias bibliográficas	73
Anexos.....	98

Lista de tablas y figuras

Tabla 1	Criterios diagnósticos para deterioro cognitivo leve en la enfermedad de Parkinson	25
Tabla 2	Criterios diagnósticos para demencia en la enfermedad de Parkinson	26
Tabla 3	Variables independientes u orgánicas	37
Tabla 4	Variables dependientes	38
Tabla 5	Batería neuropsicológica implementada en el presente estudio	39
Tabla 6	Características clínicas y demográficas en la evaluación inicial	44
Tabla 7	Características del funcionamiento cognitivo en la evaluación inicial	45
Tabla 8	Características demográficas y clínicas en la evaluación de seguimiento	48
Tabla 9	Resultados por dominios en la evaluación neuropsicológica de seguimiento	49
Tabla 10	Resultados de las pruebas neuropsicológicas en la evaluación de seguimiento	50
Tabla 11	Diferencias en el desempeño cognitivo entre grupos con deterioro cognitivo	51
Tabla 12	Descripción de las características del PD en la evaluación de seguimiento	54
Tabla 13	Comparación del desempeño cognitivo en las evaluaciones inicial y de seguimiento	56
Tabla 14	Comparación longitudinal de las variables conductuales y neurofisiológicas	58
Tabla 15	Comparación longitudinal de las características neurofisiológicas y neuropsicológicas ...	59
Figura 1	Progresión patológica de la EP	6
Figura 2	Progresión neuropatológica en la EP	9
Figura 3	Síntomas no motores en la enfermedad de Parkinson	12
Figura 4	Neurotransmisores asociados al deterioro cognitivo en la enfermedad de Parkinson	15
Figura 5	Diagrama de flujo para el diagnóstico de deterioro cognitivo leve	18
Figura 6	Alteraciones corticales en etapas avanzadas de la enfermedad de Parkinson	20
Figura 7	Desempeño conductual durante la tarea experimental inicial	46
Figura 8	Correlaciones entre variables clínicas y conductuales de la evaluación inicial	47
Figura 9	Perfil neuropsicológico en etapas avanzadas de la enfermedad de Parkinson	49
Figura 10	Diferencias entre grupos por dominio cognitivo	52
Figura 11	Desempeño conductual durante el paradigma oddball de seguimiento	53
Figura 12	Correlaciones observadas en la evaluación de seguimiento	55
Figura 13	Comparación entre la evaluación inicial y de seguimiento en el paradigma oddball	57
Figura 14	Correlación longitudinal	59

Lista de abreviaturas

AI	Atención involuntaria
AVD	Actividades de la vida diaria
DBS	Estimulación cerebral profunda (<i>Deep Brain Stimulation</i>)
DCL-EP	Deterioro cognitivo leve en la enfermedad de Parkinson
DE	Desviación estándar
D-EP	Demencia en la enfermedad de Parkinson
ED	Estímulo distractor
EEG	Electroencefalografía
EP	Enfermedad de Parkinson
H&Y	Escala de Hoehn y Yahr
INNNMVS	Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez
M	Media
MDS	Sociedad de Trastornos del Movimiento (<i>Movement Disorder Society</i>)
MMN	Disparidad del desajuste (<i>Mismatch negativity</i>)
P3a	Componente positivo asociado con la atención involuntaria
PD	Potencial de distracción
PDQ-39	Escala de calidad de vida para personas con enfermedad de Parkinson
PREs	Potenciales relacionados a eventos
RBD	Trastorno del sueño de movimientos oculares rápidos
RON	Negatividad de reorientación (<i>Reorientation negativity</i>)
SNM	Síntomas no motores
SNpc	<i>Sustancia nigra pars compacta</i>

Antecedentes

Enfermedad de Parkinson

La EP es la segunda enfermedad neurodegenerativa con mayor prevalencia y una de las principales fuentes de discapacidad a nivel mundial, superada únicamente por la enfermedad de Alzheimer (Dorsey et al., 2018). La EP se define como un trastorno del movimiento ocasionado por la pérdida de neuronas dopaminérgicas ubicadas a nivel del mesencéfalo en la *sustancia nigra pars compacta* (SNpc) (Jankovic, 2008), sin embargo, se conoce que los mecanismos fisiopatológicos que subyacen a la EP no se limitan a lesiones en el mesencéfalo, sino que involucran a una serie de sistemas neuronales susceptibles a un proceso neurodegenerativo ubicados en distintas regiones de los sistemas nerviosos central, periférico y entérico (Braak y Del Tredici, 2017).

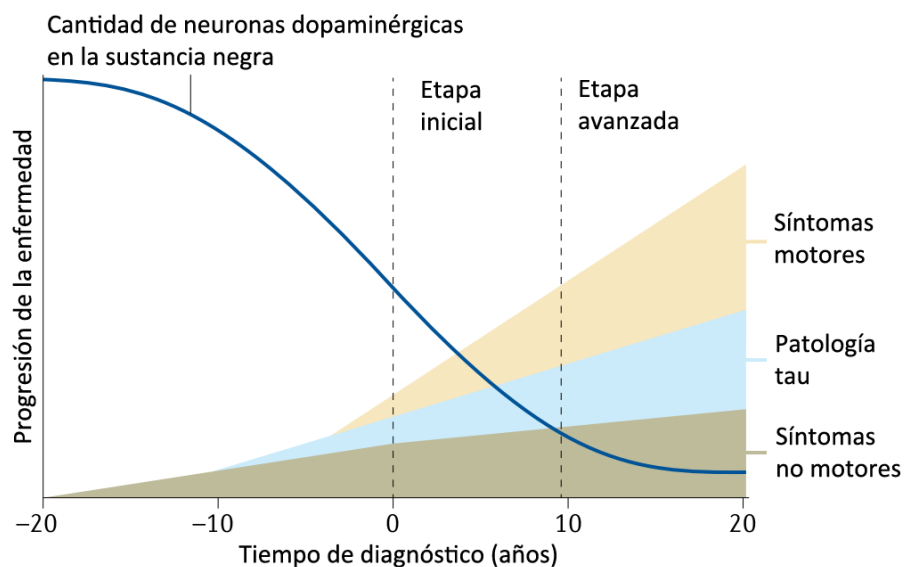
El diagnóstico clínico de la EP requiere la presencia de síntomas motores como temblor, rigidez, bradicinesia e inestabilidad postural (Jankovic, 2008), no obstante, se han identificado una gran cantidad de síntomas no motores (SNM) que se manifiestan de manera progresiva y heterogénea durante el curso del padecimiento (Sauerbier et al., 2015). La heterogeneidad de estos síntomas no puede ser atribuida únicamente a las deficiencias en el sistema dopaminérgico (Braak et al., 2003; Braak, Rüb y Del Tredici, 2006), sino que se relaciona con la alteración de múltiples sistemas de neurotransmisores y redes neuronales (Cao et al., 2020; Tansey et al., 2022).

El curso crónico-neurodegenerativo de la EP ha permitido identificar una serie sucesiva de estadios clínicos asociados con la severidad del daño neuronal y con la progresión de la sintomatología clínica (Braak, Rüb y Del Tredici, 2006). Cuando los primeros síntomas motores aparecen y se establece el diagnóstico clínico (Figura 1), cerca del 65% de las neuronas dopaminérgicas en la SNpc se han perdido (Jankovic, 2008; Kouli et al., 2018) y el proceso neurodegenerativo se ha extendido hacia otras regiones del sistema nervioso central (Balestrino y Schapira, 2020; Braak y Del Tredici, 2017), por lo que se considera que la etapa prodrómica de este

padecimiento inicia hasta 20 años previos a la aparición de los síntomas motores cardinales y se caracteriza principalmente por la presencia de SNM (Berg et al., 2015; Postuma y Berg, 2016; Tansey et al., 2022).

Figura 1

Progresión patológica de la EP



Nota. La línea azul permite observar que más del 50% de neuronas dopaminérgicas se han perdido al momento de realizar el diagnóstico clínico. Imagen adaptada de Tansey et al. (2022).

Epidemiología y factores de riesgo

El diagnóstico clínico de la EP se establece a una edad aproximada de 65 años (Lee y Gilbert, 2016; Raket et al., 2022), por lo que la incidencia es más baja en personas menores de 50 años – considerada como EP juvenil– y los picos más altos se presentan entre los 85 y 89 años (Armstrong y Okun, 2020). En las últimas décadas se ha observado un aumento global en el número de personas que padecen EP, pasando de 2.5 millones en 1990 (Dorsey et al., 2018), hasta 10 millones para el año 2020 (Vaidya et al., 2021). En cuanto a su incidencia anual, ésta se ha estimado en 0.3% para la población general, aumentando a 1% para personas mayores a 60 años y 3% para personas mayores a 80 años (Lee y Gilbert, 2016). Se prevé que con el envejecimiento de

la población global proyectado para 2030, esta incidencia aumente hasta un 30% en personas mayores a 40 años (Kouli et al., 2018). En el caso de México, la EP es la cuarta causa de consulta con mayor frecuencia en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez (INNNMVS) (Secretaría de Salud, 2010) y se estima una incidencia anual de 99 por cada 100,000 personas mayores a 45 años, la cual aumenta hasta 314 por cada 100,000 personas mayores a 65 años (Rodríguez-Violante et al., 2019).

A pesar de que la etiología en la mayoría de los casos es idiopática (Jankovic, 2008), se han identificado como factores de riesgo una edad mayor a 60 años, antecedentes heredo familiares y una serie de alteraciones mitocondriales originadas por la exposición a factores ambientales tóxicos como pesticidas o metales pesados (Balestrino y Schapira, 2020; Breckenridge et al., 2016; Ventura-Chávez et al., 2019; Zaman et al., 2021). Al contrario, la actividad física (Hirsch et al., 2016) y el consumo de tabaco (Breckenridge et al., 2016), café (Biswas y Bagchi, 2022) o té (Li et al., 2012), son considerados como factores neuroprotectores de la EP (Dorsey et al., 2018).

Los reportes epidemiológicos demuestran que la incidencia de la EP continúa aumentando más rápido que otros padecimientos neurológicos (Armstrong y Okun, 2020), por lo que es necesario considerar su relevancia clínica en los programas de salud pública (World Health Organization, 2022) y fomentar la identificación oportuna de los síntomas presentes en la EP para generar ventanas terapéuticas que permitan establecer tratamientos neuroprotectores más efectivos (Balestrino y Schapira, 2020; Lee y Gilbert, 2016).

Características fisiopatológicas

La descripción detallada de los mecanismos celulares y neurodegenerativos que subyacen a la EP va más allá de los alcances de la presente investigación, sin embargo, debido a que existe una estrecha relación entre la progresión fisiopatológica y el aumento de los síntomas clínicos,

motores y no motores (Braak, Rüb y Del Tredici, 2006), es necesario considerar las implicaciones neuropatológicas presentes en cada etapa del padecimiento.

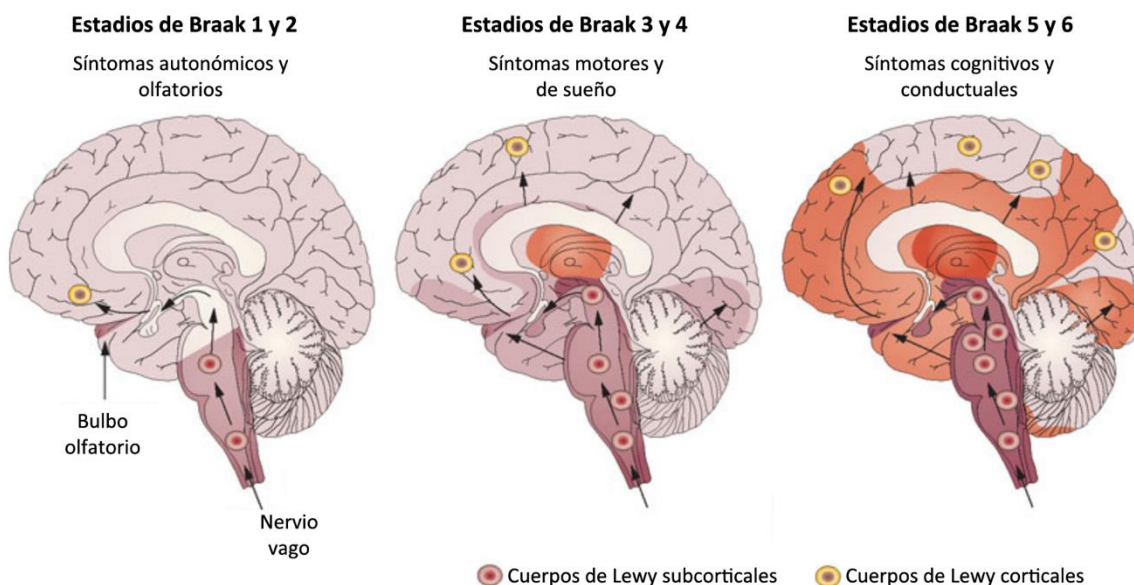
Una de las principales características fisiopatológicas de la EP consiste en la despigmentación de la SNpc ocasionada por la pérdida de neuronas dopaminérgicas en regiones mediales del mesencéfalo (Bae et al., 2021). La despigmentación de la SNpc se acompaña por la presencia de agregados intraneuronales de proteínas de alfa-sinucleína mal plegadas conocidas como cuerpos de Lewy, los cuales alteran la función sináptica y desencadenan una serie de procesos de degeneración neuronal multisistémica (Gomperts, 2016). Además, se han descrito mecanismos celulares que influyen en la degeneración neuronal como el estrés oxidativo o el deterioro mitocondrial (Marín et al., 2018) y que ocasionan una desregulación en los sistemas dopaminérgicos, serotoninérgicos, noradrenérgicos y colinérgicos (Gorges et al., 2020), interfiriendo con la comunicación cortico-subcortical y alterando el funcionamiento dinámico neuronal (Gratwicke et al., 2015; Kouli et al., 2018; Luria, 2011).

A pesar de la complejidad neurodegenerativa de la EP, se han propuesto distintos modelos neuropatológicos que permiten explicar la progresión fisiopatológica en la EP (Braak & Del Tredici, 2017; Zaman et al., 2021). El modelo propuesto por Braak et al. (2006) permite distinguir seis estadios que se presentan de manera progresiva (Figura 2). Con este modelo, los autores señalan que en los estadios I y II –pertenecientes a la etapa prodrómica– la degeneración neuronal se presenta principalmente en la médula oblongada y el bulbo olfatorio, lo cual ocasiona la presencia de SNM como anosmia, problemas gastrointestinales o trastornos del sueño, entre otros. Posteriormente, en los estadios III y IV la degeneración neuronal progresa hacia el mesencéfalo y la depleción dopaminérgica ocasiona la despigmentación de la SNpc, lo cual se relaciona con la presencia de los síntomas motores clásicos presentes durante el diagnóstico (Braak et al., 2006). Finalmente, en los estadios V y VI la patología se extiende hacia la neocorteza y afecta

principalmente regiones de asociación sensorial de alto orden, las cuales se relacionan con la presencia de alucinaciones y alteraciones cognitivas severas, presentes en etapas avanzadas del padecimiento (Braak et al., 2003, 2017; Gryc et al., 2020; Seibyl, 2022).

Figura 2

Progresión neuropatológica en la EP



Nota. Modelo de la progresión patológica observado en la EP, el cual sugiere que las agregaciones de alfa-sinucleína ingresan por el nervio vago y por el bulbo olfatorio y son transportadas hacia la corteza cerebral conforme el padecimiento evoluciona. Imagen adaptada de Seibyl (2022).

El hecho de que la EP se considere principalmente como un trastorno del movimiento ha encaminado gran parte de la investigación científica a estudiar los mecanismos fisiopatológicos que subyacen a los movimientos involuntarios, y de esta manera, los tratamientos farmacológicos se han enfocado principalmente en la disminución de los síntomas motores (Armstrong y Okun, 2020). Al contrario, los mecanismos fisiopatológicos que subyacen a los SNM no se conocen por completo y debido a que estos síntomas no responden al tratamiento por remplazo de dopamina (Gorges et al., 2020), es indispensable aumentar la investigación y la búsqueda de intervenciones no farmacológicas dirigidas a su tratamiento (Kurlawala et al., 2021).

Sintomatología clínica

La gravedad de las complicaciones fisiopatológicas en la EP afecta numerosos mecanismos neuronales que provocan un cuadro clínico heterogéneo y complejo, comúnmente dividido en síntomas motores y síntomas no motores.

Síntomas motores

Las características clínicas típicamente asociadas a la EP constituyen un conjunto de manifestaciones motoras agrupadas bajo el acrónimo TRAP, que por sus siglas en inglés hacen referencia a los síntomas de temblor en reposo, rigidez, acinesia/bradicinesia e inestabilidad postural (Jankovic, 2008); mientras que los primeros tres síntomas se utilizan para realizar el diagnóstico clínico, la inestabilidad postural se presenta en algunos pacientes conforme la enfermedad progresa (Kouli et al., 2018).

La base fisiopatológica de los movimientos involuntarios se ha relacionado con una alteración en las vías de comunicación entre los ganglios basales y diversas regiones corticales que se encuentran moduladas por la interacción entre neurotransmisores glutamatérgicos, gabaérgicos y dopaminérgicos (Calabresi et al., 2014; Kehagia et al., 2012). De manera sintética, las vías de comunicación de los ganglios basales se dividen de acuerdo a dos funciones principales: en la *vía directa*, la activación cortical produce una liberación de glutamato que activa una cadena de eventos cuyo resultado es la iniciación y activación de movimientos locomotores; al contrario, en la *vía indirecta* se observa una activación de neuronas en el núcleo subtalámico que aumenta la liberación de neuronas gabaérgicas hacia el tálamo y ocasiona una reducción en la actividad locomotora y en el movimiento (para una descripción detallada véase Calabresi et al., 2014). Las vías directa e indirecta suelen describirse y explicar su funcionamiento como sistemas paralelos, funcionalmente opuestos y segregados anatómicamente, sin embargo, ambas vías se encuentran

entrelazadas y trabajan de manera coordinada para formar circuitos de inicio, mantenimiento y finalización de secuencias de acciones motoras (Cui et al., 2013).

Aun cuando en la descripción inicial de la EP presentada en 1817 por James Parkinson en su monografía titulada “*An Essay on the Shaking Palsy*” no se menciona la presencia de deterioro en el intelecto ni en los sentidos sensoriales, es hasta 1891 que Jean-Martin Charcot comenzó a referir la importancia de los SNM en la EP (Obeso et al., 2017). De esta manera, el interés en los SNM ha permitido conocer con mayor detalle la etapa prodrómica del padecimiento, y en la actualidad, gran parte de la investigación médica se encamina a descubrir biomarcadores que permitan predecir el pronóstico de conversión a la EP (Postuma y Berg, 2016) y que posibiliten el inicio de terapias neuroprotectoras de manera oportuna, por lo que el estudio de los SNM adquiere una gran relevancia clínica y terapéutica (Pagonabarraga y Kulisevsky, 2012; Przedborski, 2017).

Mientras que los síntomas motores se han investigado y caracterizado de manera extensa, el desarrollo y la evolución de los SNM aún no se conocen por completo (Antonini et al., 2012). La importancia en la detección de los SNM recae en que estos síntomas suelen ser más graves e incapacitantes que los síntomas motores, ya que afectan en mayor medida las actividades de la vida diaria (AVD) y la calidad de vida de las personas con EP y de sus cuidadores (Aarsland et al., 2017; Jenny et al., 2020; Kouli et al., 2018). Aunado a esto, los SNM no suelen ser mencionados por los pacientes a menos que se indague de manera directa sobre ellos, probablemente porque suelen ser síntomas vergonzosos y porque las personas –y en el peor de los casos, el personal clínico– desconocen que tales síntomas se relacionan con la EP (Chaudhuri et al., 2010).

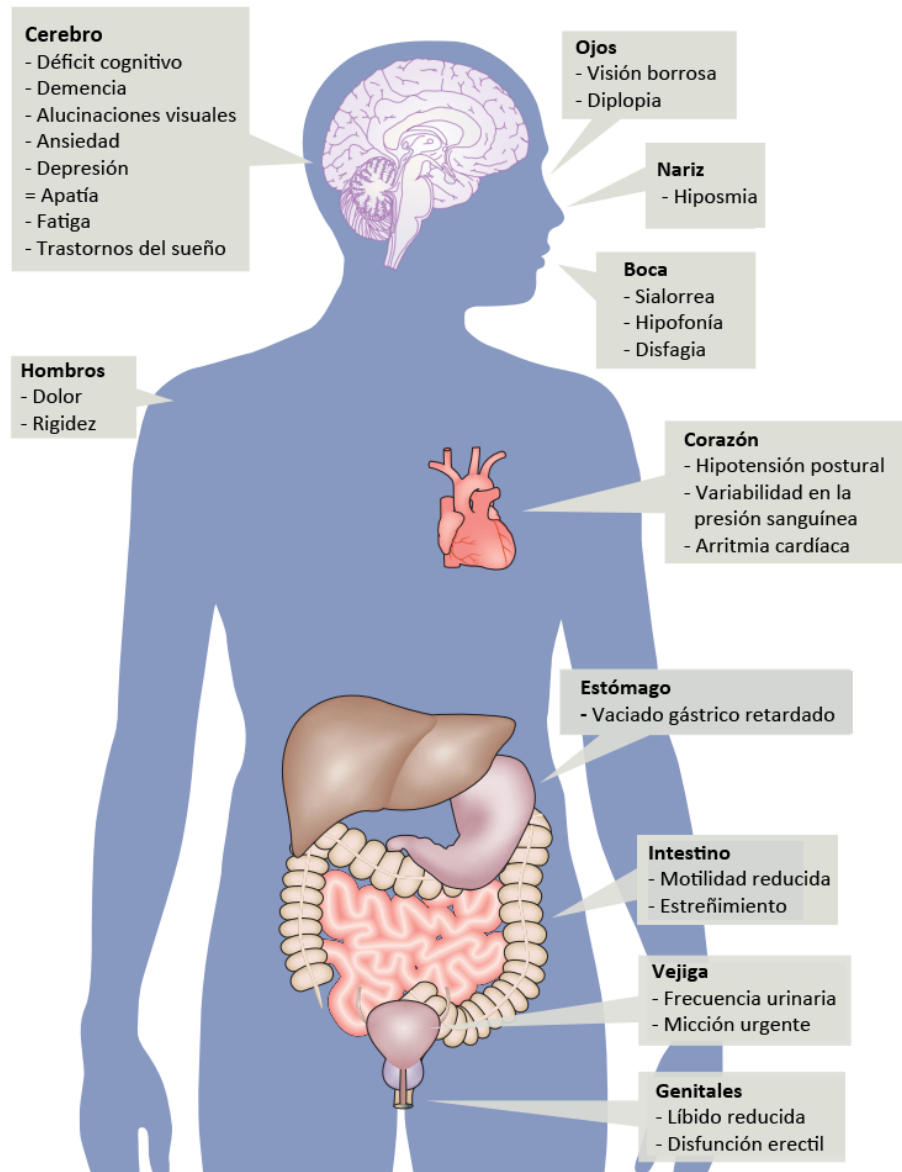
Síntomas no motores

Se ha reportado una incidencia de hasta 95% con al menos un SNM en las etapas iniciales del padecimiento (Erro et al., 2015). De tal manera, se ha identificado la presencia de SNM hasta dos

décadas antes de que se realice el diagnóstico clínico (Tansey et al., 2022) y se consideran una de las principales características clínicas en la etapa prodrómica de la EP (Figura 3) (Heinzel et al., 2019; Kaiserova et al., 2021).

Figura 3

Síntomas no motores en la enfermedad de Parkinson



Nota. Los síntomas no motores en la EP se presentan en distintas regiones del sistema nervioso central y autónomo. La progresión multisistémica varía en su nivel de severidad y su presentación suele ser heterogénea. Imagen adaptada de Schapita et al. (2017).

Desde el punto de vista clínico, los SNM se han clasificado mediante el empleo de distintas metodologías diagnósticas (Erro et al., 2015, 2016; Khoo et al., 2013), y a pesar de la heterogeneidad en su presentación, es posible identificar al menos siete fenotipos distintos que se pueden presentar de manera aislada o conjunta (Sauerbier et al., 2015):

1. Cognitivo: presencia de deterioro cognitivo desde etapas iniciales y a lo largo del padecimiento
2. Apatía: que va desde síntomas leves, hasta una apatía severa acompañada de anhedonia
3. Depresión/ansiedad: los síntomas se presentan de manera aislada o mixta
4. Trastornos del sueño: se caracteriza por la presencia de somnolencia diurna excesiva y por el trastorno de movimientos oculares rápidos (RBD, *rapid eye movement sleep behavior disorder*)
5. Dolor: suele ocasionar el desarrollo de un dolor desproporcionado durante la progresión de la enfermedad
6. Fatiga: se ha clasificado de manera aislada, ya que se ha demostrado su presencia con independencia del subtipo de apatía y de los trastornos del sueño
7. Autonómico: se engloba una amplia variedad de disfunciones autonómicas que se agrupan en síntomas gastrointestinales, genitourinarios y por disfunción adrenérgica

La alta prevalencia de SNM y su progresión desde la etapa prodrómica hasta las etapas más avanzadas del padecimiento permiten considerar con urgencia su importancia clínica y resaltan la necesidad de emplear criterios diagnósticos que permitan mejorar su detección prodrómica (Erro et al., 2015). A pesar de la heterogeneidad en la presentación de los SNM, los síntomas que se reportan con mayor frecuencia son los síntomas autonómicos, neuropsiquiátricos y cognitivos (Khoo et al., 2013), siendo éstos últimos los que se asocian con una peor calidad de

vida y con una evolución más severa que puede progresar hasta el desarrollo de demencia (Aarsland et al., 2021; Rosqvist et al., 2022).

Sin embargo, la mayoría de los tratamientos farmacológicos tienen poca eficacia en el manejo del deterioro cognitivo (Sun y Armstrong, 2021), por lo que la búsqueda de intervenciones terapéuticas no farmacológicas dirigidas a aminorar y prevenir la progresión del deterioro cognitivo en la EP es un área de vital importancia para reducir los costes —económicos, personales y sociales— relacionados con la salud (Vossius et al., 2011). Por lo tanto, la evaluación del perfil neuropsicológico en personas con EP es esencial para la detección y manejo del deterioro cognitivo, ya que permite identificar las fortalezas y debilidades de las personas con EP e implementarlas durante el proceso de rehabilitación neuropsicológica (Cerasa y Quattrone, 2015; Litvan et al., 2012; Muslimović et al., 2005; Wilson et al., 2009).

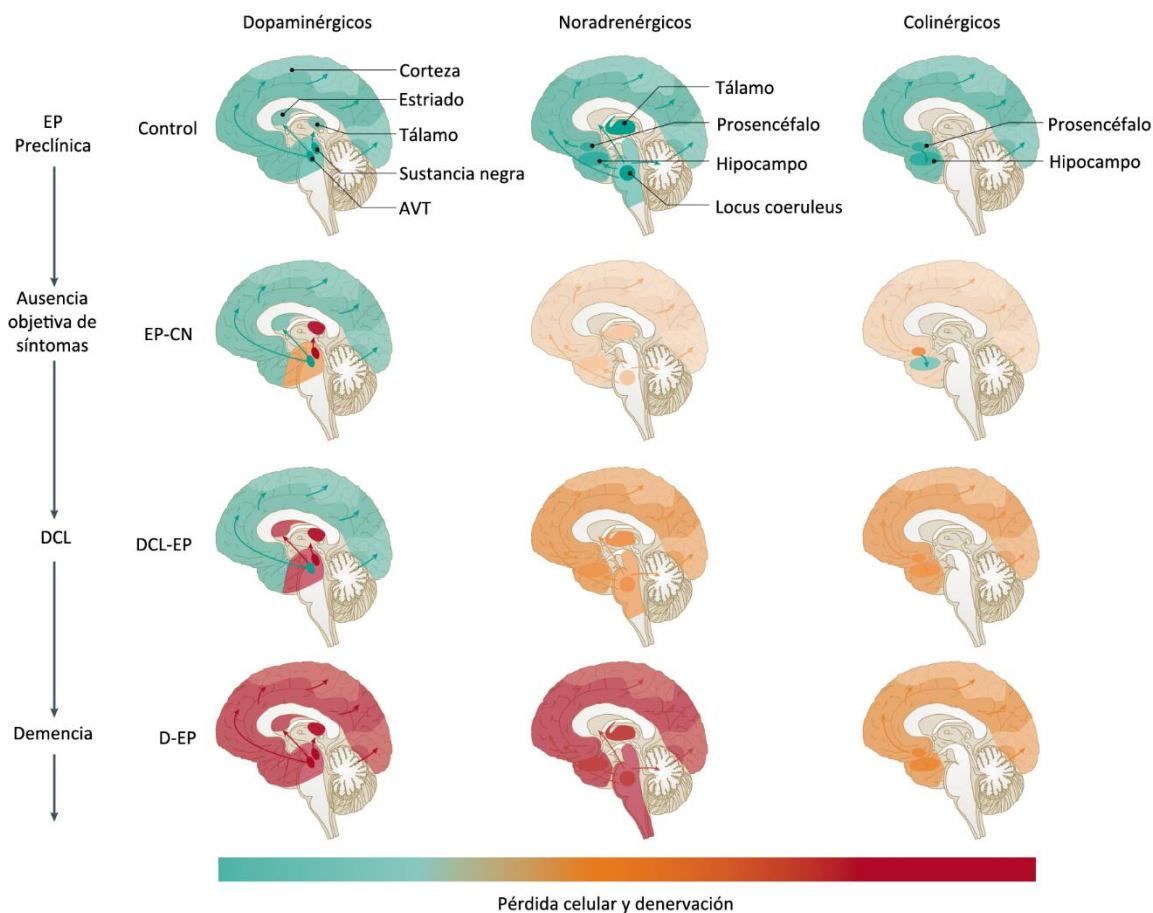
Deterioro cognitivo en la enfermedad de Parkinson

El deterioro cognitivo es una manifestación presente durante el curso natural de la EP y es posible observar un aumento en su prevalencia hasta seis veces mayor en personas con EP, comparadas con la población sana (Aarsland et al., 2021). El deterioro cognitivo puede aparecer años o décadas antes de que se establezca el diagnóstico clínico de EP, y debido a que se presentan alteraciones en prácticamente todos los dominios cognitivos, el rango de afectación y progresión difiere en cada una de las personas y adquiere la forma de un gran *continuum* (Andersson et al., 2021; Muslimović et al., 2005) que abarca desde el funcionamiento cognitivo normal, pasando por el deterioro cognitivo subjetivo, deterioro cognitivo leve (DCL-EP) y demencia (D-EP) (Aarsland et al., 2021). Además, se ha identificado que la presencia del deterioro cognitivo en la EP —al igual que

otros SNM— se relacionan de manera inversa con la disminución progresiva de distintos sistemas de neurotransmisores (Aarsland et al., 2021) (Figura 4).

Figura 4

Neurotransmisores asociados al deterioro cognitivo en la enfermedad de Parkinson



Nota. La ilustración refleja la pérdida progresiva de los neurotransmisores dopaminérgicos, noradrenérgicos y colinérgicos asociados con el deterioro cognitivo. La barra de color indica el nivel de pérdida y denervación celular. AVT, área ventral tegmental; EP-CN, EP con cognición normal; DCL-EP, deterioro cognitivo leve en la EP; D-EP, demencia en la EP. Imagen adaptada de Aarsland et al. (2021).

El abordaje del deterioro cognitivo en la EP desde diferentes modelos teóricos ha ocasionado el empleo de distintos puntos de corte para determinar la presencia de DCL-EP (Hoops et al., 2009, Kletzel et al., 2017; Nazem et al., 2009) que ponen en evidencia la baja sensibilidad

para detectar el deterioro cognitivo en la EP (Muslimović et al., 2005). Ante estos hechos, la Sociedad de Trastornos del Movimiento (MDS, *Movement Disorder Society*) ha publicado una serie de recomendaciones para la evaluación y detección del deterioro cognitivo leve DCL-EP (Biundo et al., 2014; Litvan et al., 2011, 2012), así como para el diagnóstico de la demencia en la EP (Dubois et al., 2007; Emre et al., 2007; Goetz et al., 2009).

Deterioro cognitivo leve

El DCL-EP es un complejo síndrome neurocognitivo que se define utilizando criterios clínicos, cognitivos y funcionales (Litvan et al., 2012). Los criterios diagnósticos propuestos por Petersen (2004) para identificar el deterioro cognitivo leve en la población general fueron modificados y reformulados para ser utilizados en personas con EP (Heinzel et al., 2019; Litvan et al., 2011), lo cual permitió mejorar la selección de herramientas clínicas empleadas durante el diagnóstico neuropsicológico y conocer las características particulares del perfil neuropsicológico que se presenta en esta población (Aarsland et al., 2021; Gratwicke et al., 2015), sin embargo, las estimaciones de prevalencia e incidencia del DCL-EP distan de ser consistentes.

Por ejemplo, mientras que algunas investigaciones reportan una incidencia de DCL-EP de 20 a 30% (Aarsland et al., 2009; Hoops et al., 2009; Muslimović et al., 2005), otras ascienden hasta un 50% (Janvin et al., 2006). Tal variación puede explicarse por el empleo de definiciones más o menos estrictas empleadas para establecer el diagnóstico del DCL-EP y por las variaciones asociadas con el curso natural del padecimiento que ocasionan una incidencia más baja en etapas iniciales de la EP y un aumento en las etapas avanzadas (Gratwicke et al., 2015).

Las alteraciones cognitivas típicamente observadas en el DCL-EP se caracterizan por déficits en el funcionamiento ejecutivo, alteración en procesos atencionales, dificultad para generar estrategias de búsqueda mnésica, disminución en la fluencia verbal, alteración en las estrategias constructivas y organizacionales y dificultades en la programación motora (Andersson

et al., 2021; Muslimović et al., 2005; Wallace et al., 2022), la mayoría de ellas relacionadas con la deficiencia dopaminérgica en los circuitos fronto-estriatales (Kehagia et al., 2012). Además, cuando se realiza una exploración minuciosa y se utilizan instrumentos de evaluación específicos, es posible encontrar alteraciones visoespaciales hasta en un 20% de personas con EP (Pagonabarraga y Kulisevsky, 2012).

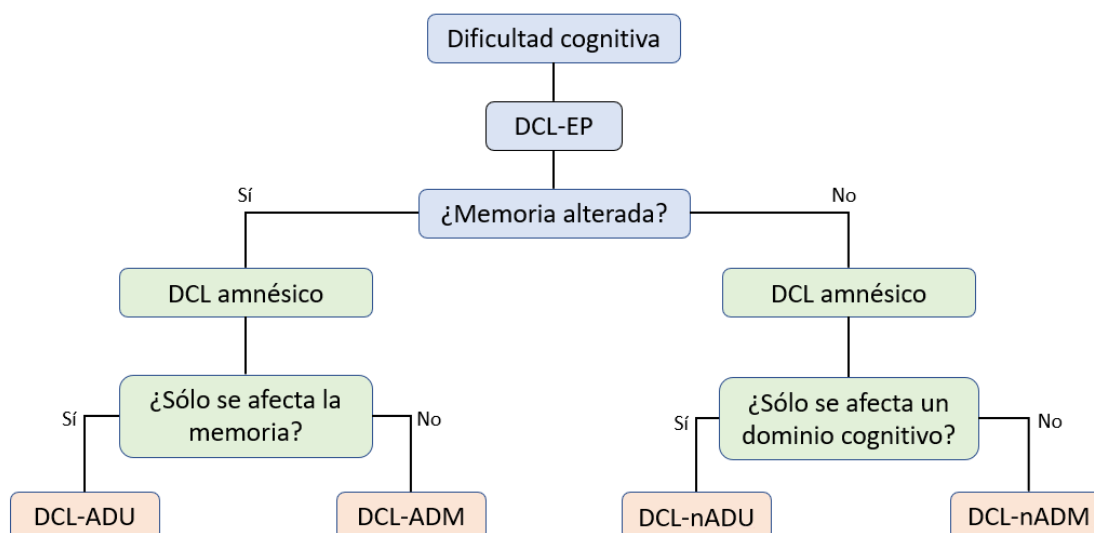
El deterioro cognitivo en la EP se ve reflejado en prácticamente todos los dominios cognitivos y su presentación suele ser heterogénea (Aarsland et al., 2021; Andersson et al., 2021), por lo que se han propuesto distintas taxonomías sobre el perfil neuropsicológico en la EP. Siguiendo la tendencia diagnóstica del deterioro cognitivo leve en población neurotípica (Petersen, 2004), el patrón de DCL-EP se ha dividido en cuatro subgrupos (Figura 5): DCL-EP amnésico de dominio único, DCL-EP amnésico de múltiple dominio, DCL-EP no amnésico de dominio único, y DCL-EP no amnésico de dominio múltiple (Janvin et al., 2006). No obstante, debido a la naturaleza neurodegenerativa de la EP, las limitaciones en el empleo de estos subgrupos pronto se ven superadas por la progresión de los síntomas y su empleo no permite una comprensión clara de la evolución del DCL-EP ni de los mecanismos fisiopatológicos que le subyacen (Aarsland et al., 2017; Owens-Walton et al., 2021).

Para contrarrestar estas limitaciones, se han implementado estudios longitudinales para observar de manera detallada el curso del DCL-EP (Janvin et al., 2005; Wallace et al., 2022). La hipótesis del *síndrome dual* propuesta por Kehagia et al. (2012) ha permitido identificar dos principales subtipos de deterioro cognitivo asociados a la EP, un síndrome fronto-estriatal y uno posterior-cortical: mientras que el síndrome frontoestriatal se encuentra estrechamente relacionado con una disfunción dopaminérgica y afecta principalmente el funcionamiento en regiones anteriores, el síndrome posterior-cortical se relaciona con una disfunción en los circuitos

colinérgicos que impactan en el funcionamiento de regiones corticales posteriores (Pagonabarraga y Kulisevsky, 2012).

Figura 5

Diagrama de flujo para el diagnóstico de deterioro cognitivo leve



Nota. Diagrama de flujo del proceso diagnóstico del Deterioro Cognitivo Leve propuesto por Petersen (2004) y utilizado en población con EP (Janvin et al., 2006). DCL, deterioro cognitivo leve; ADU, amnésico de dominio único, ADM, amnésico de dominio múltiple, nADU, no-amnésico de dominio único; nADM, no-amnésico de dominio múltiple.

En el síndrome frontoestriatal prevalecen las alteraciones asociadas con los circuitos anteriores como la organización, planeación, memoria de trabajo y funcionamiento ejecutivo; dada su naturaleza, estas alteraciones suelen ser susceptibles al medicamento dopaminérgico (Kehagia et al., 2012). Por su parte, en el síndrome posterior-cortical se presentan alteraciones visoespaciales y de memoria relacionadas con el funcionamiento cortical parietal y temporal (Gratwicke et al., 2015; Kehagia et al., 2012). La principal ventaja que se observa al emplear la hipótesis del síndrome dual es la capacidad de emplear el perfil neuropsicológico para mejorar el tratamiento y el pronóstico acerca de la gravedad del deterioro cognitivo (Andersson et al., 2021;

Devignes et al., 2021). Por ejemplo, mientras que el perfil fronto-estriatal se caracteriza por una progresión relativamente más lenta y que se mantiene estable por algunos años, el perfil cortical-posterior se caracteriza por una progresión más rápida y un mayor riesgo de desarrollar una D-EP (Gratwicke et al., 2015; Kehagia et al., 2012).

El conocimiento de las características particulares que se presentan en los distintos subtipos de deterioro cognitivo en la EP, así como de los procesos neurofisiológicos y de involución que les subyacen, son indispensables para la toma de decisiones clínicas con base en evidencia médica y neuropsicológica (Aarsland et al., 2017; Luria, 2011). Por tanto, la posibilidad de identificar y caracterizar las alteraciones neuropsicológicas que se presentan en las distintas etapas de la EP es necesaria para mejorar la precisión del pronóstico clínico y la implementación de intervenciones terapéuticas ajustadas a las características funcionales de las personas (Dubois et al., 2007; Mamikonyan et al., 2009).

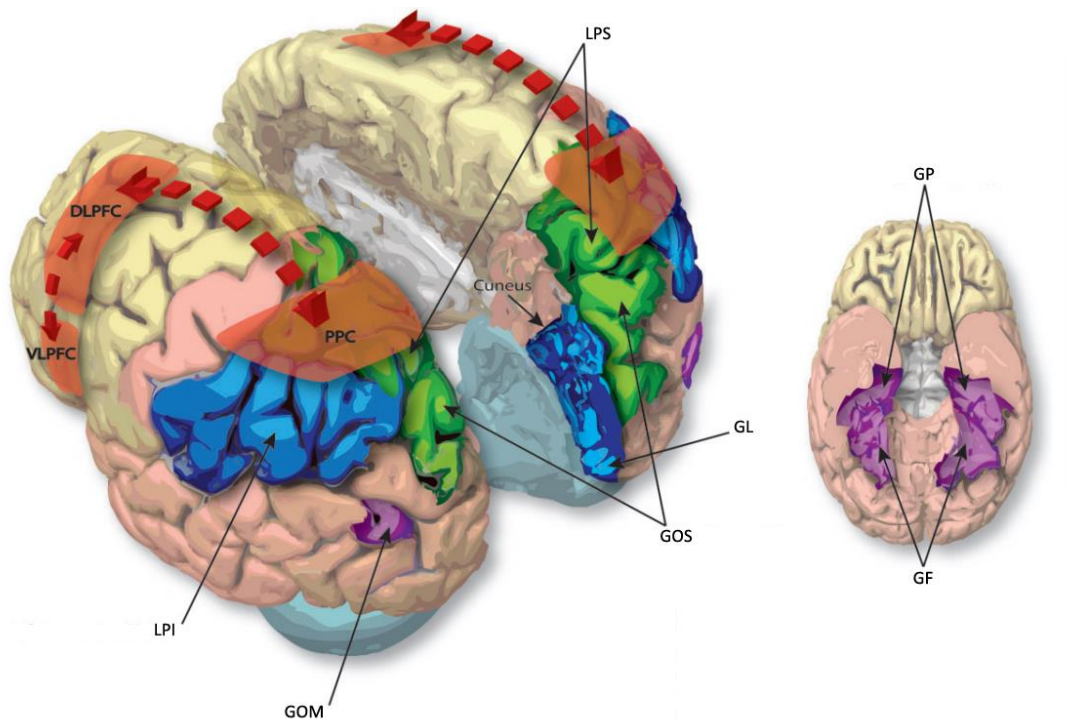
Demencia en la enfermedad de Parkinson

La alta prevalencia de DCL y la naturaleza neurodegenerativa de la EP ocasionan una alta incidencia la de demencia conforme la enfermedad progresa y se alcanzan etapas avanzadas del padecimiento (Aarsland et al., 2009; Janvin et al., 2005). Al igual que sucede con el DCL, la epidemiología de la D-EP es variable y poco consistente entre investigaciones. Por ejemplo, durante los primeros cinco años tras el diagnóstico el porcentaje de prevalencia oscila del 20 al 60% (Janvin et al., 2006), asciende hasta el 75% tras 10 años (Litvan et al., 2011) y puede superar el 80% en estadios avanzados (Aarsland et al., 2009; Mamikonyan et al., 2009). De cualquier forma, los índices son elevados, ya que, a diferencia de personas neurotípicas de la misma edad, la población con EP tiene casi seis veces más riesgo de desarrollar demencia (Janvin et al., 2006). El fenotipo clínico de la D-EP va más allá del síndrome disejecutivo observado en etapas iniciales del padecimiento, ya que al momento del diagnóstico la carga fisiopatológica se encuentra

ampliamente distribuida en regiones subcorticales y corticales (Figura 6) (Braak y Del Tredici, 2017; Gorges et al., 2020; Gratwicke et al., 2015) y se acompaña de síntomas mnésicos, atencionales y de visopercepción (Kehagia et al., 2012; Pagonabarraga y Kulisevsky, 2012).

Figura 6

Alteraciones corticales en etapas avanzadas de la enfermedad de Parkinson



Nota. Se ilustran las regiones corticales comúnmente atrofiadas en las personas con D-EP, las cuales se encuentran asociadas con déficits visoespaciales (en color verde), visoperceptuales (morado), alucinaciones visuales (azules) y atencionales (rojo). DLPFC, corteza prefrontal dorsolateral; GF, giro fusiforme; GL, giro lingual; GOM, giro occipital medial; GOS, giro occipital superior; GP, giro parahipocampal; LPS, lóbulo parietal superior; PPC, corteza parietal posterior; VLPFC, corteza prefrontal ventrolateral. Imagen adaptada de Gratwicke et al. (2015).

Las alteraciones en el funcionamiento cognitivo asociadas con la D-EP han sido claramente estudiadas mediante modelos cognitivos de redes neuronales (Zhu et al., 2021). Mientras que en etapas iniciales del padecimiento —así como en la etapa prodrómica— es posible observar síntomas relacionados con las redes neuronales fronto-estriatales (Cao et al., 2020), cuando la

enfermedad progresiva se añaden alteraciones en redes colinérgicas, noradrenérgicas, mesocorticales, frontoparietales y temporales-mediales (Azamat et al., 2021; Rucco et al., 2022; Tansey et al., 2022) a menudo acompañadas de síntomas conductuales (Trojano y Papagno, 2018) y neuropsiquiátricos (Horne et al., 2021) como los trastornos del estado de ánimo (Santos-García et al., 2021), trastornos del sueño (Maggi et al., 2021), alucinaciones visuales y apatía (Pagonabarraga y Kulisevsky, 2017), sin olvidar la presencia —y constante progresión— de los síntomas autonómicos y motores (Emre et al., 2007). De manera similar a lo observado con el DCL-EP, la D-EP se encuentra relacionada con una peor calidad de vida de las personas con EP y en sus cuidadores (Janvin et al., 2005; Rosqvist et al., 2022), así como con el aumento en los costes relacionados con la salud (Livingston et al., 2017, 2020).

A pesar de que la demencia se desarrolla de manera eventual en cerca del 90% de personas con EP (Emre et al., 2007), es evidente que no todas las personas con DCL-EP evolucionan hacia una demencia y que algunas personas permanecen cognitivamente intactas durante gran parte del transcurso de la enfermedad (Janvin et al., 2006; Pagonabarraga y Kulisevsky, 2012), por lo que diversas investigaciones han intentado identificar perfiles neurocognitivos asociados con un menor o mayor pronóstico de desarrollar D-EP (Andersson et al., 2021; Devignes et al., 2021; Heinzl et al., 2019; Janvin et al., 2006).

Además de la distinción entre una disfunción dopaminérgica y una colinérgica (Kehagia et al., 2012), la evaluación neuropsicológica adquiere un papel relevante al momento de establecer el pronóstico clínico, ya que la caracterización del perfil neuropsicológico ha permitido identificar que los déficits amnésicos, visoespaciales y lingüísticos se encuentran asociados con un mayor riesgo de desarrollar D-EP (Anang et al., 2014; Goetz et al., 2008; Janvin et al., 2005; Naismith & Lewis, 2011). La evaluación neuropsicológica adquiere un papel fundamental durante el proceso diagnóstico del deterioro cognitivo en personas con daño neurológico (Wilson et al., 2009) o

enfermedades neurodegenerativas como la EP (Alzahrani y Venneri, 2018; Díez-Cirarda et al., 2018), por lo que es necesario realizar una selección adecuada de los instrumentos de evaluación utilizados en cada población (Biundo et al., 2014) y ajustarlos a las características específicas de su perfil neuropsicológico (Litvan et al., 2011).

Evaluación del deterioro cognitivo

La complejidad clínica de la EP han motivado su abordaje desde diversas disciplinas dentro de las neurociencias, por lo que en la actualidad se cuenta con distintos instrumentos diagnósticos que permiten conocer los correlatos neuroanatómicos y funcionales asociados con el deterioro cognitivo de manera más específica (Braak y Del Tredici, 2017; Gorges et al., 2020), tales como la resonancia magnética funcional (Wolters et al., 2019), la tomografía por emisión de positrones (Trošt et al., 2019), el registro mediante magnetoencefalograma (Boon et al., 2019), el registro electroencefalográfico (EEG) (Cai et al., 2021; Babiloni et al., 2011; Solís-Vivanco et al., 2011, 2015; Utianski et al., 2016) y la evaluación neuropsicológica (Berg et al., 2018; Litvan et al., 2011), entre otros.

Mientras que la resonancia magnética, la tomografía por emisión de positrones y el magnetoencefalograma tienen un costo elevado y son poco accesibles durante las evaluaciones clínicas en pacientes ambulatorios (Yousem, 2014), el registro electroencefalográfico y la evaluación neuropsicológica son instrumentos diagnósticos de bajo costo y de fácil acceso para poblaciones clínicas u hospitalarias (Kasten et al., 2021; Luck, 2014), que además permiten identificar y caracterizar de manera precisa las alteraciones cognitivas asociadas al daño neurológico (Luck, 2014; McLane et al., 2015; Solís-Vivanco et al., 2015).

El empleo del EEG durante el estudio del deterioro cognitivo en personas con EP ha permitido identificar una serie de alteraciones en el funcionamiento cognitivo que pueden pasar desapercibidas en la evaluación neuropsicológica exhaustiva (Näätänen, 2003; Solís-Vivanco et al.,

2015; Tachibana et al., 1997), por lo que se ha propuesto el empleo en conjunto de la evaluación neuropsicológica y el EEG para mejorar la caracterización de los trastornos neurocognitivos asociados a la EP (Pekkonen et al., 2000; Solís-Vivanco et al., 2011; Tachibana et al., 1997).

Evaluación y diagnóstico neuropsicológico

La evaluación neuropsicológica se ha utilizado principalmente como una herramienta diagnóstica que permite valorar el funcionamiento cognitivo en personas con lesiones cerebrales y enfermedades neurodegenerativas (Lezak et al., 2012), además, la detección del deterioro cognitivo en etapas prodrómicas o iniciales de la EP ha permitido predecir la evolución de los trastornos cognitivos y por ende, mejorar la implementación de estrategias de rehabilitación cognitiva (Ascherio y Schwarzschild, 2016). Por tanto, el diseño de la batería de evaluación neuropsicológica se debe ajustar a las particularidades del perfil neuropsicológico de personas con EP (Biundo et al., 2014).

La diversidad de instrumentos neuropsicológicos empleados para valorar el funcionamiento cognitivo en la EP ha motivado el desarrollo y validación de baterías de evaluación específicas, como la adaptación del test Mini Mental para personas con EP (Mahieux et al., 1995; Mamikonyan et al., 2009), el desarrollo de la escala SCOPA-COG para evaluar de manera breve los problemas cognitivos específicos del padecimiento (Marinus et al., 2003), o la *Parkinson Disease Cognitive Rating Scale* (PDC-RS) que permite diferenciar entre síntomas clínicos asociados a un deterioro cortical y subcortical (Pagonabarraga et al., 2008), entre otras (Chou et al., 2010). No obstante, debido a que las alteraciones en el funcionamiento cognitivo observadas en la EP se presentan relativamente en todos los dominios cognitivos (Aarsland et al., 2021; Wallace et al., 2022), la MDS ha propuesto la realización de una valoración integral mediante el empleo de al menos dos instrumentos de evaluación por cada dominio cognitivo —funcionamiento ejecutivo, atención, visopercepción, memoria y lenguaje—, con la finalidad de realizar una evaluación

neuropsicológica adecuada a las características de las personas con EP (Litvan et al., 2011) y caracterizar con detalle su perfil neuropsicológico (Wallace et al., 2022).

Al considerar que el deterioro cognitivo se presenta generalmente en todas las etapas de la EP, es necesario contar con instrumentos neuropsicológicos que se ajusten a los distintos estadios del padecimiento y que permitan emplear criterios diagnósticos clínicos para diferenciar entre el DCL-EP –comúnmente observado en estadios iniciales– (Biundo et al., 2014; Litvan et al., 2011, 2012; Wallace et al., 2022) y la D-EP –presente en estadios avanzados– (Dubois et al., 2007; Emre et al., 2007; Goetz et al., 2009).

Sin embargo, gran parte de las investigaciones que estudian el funcionamiento cognitivo en la EP utilizan pruebas de cribado para determinar la presencia o ausencia de deterioro cognitivo (Hoops et al., 2009; Lucza et al., 2015), probablemente atraídos por su brevedad y facilidad de aplicación, siendo los más utilizados el MMSE (Folstein et al., 1975) y el test MoCA (Nasreddine et al., 2005). Aun cuando el MMSE ha sido ampliamente utilizado en poblaciones con EP (Dubois et al., 2007; Mahieux et al., 1995), distintas investigaciones han cuestionado su sensibilidad y precisión diagnóstica (Nazem et al., 2009; Starkstein y Merello, 2007; Zadikoff et al., 2008). En su lugar, el test MoCA presenta una mayor sensibilidad para la detección del deterioro cognitivo en personas con EP (Hoops et al., 2009). Por ejemplo, mientras que el MMSE indica que personas con EP presentan un funcionamiento cognitivo normal, la valoración con el test MoCA en las mismas personas identifica de manera certera la presencia de deterioro cognitivo (Nazem et al., 2009).

El empleo del test MoCA ha permitido implementar la búsqueda de puntos de corte para identificar la presencia de deterioro cognitivo. En población mexicana neurotípica, Aguilar-Navarro et al. (2018) han realizado una validación del test MoCA estableciendo un punto de corte ≤ 26 asociado a la presencia de DCL y un puntaje ≤ 24 asociado con deterioro cognitivo severo. Por su parte, Lucza et al. (2015) han determinado que los mismos puntajes de ≤ 26 y ≤ 24 permiten

diferenciar entre la presencia de DCL-EP y D-EP, sin embargo, en la actualidad no existen validaciones del test MoCA en población mexicana con EP. El empleo de instrumentos de cribado se debe reservar únicamente para los casos donde no sea posible realizar una valoración neuropsicológica exhaustiva, por lo que la MDS ha realizado algunas sugerencias para implementar una evaluación neuropsicológica durante el diagnóstico del DCL-EP (Tabla 1) y de la D-EP (Tabla 2) (Dubois et al., 2007; Litvan et al., 2011).

Tabla 1

Criterios diagnósticos para deterioro cognitivo leve en la enfermedad de Parkinson

1. Criterios de inclusión

- a. Diagnóstico neurológico de enfermedad de Parkinson
 - b. Disminución gradual en una habilidad cognitiva por parte del paciente, de un informante u observada por el clínico
 - c. Déficit cognitivo en un test neuropsicológico formal o en una escala global de habilidades cognitivas
 - d. El déficit cognitivo no interfiere con la independencia funcional, a pesar de que se presentan dificultades sutiles en tareas complejas
-

2. Criterios de exclusión

- a. Diagnóstico de demencia en la enfermedad de Parkinson
 - b. Deterioro cognitivo debido a otra condición médica
 - c. Condición comórbida asociada a la EP que puede interferir de manera significativa con la evaluación cognitiva
-

3. Especificaciones para el diagnóstico de DCL-EP

- a. Nivel I (evaluación abreviada)
 - i. Alteración en una escala de habilidades cognitivas globales
 - ii. Alteración en al menos dos pruebas cognitivas con una batería neuropsicológica limitada (menos de dos test por dominio cognitivo o menos de cinco dominios cognitivos)
 - b. Nivel II (evaluación integral)
 - i. Evaluación neuropsicológica que incluya al menos dos test por cada dominio cognitivo
 - ii. Alteración en al menos dos pruebas neuropsicológicas, representado por la alteración de dos pruebas en un dominio cognitivo o por la alteración de una prueba en dos dominios cognitivos diferentes
 - iii. La alteración en la prueba neuropsicológica presente un desempeño de una a dos desviaciones estándar por debajo de la muestra normativa correspondiente
-

Nota. Adaptada de Litvan et al. (2011)

Tabla 2

Criterios diagnósticos para demencia en la enfermedad de Parkinson

1. Características centrales

- a. Diagnóstico neurológico de EP
- b. Síndrome de demencia con inicio insidioso y progresión lenta, desarrollado tras el diagnóstico de EP
 - i. Alteración en más de un dominio cognitivo
 - ii. Declive cognitivo comparado con su nivel premórbido
 - iii. Los déficits interfieren con las actividades de la vida diaria, con independencia de los síntomas motores o autonómicos

2. Características clínicas asociadas

- a. Alteración cognitiva en al menos dos dominios cognitivos
 - i. Evidenciada mediante el empleo de test neuropsicológicos estandarizados
 - ii. Deterioro en dos dominios cognitivos distintos o en dos test dentro de un dominio cognitivo
 - iii. Promedio por debajo de la norma de una a dos desviaciones estándar
- b. Presencia de al menos un síntoma conductual como apatía, depresión, ansiedad, alucinaciones, delirios, etc.

3. Características que hacen el diagnóstico incierto

- a. Coexistencia de alguna afección médica que ocasione el deterioro cognitivo
 - b. Se desconoce el intervalo temporal entre el inicio de los síntomas motores y cognitivos
 - c. Los síntomas cognitivos aparecieron únicamente en el contexto de otra condición médica
-

Nota. Adaptado de Emre et al. (2007)

En el caso de los criterios diagnósticos para el DCL-EP, Irene Litvan et al. (2011) proponen dos tipos o niveles de abordaje diagnóstico que se diferencian únicamente en cuanto a su profundidad y extensión en el análisis del funcionamiento cognitivo. El primer nivel de evaluación se debe realizar únicamente cuando no es posible implementar una evaluación neuropsicológica exhaustiva, ya que al tratarse de una evaluación abreviada en la que se emplean instrumentos de cribado (Bezdicek et al., 2020; Mamikonyan et al., 2009), el diagnóstico puede ser menos certero y presentar sesgos metodológicos (Uysal-Cantürk et al., 2018). El segundo nivel de análisis consiste en una evaluación neuropsicológica formal y exhaustiva, utilizando una batería personalizada que

incluya al menos dos instrumentos de evaluación neuropsicológica para cada dominio cognitivo (Litvan et al., 2012), y de esta manera, es posible aumentar la sensibilidad diagnóstica y analizar con precisión el funcionamiento cognitivo (Biundo et al., 2014; Heinzl et al., 2019).

En cuanto a la D-EP, Murat Emre et al. (2007) propusieron una serie de criterios diagnósticos clínicos, también divididos en dos niveles jerárquicos. En el primer nivel de evaluación se utilizan instrumentos de cribado y escalas clínicas que únicamente permiten determinar la presencia o ausencia de una posible D-EP, en cambio, en el segundo nivel diagnóstico se realiza una evaluación neuropsicológica exhaustiva necesaria para confirmar el diagnóstico de D-EP y para caracterizar el trastorno neurocognitivo (Dubois et al., 2007; Goetz et al., 2009). Además, estos criterios sugieren el empleo de escalas clínicas encaminadas a identificar la presencia de síntomas conductuales y neuropsiquiátricos presentes en etapas avanzadas del padecimiento que pueden interferir durante el proceso diagnóstico y generar una interpretación errónea del funcionamiento cognitivo (Emre et al., 2007; Horne et al., 2021).

Es evidente que la evaluación neuropsicológica es una herramienta indispensable para valorar el funcionamiento cognitivo en la EP y realizar el diagnóstico clínico (Goetz et al., 2009; Litvan et al., 2012), sin embargo, la presencia de alteraciones de procesos cognitivos como la atención involuntaria (AI) que suceden en etapas iniciales del procesamiento de la información (Cohen, 2014; Polich, 2007; Posner y Petersen, 1990), suelen pasar desapercibidas durante la valoración neuropsicológica y requieren el empleo de técnicas neurofisiológicas como el EEG y los PREs para identificar de manera objetiva y oportuna las alteraciones en el funcionamiento cognitivo en la EP.

Potenciales relacionados a eventos

Los PREs son una técnica de EEG que permite registrar los cambios de voltaje derivados de la actividad eléctrica cerebral que se encuentran asociados temporalmente con diversos procesos

sensoriales, motores y cognitivos (Fabiani, 2012; Luck, 2014). Los PREs han sido ampliamente utilizados durante la evaluación del deterioro cognitivo en diversas patologías neurológicas (Justo-Guillén et al., 2019; Luck, 2014) y de manera particular en la EP (Brønneck et al., 2010; Pekkonen et al., 1995, 2000; Solís-Vivanco et al., 2011, 2015; Tachibana et al., 1992, 1997; Tsuchiya et al., 2000). Una de las principales ventajas de los PREs consiste en su capacidad para analizar de manera precisa el curso temporal del funcionamiento cognitivo, por lo que su empleo es especialmente útil al realizar una medición del procesamiento de la información desde etapas previas a la presentación del estímulo, hasta etapas posteriores a la respuesta (Cohen, 2014; Luck, 2014).

Los PREs han permitido identificar alteraciones de la AI en la EP (Pauletti et al., 2019; Seer et al., 2016), las cuales están presentes desde estadios iniciales (Solís-Vivanco et al., 2011), hasta estadios avanzados del padecimiento (Tachibana et al., 1997). Debido a que la AI permite la preparación, detección y orientación de los recursos cognitivos hacia cambios significativos y sobresalientes en el entorno, es considerada como una capacidad fundamental para la supervivencia y desarrollo de los individuos (Brønneck et al., 2010; Kim, 2014). Además, se sugiere que los mecanismos automáticos de la AI tienen una gran implicación en la conducta cotidiana de las personas, ya que permiten facilitar la respuesta hacia información relevante y filtrar el procesamiento de información irrelevante (Cohen, 2014; Petersen y Posner, 2012)

Los procesos atencionales, como la AI, tienen un papel fundamental en la selección, focalización, persistencia, inhibición y cambio de los recursos cognitivos necesarios para el procesamiento de estímulos exógenos y endógenos (Cohen, 2014), por lo que su alteración puede interferir con el funcionamiento de otros dominios cognitivos como las funciones ejecutivas o los procesos de aprendizaje y memorización (Petersen y Posner, 2012). Por ejemplo, el estudio de la AI en la EP mediante PREs ha permitido identificar una disminución en la amplitud de los

componentes (Solís-Vivanco et al., 2011; Tachibana et al., 1992, 1997) que se asocia con un aumento en los índices de distracción y una mayor dificultad para la detección de estímulos novedosos (Schröger y Wolff, 1998; Wetzel y Schröger, 2014).

Paradigma oddball y el potencial de distracción

Las características del procesamiento atencional involuntario se hacen evidentes mediante paradigmas experimentales de PREs que permiten evaluar los procesos de distracción, como el denominado paradigma “*oddball*” (Escera y Corral, 2003). En un paradigma oddball auditivo se analiza la actividad cortical evocada por la presencia de estímulos auditivos regulares y la actividad generada por estímulos auditivos distorsionados o novedosos –los denominados estímulos oddball– (Kim, 2014). La diferencia de la actividad cortical entre el procesamiento de ambos estímulos permite obtener un potencial denominado potencial de distracción (PD), que se compone a su vez de tres componentes subsecuentes (Escera y Corral, 2003), el potencial de disparidad (*mismatch negativity*, MMN), la P3a y la negatividad de reorientación (*reorientation negativity*, RON) (Escera y Corral, 2003; Seer et al., 2016; Solís-Vivanco et al., 2011).

MMN

La MMN es un componente con polaridad negativa observado entre los 100 y 250 milisegundos posteriores a la presentación de un estímulo infrecuente (De Groote et al., 2020; Näätänen, 2003), y debido a que se considera como el primer estadio de la AI, es independiente al control atencional voluntario (Näätänen et al., 1978, 2000). La MMN refleja un mecanismo de respuesta cerebral automático originado ante la detección de diferencias en las características físicas entre un estímulo auditivo entrante y el trazo de memoria sensorial presentado previamente (Näätänen et al., 2007; Seer et al., 2016), por lo que se ha utilizado como un índice objetivo de la discriminación sensorial auditiva (De Groote et al., 2020; Pisani et al., 2015) y además, provee un

indicio sobre la forma en la que la información sensorial se estructura en la memoria (Lindín et al., 2013).

La MMN suele mostrar una distribución frontocentral (Näätänen et al., 2007, 2011; Solís-Vivanco et al., 2011) y se ha propuesto que se origina en regiones corticales anteriores y temporales relacionadas con la detección pre-atencional de cambios en los trazos de memoria sensorial y con mecanismos de regulación conductual y captura atencional (Brønneck et al., 2010). La MMN ha sido ampliamente estudiada en distintos padecimientos neurológicos como la esquizofrenia (Erickson et al., 2017), trastornos del estado del ánimo (Kim et al., 2020), la enfermedad de Alzheimer (Horvath et al., 2018) y la EP (Brønneck et al., 2010; Seer et al., 2016; Solís-Vivanco et al., 2011), entre otros.

P3a

Posteriormente, entre los 250 y los 400 milisegundos posteriores a la presentación del estímulo se observa un componente con deflexión positiva conocido como P3a (Escera et al., 2003; Luck y Kappenman, 2011; Tachibana et al., 1997). La presencia de la P3a refleja el cambio en la orientación de la atención hacia un estímulo irrelevante para las demandas de la tarea en curso, pero que es procesado con el suficiente foco atencional para generar una distracción en la tarea principal (Escera et al., 2003; Polich, 2007). De esta manera, la P3a se ha considerado como un índice de la asignación de los recursos atencionales y permite estudiar la capacidad para ajustarse de manera rápida y eficiente a las demandas ambientales novedosas (O'Connell et al., 2012).

La P3a se presenta en regiones frontocentrales, por lo que se ha considerado que se origina en zonas pertenecientes a la red de atencional ventral (Petersen y Posner, 2012), que incluyen la corteza ventral frontal y la corteza cingulada anterior (Corbetta y Shulman, 2002). Se ha reportado que la regulación dopaminérgica modula las características de la P3a, mostrando una tendencia de "U" invertida, en la que la falta o el exceso en los niveles de dopamina alteran el

funcionamiento neuronal y se relacionan con una disminución en la amplitud de este componente (Kähkönen et al., 2002).

RON

Finalmente, entre los 400 y 700 milisegundos tras la presentación del estímulo distractor, se observa la presencia de un componente con polaridad negativa en regiones frontocentrales conocido como RON (Schröger et al., 2015). Este componente refleja el procesamiento neuronal relacionado con la reorientación de la atención hacia la tarea inicial, después de que la presencia de un estímulo distractor desviara la atención del objetivo principal (Justo-Guillén et al., 2019; Solís-Vivanco et al., 2011, 2015), por lo que cuando se realiza el procesamiento voluntario de un estímulo, a diferencia del procesamiento involuntario de los estímulos distractores, no hay presencia de este potencial (Wetzel y Schröger, 2014). De igual forma, se ha reportado que la administración de antagonistas dopaminérgicos disminuye la amplitud de RON y aumenta su latencia (Kähkönen et al., 2002).

El estudio del PD ha permitido conocer las bases neurofisiológicas de la AI en distintas poblaciones clínicas (Luck y Kappenman, 2012) y debido a que los mecanismos atencionales tienen un papel fundamental en el funcionamiento cognitivo general (Cohen, 2014), se ha sugerido que una alteración en la latencia o en la amplitud del PD se relaciona con la disfunción de procesos cognitivos superiores como el funcionamiento ejecutivo o la atención selectiva (Heldmann et al., 2019; O'Connell et al., 2012; Solís-Vivanco et al., 2015). Los PRE se han utilizado durante la búsqueda de biomarcadores neurofisiológicos que permitan identificar un mayor riesgo de padecer deterioro cognitivo en la EP (Klassen et al., 2011; Pal et al., 2021) y su empleo en conjunto con la evaluación neuropsicológica ha permitido mejorar el estudio de la progresión del deterioro cognitivo en enfermedades neurodegenerativas (Andersson et al., 2021; Solís-Vivanco et al., 2015a; Waninger et al., 2020). Además, los PREs han sido ampliamente utilizados para monitorear

la respuesta al tratamiento farmacológico y para identificar cambios en el funcionamiento cerebral relacionados con la severidad del padecimiento (Liu et al., 2017; Owens-Walton et al., 2021; Seer et al., 2016; Solís-Vivanco et al., 2011), por lo que su empleo en la investigación clínica tiene grandes beneficios.

Planteamiento del problema

Al evaluar la AI en personas con EP se ha reportado que algunos componentes del PD no presentan alteraciones durante los estadios iniciales del padecimiento (Pekkonen et al., 2000), sin embargo, conforme la enfermedad progresa, las alteraciones en el funcionamiento cerebral asociadas con la AI son evidentes (Seer et al., 2016; Solís-Vivanco et al., 2015; Tachibana et al., 1992) y se observan alteraciones en la amplitud y latencia de la P3a y de la MMN (Brønneck et al., 2010; Hanafusa et al., 1991; Tachibana et al., 1997). Estas alteraciones se han asociado con un aumento en la carga fisiopatológica presente en estadios avanzados del padecimiento, donde la depleción de neuronas serotoninérgicas y colinérgicas interfieren con el funcionamiento de los núcleos auditivos subcorticales y en consecuencia, se observa una mayor dificultad en la detección automática de cambios auditivos (MMN), así como con las habilidades para atender y responder a estímulos sonoros novedosos (P3a) (Ballard et al., 2006; Brønneck et al., 2010; Tachibana et al., 1997). En el caso de la MMN, se ha señalado la ausencia de alteraciones en los estadios iniciales del padecimiento (Pekkonen et al., 2000; Seer et al., 2016; Solís-Vivanco et al., 2011), y se considera que en las etapas iniciales del padecimiento las personas con EP no presentan alteraciones en la detección automática de cambios en estímulos auditivos (Solís-Vivanco et al., 2011).

Los PREs han sido ampliamente utilizados como una medida neurofisiológica asociada al deterioro cognitivo en la EP (Hanafusa et al., 1991; Luck, 2014; Martínez-Serrato y Solís-Vivanco, 2021; Solís-Vivanco et al., 2011, 2015), sin embargo, la ausencia de investigaciones longitudinales

ha limitado el empleo de los PREs durante la búsqueda de marcadores neurofisiológicos que permitan identificar a personas con un mayor riesgo de padecer deterioro cognitivo severo (Seer et al., 2016). Así, las investigaciones que han utilizado los PREs para estudiar el funcionamiento neuronal en la EP se han implementado mediante diseños experimentales transversales que realizan la evaluación neurofisiológica y cognitiva en etapas determinadas del padecimiento — iniciales, intermedios o avanzados—, y a pesar de que es posible comparar las características de los componentes entre los distintos estadios mediante análisis intergrupales, hasta la fecha no se han reportado investigaciones que estudien de manera longitudinal las características neurofisiológicas que se asocian con la progresión del deterioro cognitivo en la EP.

Con la finalidad de analizar las características del PD y del funcionamiento cognitivo a lo largo de la EP, el propósito principal de la presente investigación consiste en realizar un estudio de seguimiento en las personas con EP valoradas por Solís-Vivanco et al. (2011), y examinar si existen relaciones entre los cambios neurofisiológicos y neuropsicológicos registrados en etapas iniciales y aquellos obtenidos en etapas avanzadas del padecimiento, tras 12 años de evolución. De esta manera, se pretende explorar la viabilidad de utilizar de manera conjunta los PREs y la evaluación neuropsicológica como herramientas para identificar el riesgo de padecer un deterioro cognitivo severo en la EP.

Método

Hipótesis de trabajo

El empleo conjunto de la evaluación neuropsicológica y de los PREs como herramientas diagnósticas utilizadas para valorar el funcionamiento cognitivo en personas con EP permitirán caracterizar los cambios neuropsicológicos y neurofisiológicos a lo largo del padecimiento y, por consiguiente, permitirán analizar la relación entre las características cognitivas y neurofisiológicas observadas en etapas iniciales y avanzadas de la EP.

Ante estos hechos, se hipotetiza que las personas con mayor alteración en el PD durante las etapas iniciales de la EP presentarán un deterioro más severo en el funcionamiento cognitivo y en los componentes del PD en etapas avanzadas de la EP, por lo que la evaluación del PD en etapas iniciales de la EP permitirá identificar a personas que tienen mayor riesgo de desarrollar un deterioro cognitivo más severo a medida que avanza la enfermedad.

Objetivos

Principal

- Evaluar la relación que existe entre los componentes del PD en personas diagnosticadas con EP evaluadas en etapas iniciales e intermedias del padecimiento y las características neuropsicológicas y neurofisiológicas observadas en la evaluación de seguimiento tras 12 años de evolución.

Específicos

- Determinar las características neurofisiológicas de los componentes del PD en las etapas iniciales y avanzadas de la EP.
- Describir las características del funcionamiento cognitivo observadas en la evaluación inicial y de seguimiento.

- Identificar la presencia de DCL-EP o D-EP mediante el diagnóstico neuropsicológico en la evaluación de seguimiento.
- Comparar los resultados obtenidos en la evaluación cognitiva y neurofisiológica en etapas iniciales de la EP, con los obtenidos tras 12 años de evolución.
- Evaluar si existe relación entre las características de los componentes del PD y el desempeño neuropsicológico, entre la evaluación inicial y la evaluación de seguimiento.

Diseño

Con la finalidad de analizar las relaciones existentes entre los resultados obtenidos en la evaluación inicial y la evaluación de seguimiento, se utilizó un tipo de investigación cuasiexperimental, empleando un diseño longitudinal de panel, con un alcance descriptivo y correlacional.

Población

La población se conformó por personas diagnosticadas con EP, siendo elegibles únicamente aquellas que participaron en la evaluación inicial realizada por Solís-Vivanco et al. (2011).

Método de muestreo

Debido a que no fue posible contactar a todas las personas que participaron en la evaluación inicial realizada por Solís-Vivanco et al. (2011), se utilizó un método de muestreo no probabilístico por conveniencia.

Tamaño de la muestra

El grupo de estudio se conformó por 13 personas diagnosticadas con EP procedentes del INNNMVS, las cuales inicialmente participaron en la investigación realizada por Solís-Vivanco et al. (2011).

Criterios de selección

Criterios de inclusión

1. Haber formado parte de la muestra analizada por Solís-Vivanco et al. (2011).
2. Encontrarse bajo un tratamiento farmacológico adecuado para tratar los síntomas asociados a la EP.
3. Tener las posibilidades de acudir al Laboratorio de Neurofisiología Cognitiva y Clínica en el INNNMVS para realizar la evaluación de seguimiento.
4. Aceptar y firmar el consentimiento informado correspondiente a la presente investigación.

Criterios de exclusión

1. Problema auditivo o motor de base que interfiera con la realización del estudio.
2. Abuso o dependencia a alcohol o drogas.

Criterios de eliminación

1. Retiro voluntario del consentimiento informado.
2. Participantes que no concluyan con todo el proceso de evaluación.

Variables

En las tablas 3 y 4 se realiza una descripción de las variables independientes u orgánicas y de las variables dependientes, respectivamente, así como del tipo de variable y de los instrumentos clínicos, neuropsicológicos y neurofisiológicos implementados para su medición.

Procedimiento

La presente investigación fue aprobada por los comités de investigación y de ética en investigación del INNNMVS (protocolo de investigación No. 29/22). Todos los procedimientos llevados a cabo cumplieron con los lineamientos establecidos en la Declaración de Helsinki.

Tabla 3*Variables independientes u orgánicas*

Nombre	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Instrumento y unidad de medición
Enfermedad de Parkinson	Trastorno neurodegenerativo que ocasiona una depleción dopaminérgica y es caracterizado por rigidez, temblor de reposo y bradicinesia	Diagnóstico médico establecido por un neurólogo especializado	Nominal	Criterios diagnósticos de la MDS
Edad	Tiempo con vida desde el nacimiento	Cantidad de años cumplidos desde la fecha de nacimiento	De razón	Cantidad de tiempo en años cumplidos
Duración de la enfermedad	Tiempo transcurrido desde que se estableció el diagnóstico de EP	Número de años desde que un neurólogo estableció el diagnóstico de EP	De razón	Cantidad de tiempo en años cumplidos
Años de escolaridad	Tiempo de educación escolar cursado	Número de años cursados en un sistema escolarizado	De razón	Cantidad de años cursados

Contacto con la muestra y obtención del consentimiento informado

Se contactó a las personas con EP evaluadas por Solís-Vivanco et al. (2011) por vía telefónica para explicar los fines de la investigación y solicitar su participación en el proyecto. Inicialmente, mediante una entrevista clínica telefónica se interrogó a los participantes para determinar la pertinencia con los criterios de inclusión y exclusión. Tras verificar las posibilidades de traslado al Laboratorio de Neurofisiología Cognitiva y corroborar las indicaciones necesarias para realizar el estudio, se agendó una cita para llevar a cabo las evaluaciones. En el primer contacto con los participantes se presentaron a detalle las características del estudio y se solicitó la firma del Consentimiento Informado (Anexo 1). Posteriormente, se realizó una entrevista clínica al participante y su cuidador, para recolectar datos demográficos e interrogar sobre la presencia de síntomas asociados con el padecimiento.

Tabla 4*Variables dependientes*

Nombre	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Instrumento o unidad de medición
MMN	Representa la detección automática de cambios en las características físicas de un estímulo auditivo a nivel cortical	Máxima deflexión negativa entre los 100 y 250 ms posteriores a la presentación del estímulo distractor (ED)	Intervalar	Amplitud (μ V) y latencia (ms)
P3a	Refleja la orientación de la atención hacia un sonido novedoso o irrelevante para la tarea en curso	Pico máximo positivo observado entre los 250 y 400 ms tras presentar el ED	Intervalar	Amplitud (μ V) y latencia (ms)
RON	Reorientación de los recursos atencionales hacia la tarea original	Máxima deflexión negativa registrada entre los 400 y 700 ms tras presentar el ED	Intervalar	Amplitud (μ V) y latencia (ms)
Memoria de trabajo	Capacidad para almacenar información a corto plazo y manipularla de manera mental	Desempeño en las pruebas de retención de dígitos en regresión y de letras y números	Intervalar	Subpruebas de Retención de dígitos y Letras y números del WAIS-III
Flexibilidad cognitiva	Capacidad para cambiar los recursos cognitivos y conductuales de acuerdo con los cambios en las demandas de una tarea	Puntaje obtenido durante la evaluación con una prueba de clasificación de cartas	Intervalar	Prueba de clasificación de tarjetas de Wisconsin
Denominación por confrontación visual	Proceso que permite asignar una etiqueta lexical a un concepto u objeto presentado de manera visual	Puntuación total obtenida en la prueba de denominación de Boston	Intervalar	Test de denominación de Boston
Viso-construcción	Manipulación, organización y evocación de las características espaciales de un estímulo	Puntajes obtenidos en la copia y evocación de una figura compleja	Intervalar	Test de la figura compleja de Rey
Memoria verbal	Almacenamiento, mantenimiento y evocación de información verbal a corto y largo plazo	Desempeño en las subpruebas de memoria verbal a corto y largo plazo.	Intervalar	Subpruebas de memoria verbal del Neuropsi: Atención y Memoria

Métodos e instrumentos de recolección de datos

La sesión de evaluación se estructuró en tres secciones distintas. Una evaluación neuropsicológica exhaustiva, un registro electroencefalográfico para la obtención del PD y una valoración neurológica para determinar el nivel de progresión de la enfermedad. Para evitar la influencia del cansancio y fatiga en la única sesión de evaluación, el orden de aplicación de las tres evaluaciones fue contrabalanceado en todos los participantes.

Evaluación neuropsicológica

Con la finalidad de realizar una evaluación exhaustiva del funcionamiento cognitivo en personas con EP, se conformó una batería de pruebas neuropsicológicas (Tabla 5) siguiendo las recomendaciones de la MDS (Goetz et al., 2009; Litvan et al., 2012).

Tabla 5

Batería neuropsicológica implementada en el presente estudio

<i>Dominio</i>	<i>Subprueba</i>
Lenguaje	<ul style="list-style-type: none">● Denominación de Boston.● Mini Token – Comprensión*● Fluidez Semántica
Memoria	<ul style="list-style-type: none">● Memoria visual – FCR● Curva de aprendizaje*● Recuerdo espontáneo y facilitado*
Atención	<ul style="list-style-type: none">● Dígitos progresión● Stroop A y B
Visoespacialidad	<ul style="list-style-type: none">● Codificación – FCR● Copia del Cubo● Dibujo del Reloj
Funcionamiento ejecutivo	<ul style="list-style-type: none">● Stroop C● WCST-M● Fluidez fonológica● Dígitos en regresión

Nota. FCR, Figura compleja de Rey, WCST-M, Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin Modificado. Las marcas con asterisco indican subpruebas pertenecientes a la batería Neuropsi.

De acuerdo con el segundo nivel de evaluación propuesto por la MDS (Litvan et al., 2012), se eligieron al menos dos instrumentos para valorar cada uno de los cinco dominios cognitivos considerados: lenguaje, atención, memoria, visoespacialidad y funcionamiento ejecutivo. Inicialmente se consideraron los instrumentos utilizados por Solís-Vivanco et al. (2011) para realizar una comparación longitudinal adecuada. Sin embargo, debido a que la validez diagnóstica del MMSE y el WCST en personas con EP se ha puesto en evidencia (Nazem et al., 2009; Schretlen, 2010), estos instrumentos fueron sustituidos por sus equivalentes, el test de MoCA y el M-WCST (Schretlen, 2010), respectivamente.

Escalas clínicas

Para valorar los síntomas de depresión y de ansiedad se utilizó el Inventario de Depresión de Hamilton (Hamilton, 1960) y el Inventario de Ansiedad de Hamilton (Hamilton, 1959), respectivamente. Para valorar la calidad de vida relacionada con los síntomas asociados a la EP se utilizó el Cuestionario-39 para la enfermedad de Parkinson (PDQ-39; Jenkinson et al., 1997). El índice de Barthel (Mahoney y Barthel, 1965) fue utilizado para valorar las AVD. Con la finalidad de determinar el nivel de progresión de los síntomas de la EP, un especialista en neurología realizó una examinación motora mediante la parte III de la escala MDS-UPDRS (Goetz et al., 2008) y para valorar el nivel de discapacidad asociado con la progresión de la EP se utilizó la escala de Hoehn y Yahr (H&Y; Hoehn y Yahr, 1967).

Potenciales relacionados a eventos

Para la obtención del PD se empleó un paradigma oddball auditivo de tres estímulos utilizado comúnmente al estudiar la AI (Justo-Guillén et al., 2019; Luck y Kappenman, 2011; Solís-Vivanco et al., 2011). La tarea experimental se desarrolló en el programa STIM2 (Neuroscan Inc.), implementando una presentación pseudoaleatoria biaural de tonos puros estándar (tonos frecuentes a 1000 Hz) y tonos puros desviados (tonos infrecuentes a 900 y 1100 Hz), mediante

audífonos circumaurales a una intensidad de 80 dB. Los tonos frecuentes e infrecuentes se presentaron con dos duraciones distintas cada uno, de 200 y 400 ms, con un intervalo inter-estímulo de 2000 ms. En total, los tonos frecuentes tienen una probabilidad de aparición del 90% y el restante 10% corresponde a los tonos infrecuentes.

Al iniciar la tarea, se solicitó a los participantes mantener los ojos cerrados y discriminar entre la escucha de tonos cortos (200 ms) y tonos largos (400 ms), seleccionando uno de dos botones del panel de respuesta lo más rápido posible, por lo que se les pidió responder con la mano con mayor movilidad. Antes de iniciar la tarea, los participantes entrenaron con un bloque de 30 tonos estándar, donde fue necesario obtener un 80% de aciertos para garantizar la comprensión del paradigma y así poder continuar con el estudio. Con la finalidad de evitar la fatiga durante la ejecución, el paradigma se dividió en tres bloques, dos bloques con 260 tonos y uno con 280 tonos, teniendo un total de 576 tonos frecuentes y 64 tonos infrecuentes.

Para la obtención digital del EEG continuo se utilizó un equipo de EEG y potenciales evocados de la marca Neuroscan (Compumedics Inc.), empleando una gorra elástica (Electro Cap Inc.) con 19 electrodos organizados de acuerdo con el Sistema Internacional 10-20 (Fp1, Fp2, F3, F4, Fz, F7, F8, C3, C4, Cz, T3, T4, P3, P4, Pz, T5, T6, O1 y O2) y empleando como referencia la señal promediada de los lóbulos de ambas orejas. La gorra se conectó a un amplificador digital monopolar NuAmps (Compumedics Inc.). El EEG se realizó mediante el programa SCAN 4.3.1 (Compumedics Inc.), empleando un ancho de banda 0.1 a 30 Hz y una tasa de muestreo de 1000 Hz. Los movimientos oculares se registraron mediante dos electrodos en el canto externo y subocular de ambos ojos. La impedancia de todos los electrodos se mantuvo por debajo de 5K Ω .

Los PREs se obtuvieron fuera de línea, estableciendo una ventana temporal para calcular las épocas desde 100ms previos a la presentación del estímulo, hasta 900 ms después del estímulo. El promedio de los potenciales se calculó de manera separada, estableciendo un

promedio de 70 épocas para los tonos estándar y 70 para los tonos desviados. Para calcular el PD, se sustrajo el promedio general de los tonos infrecuentes del promedio general de los tonos frecuentes para cada participante. Finalmente, al calcular los tiempos de reacción se excluyeron aquellas respuestas dadas 100 ms antes y 2000 ms después de la presentación del estímulo, ya que se consideraron como respuestas impulsivas y tardías, respectivamente.

Seguridad y reporte de eventos adversos

La seguridad de los pacientes fue garantizada a través de la adquisición de datos en un espacio privado y seguro a nivel eléctrico. Si bien todos los procedimientos de este estudio tienen un grado de invasividad y riesgos mínimos, cualquier evento adverso o secundario directamente atribuible a los procedimientos serían reportados inmediatamente al Comité de ética en investigación y a la Subdirección de Investigación Clínica del INNN.

Análisis estadístico

Análisis descriptivo

Las variables clínicas se describieron mediante medidas de tendencia central, utilizando medias (M) y desviaciones estándar (DE) para las variables continuas, así como frecuencias y porcentajes para las variables nominales y ordinales.

La evaluación del funcionamiento cognitivo se realizó siguiendo los criterios clínicos propuestos por la MDS para diferenciar entre el diagnóstico de DCL-EP (Biundo et al., 2014; Litvan et al., 2011) y la D-EP (Dubois et al., 2007; Emre et al., 2007; Goetz et al., 2009). Los puntajes obtenidos en la batería neuropsicológica fueron convertidos a puntajes Z y promediados de acuerdo con los datos normativos en la población mexicana para determinar la presencia o ausencia de deterioro cognitivo de acuerdo con la edad y nivel de escolaridad de cada participante. Se consideró como punto de corte para establecer la presencia de deterioro cognitivo el desempeño de 1 a 2 DE por debajo de los puntajes normativos (Litvan et al., 2012,

Dubois et al., 2007). Posteriormente, los resultados de los instrumentos neuropsicológicos fueron agrupados y promediados de acuerdo con su dominio cognitivo correspondiente, y de esta manera, se obtuvo un *compuesto* por cada dominio cognitivo valorado –atención, memoria, lenguaje, visoespacialidad y funcionamiento ejecutivo.

Análisis inferencial

Para determinar si las variables cumplían con una distribución adecuada, se realizaron pruebas de normalidad. Así mismo, se realizaron pruebas para determinar la homogeneidad de las varianzas. Durante los contrastes estadísticos se estableció un nivel de confianza de 95% (alfa de 0.05). Para realizar las comparaciones entre las variables neurofisiológicas y neuropsicológicas se utilizaron pruebas t de Student para las variables paramétricas y pruebas U de Mann-Whitney para las variables no paramétricas. Para comparar los resultados entre la evaluación de seguimiento y la evaluación inicial se realizaron pruebas t para muestras relacionadas. Finalmente, para analizar la relación entre los resultados neurofisiológicos y los resultados neuropsicológicos, se realizaron pruebas de correlación de Spearman y Pearson entre los resultados de la evaluación inicial y la de seguimiento.

Paquetería utilizada

Los análisis estadísticos fueron realizados con el programa JASP 0.16.4. El procesamiento y extracción de los datos conductuales se realizó con el empleo de Matlab 2022a. Para la obtención de los PREs se utilizó el programa Neuroscan 4.3.1 (Compumedics Inc.).

Resultados

De las 42 personas valoradas por Solís-Vivanco et al. (2011), únicamente el 31% pudieron participar en la evaluación de seguimiento (N=13), un 26% de ellas se negó a participar por motivos personales (N=11), el 17% de ellas había fallecido el momento de realizar el contacto telefónico (N=7), y el restante 26% no fue posible de contactar. La muestra final se conformó por cuatro mujeres (31%) y nueve hombres diagnosticados con EP.

Evaluación inicial

Al analizar de manera retrospectiva los resultados obtenidos en la evaluación inicial (Solís-Vivanco et al., 2011), la muestra presentó una edad media de 57.23 años (DE= 7.91), con una escolaridad promedio de 11.23 años (DE= 4.44) y una duración del padecimiento desde 1 hasta 12 años (M= 5.19, DE= 3.86). El 85% de las personas se ubicaron en estadios iniciales del padecimiento (H&Y \leq 2) y sólo dos personas en estadios intermedios (H&Y= 3). Dos participantes reportaron sintomatología depresiva leve (IDB > 20) (Tabla 6).

Tabla 6

Características clínicas y demográficas en la evaluación inicial

	M (DE)	Rango
N	13	-
Género, mujeres	31% (N=4)	-
Edad (años)	57.23 (7.94)	24
Educación	11.231 (4.44)	13
Duración de la enfermedad	5.192 (3.86)	11
H&Y ^a	1.615 (.768)	2
MMSE ^a	27.231 (2.24)	7
IDB ^a	13.692 (8.56)	32

Nota. H&Y, escala de Hohen y Yhar; IDB, Inventario de Depresión de Beck; MMSE, Examen Mini-Mental.

^a No presentan distribución normal.

Valoración del funcionamiento cognitivo

Se obtuvo un puntaje promedio de 27.23 (DE=2.24) en el MMSE. En la valoración neuropsicológica (Tabla 7) los participantes presentaron un desempeño por debajo del esperado para su edad y escolaridad en las subpruebas relacionadas con el funcionamiento ejecutivo (M=-.71, DE=.53, t= -4.818, p= < .001).

Tabla 7

Características del funcionamiento cognitivo en la evaluación inicial

	<i>M (DE)</i>	<i>Prueba t de una sola muestra</i>		
		<i>t</i>	<i>p</i>	<i>d</i>
Subpruebas				
WCST, No. De categorías	-1.37 (.66)	-7.489	< .001	-2.077
Dígitos progresión	-.36 (.97)	-1.337	.206	-.371
Dígitos regresión	-.49 (.74)	-2.373	.035	-.658
Stroop A	.56 (1.06)	1.822	.096	.526
Stroop B	-.24 (.7)	-1.171	.266	-.338
Stroop C	-.71 (.53)	-4.18	.002	-1.207
Compuestos				
Funciones ejecutivas	-.71 (.53)	-4.818	< .001	-1.336
Atención	.03 (.71)	.149	.884	.041

Nota. Se realizó una prueba t de una sola muestra, comparando los puntajes Z obtenidos en las evaluaciones con el valor 0, que representa la puntuación normalizada para cada instrumento. WCST, Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin.

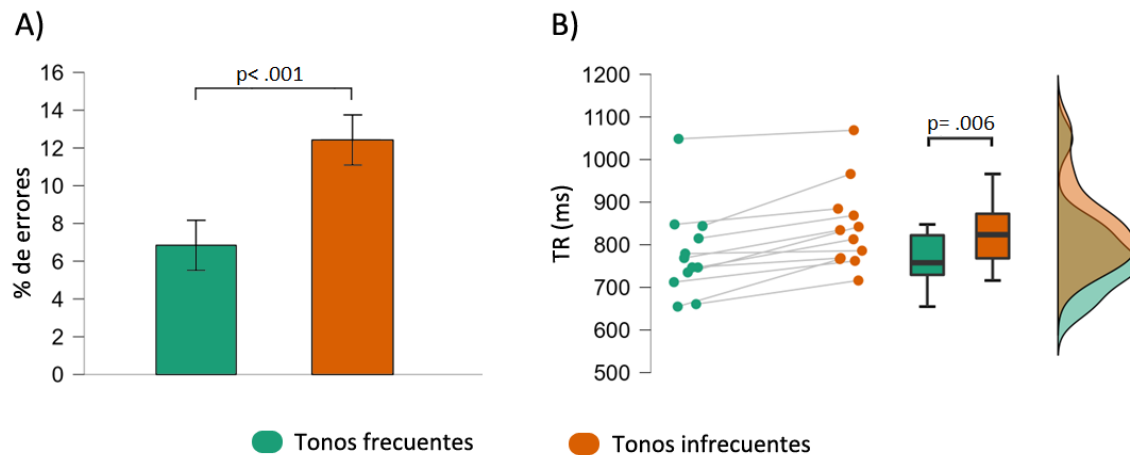
Potenciales relacionados a eventos

El desempeño conductual en el paradigma experimental se caracterizó por tiempos de respuesta menores para los tonos frecuentes (M=779.993 ms, DE= 104.842) que para los tonos infrecuentes

($M= 839.792$, $DE= 98.479$), presentando una diferencia estadísticamente significativa ($t= -5.543$, $p< 0.001$, $d= -1.6$). Las respuestas ante tonos infrecuentes presentaron un mayor porcentaje de errores ($M=12.417$, $DE= 7.548$) que ante tonos frecuentes ($M=6.842$, $DE= 4.677$), también con diferencias estadísticamente significativas ($t= -2.968$, $p= .006$, $d= -.857$) (Figura 7). El potencial de distracción presentó una latencia promedio de 170.462 ms ($DE= 45.78$) para la MMN, 350.92 ms ($DE= 24.42$) para la P3a y 534.77 ms ($DE= 37.5$) para la RON. La MMN presentó una amplitud de -2.069 mcV ($DE= 1.6$), la P3a una amplitud de 2.84 mcV ($DE= 1.25$) y la RON una amplitud de -4.346 mcV ($DE= 2.3$).

Figura 7

Desempeño conductual durante la tarea experimental inicial



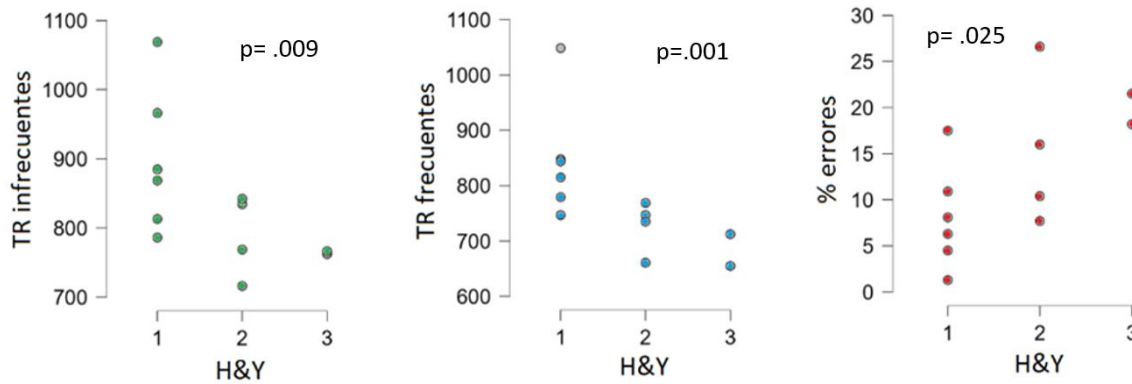
Nota. El paradigma oddball permite observar una mayor dificultad para responder a tonos infrecuentes, reflejado como un aumento en el número de errores y en los tiempos de reacción.

Análisis de correlación inicial

Se observó una correlación positiva entre la severidad del padecimiento y el porcentaje de errores para los tonos infrecuentes ($\rho_{(12)}= 0.641$ $p= .025$) y una correlación negativa con los tiempos de reacción de tonos frecuentes ($\rho_{(11)}= -0.817$ $p= .001$) e infrecuentes ($\rho_{(11)}= -0.718$ $p= .009$) (Figura 8).

Figura 8

Correlaciones entre variables clínicas y conductuales de la evaluación inicial



Nota. Se presentan las correlaciones observadas entre la progresión de los síntomas motores (H&Y) y el desempeño conductual durante el paradigma experimental, representado mediante el porcentaje de errores y tiempos de reacción (TR).

Evaluación de seguimiento

Las personas evaluadas presentaron una edad promedio de 70 años (DE= 7.6) y una escolaridad media de 11.46 años (DE= 4.502) (Tabla 8). El tiempo transcurrido tras el diagnóstico oscila de los 12 a los 23 años y la mayoría de la muestra (70%) se encontró en etapas avanzadas del padecimiento (≥ 15 años). Se presentó un puntaje promedio de 40.4 (DE= 13.4) en la parte III de la UPDRS, mientras que con la escala H&Y seis personas se encontraron en el estadio II, cuatro personas en el estadio III, dos personas en el estadio IV y sólo una persona en el estadio V.

El 62% y 53% de la muestra refirió síntomas de ansiedad y depresión leve, respectivamente. El 77% de participantes refirieron la presencia de alteraciones del sueño, el 38% presentó una alteración significativa en las AVD, el 63% presentó altos niveles de alteración en la calidad de vida debido a los síntomas motores asociados al padecimiento y el 30% (N=4) refirió la presencia de un estimulador cerebral profundo (*Deep Brain Stimulation*, DBS) (Tabla 8).

Tabla 8*Características demográficas y clínicas en la evaluación de seguimiento*

	Total	DCL	D-EP	p
N	13	8	5	-
Edad, años	69.62 (7.56)	68.13 (7.85)	72.0 (7.52)	.199
Género, mujeres	31% (N=4)	25% (N=2)	40% (N=2)	.303
Educación, años	11.46 (4.5)	13.00 (3.59)	9.0 (5.1)	.939
Duración de la enfermedad, años	16.31 (3.68)	15.00 (3.55)	18.4 (3.13)	.032
UPDRS-III	40.39 (13.45)	37.88 (15.73)	44.4 (8.79)	.209
Hoehn & Yahr ^a	2 (3)	2 (2)	3(3)	.039
MoCA	23 (2.26)	24.63 (1.92)	21.5 (2.12)	.961
AVD	45.85 (11.82)	38.38 (6.55)	57.8 (7.33)	<.001
PDQ-39	54.23 (26.82)	41.75 (13.85)	74.2 (31.8)	.013
HDRS	15.00 (9.10)	11.75 (7.23)	20.2 (10.1)	.071
HARS	15.69 (9.28)	11.00 (4.54)	23.2 (10.38)	.006
DBS ^a	31% (N=4)	13% (N=1)	60% (N=3)	-
Trastornos del sueño	77% (N=10)	75% (N=6)	80% (N=4)	-

Nota. Se presentan los resultados totales y por grupos en la evaluación de seguimiento. El valor de p representa la significancia de una prueba t para muestras independientes, comparando los grupos con deterioro cognitivo leve (DCL-EP) y demencia (D-EP). AVD, actividades de la vida diaria; PDQ-39, Cuestionario de calidad de vida en la enfermedad de Parkinson; DBS, Estimulador Cerebral Profundo; Escala de Depresión de Hamilton; HARS, Escala de Ansiedad de Hamilton; MoCA, Evaluación Cognitiva de Montreal; UPDRS-III, Escala de Evaluación Unificada, parte III.

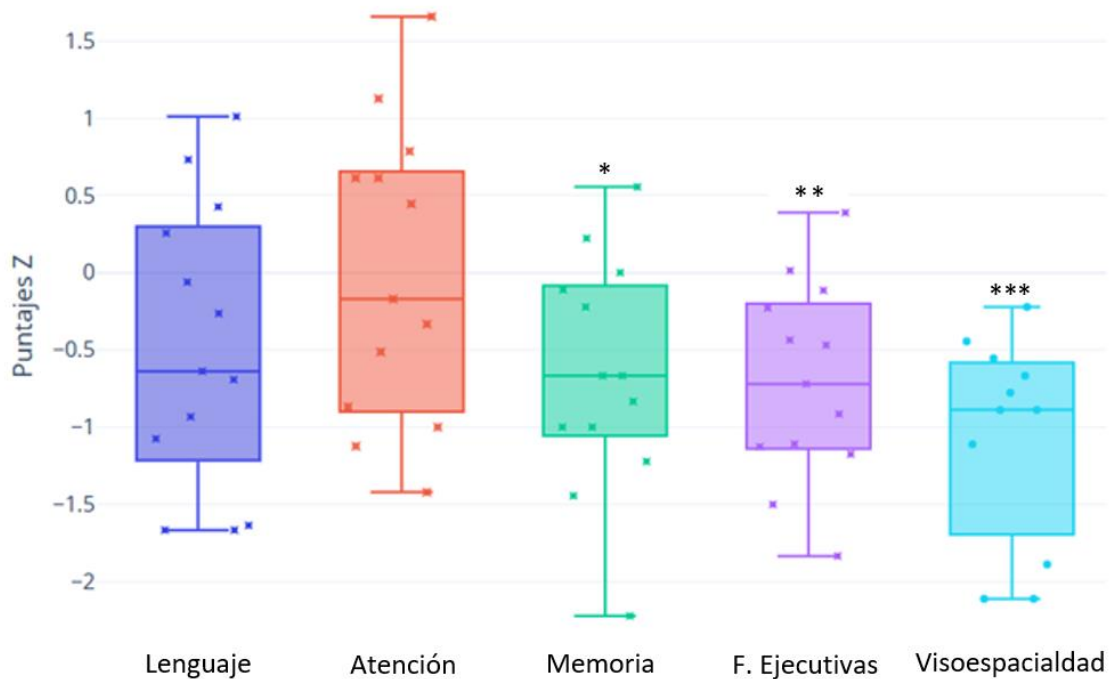
^a Se presentan datos no paramétricos

Diagnóstico neuropsicológico

Las funciones ejecutivas, la memoria y los procesos visoespaciales presentaron diferencias significativas al ser comparados con su muestra normativa (Figura 9, Tabla 9). Los resultados obtenidos en cada instrumento de la batería neuropsicológica se presentan en la Tabla 10.

Figura 9

Perfil neuropsicológico en etapas avanzadas de la enfermedad de Parkinson



Nota. Se presenta un diagrama de cajas con las características del perfil neuropsicológico en personas con EP. Los resultados de cada instrumento fueron convertidos a puntajes Z y comparados contra el valor normalizado de 0, correspondiente a la edad y escolaridad de cada persona en el estudio. *<.05, **<.005, ***<.001

Tabla 9

Resultados por dominios en la evaluación neuropsicológica de seguimiento

	N	M (DE)	Prueba t de una sola muestra		
			t	p	d
Lenguaje	13	-0.478 (0.91)	-1.881	.084	-.522
Atención	13	-0.015 (0.96)	-0.056	.957	-.879
Memoria	13	-0.662 (0.66)	-3.170	.008	-0.15
Visoespacialidad	11	-1.060 (0.67)	-5.227	< .001	-1.576
Funciones ejecutivas	13	-0.710 (0.64)	-3.995	.002	-1.108

Nota. Se presentan los resultados de una prueba t de una sola muestra para cada uno de los dominios cognitivos evaluados, comparando los puntajes Z obtenidos en las evaluaciones con el valor 0, que representa la puntuación normalizada para cada instrumento.

Tabla 10

Resultados de las pruebas neuropsicológicas en la evaluación de seguimiento

	<i>N</i>	<i>M (DE)</i>	<i>t</i>	<i>p</i>	<i>d</i>	<i>S-W</i>
<i>Paramétricos</i>						
WCST-C	11	-0.09 (0.7)	-0.423	.681	-0.13	.264
Errores totales	11	-0.13 (1.1)	-0.402	.696	-0.12	.092
Perseveraciones	11	-0.07 (0.6)	-0.442	.668	-0.13	.077
Stroop-A	11	-0.06 (1.7)	-0.122	.905	-0.04	.736
Stroop-B	11	0.18 (1.0)	0.619	.550	0.19	.107
Stroop-C	11	-0.63 (0.7)	-3.070	.012	-0.93	.298
FCR-C	11	-1.52 (1.1)	-4.573	.001	-1.38	.659
Evocación FCR	11	-0.91 (1.0)	-3.012	.013	-0.91	.067
Aprendizaje verbal	13	-0.59 (0.9)	-2.379	.035	-0.66	.216
Evocación verbal	13	-0.49 (0.8)	-2.077	.060	-0.58	.088
Pistas	13	-0.64 (1.1)	-2.131	.054	-0.59	.946
Reconocimiento	13	0.05 (1.0)	0.187	.855	0.05	.183
FEM	12	-1.21 (0.9)	-4.744	<.001	-1.37	.422
Fluidez verbal	13	-0.71 (1.3)	-1.916	.080	-0.53	.529
Test de Boston	11	0.95 (0.6)	5.165	<.001	1.56	.631
<i>No paramétricos</i>						
		<i>Md (R)</i>	<i>w</i>	<i>p</i>	<i>g</i>	<i>S-W</i>
Dígitos en progresión	13	-.330 (3.33)	46.5	.972	0.11	.033
Dígitos en regresión	13	-0.67 (3)	18	.057	-0.57	.031
Fluidez fonológica	13	-1.33 (5.33)	14	.030	-0.69	.046
Compresión	11	0.00 (3.33)	3	.073	-0.79	.011
Dibujo del reloj	11	-0.33 (1.67)	0	.007	-1.00	.001
Copia del cubo	11	0.00 (1.67)	0	.037	-1	< .001

Nota. Se presentan los resultados en puntajes *Z* en cada una de las subpruebas neuropsicológicas y su comparación con la muestra normativa (puntaje *Z*= 0). Se comprobó la distribución normal de los resultados mediante la prueba de Shapiro-Wilk, y se realizó una prueba de comparación de una sola muestra para datos paramétricos y no paramétricos mediante un test de Student y de Wilcoxon, respectivamente. FCR-C, Copia de la Figura compleja de Rey; FEM, Funcionamiento Ejecutivo Motor; WCST-C, Categorías del Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin.

Todas las personas evaluadas presentaron deterioro cognitivo en al menos uno de los instrumentos administrados. Al considerar los criterios diagnósticos establecidos por la MDS (de 1 a 2 DE por debajo de la norma), un total de 8 personas cumplieron con los criterios diagnósticos para DCL-EP (62%), mientras que los 5 restantes cumplieron con los criterios diagnósticos compatibles con la D-EP. El grupo con D-EP presentó un peor desempeño en los procesos de lenguaje, atención, visoespacialidad y funciones ejecutivas, al ser comparado con el grupo con DCL-EP, mientras que no se observaron diferencias estadísticamente significativas en las tareas de memoria (Tabla 11, Figura 10).

Tabla 11

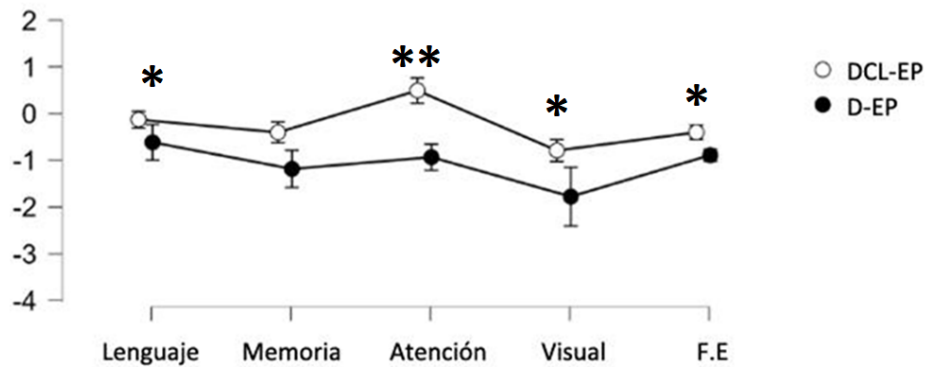
Diferencias en el desempeño cognitivo entre grupos con deterioro cognitivo

	DCL-EP	D-EP	t	p	d
Dominios					
Lenguaje	-13 (.76)	-1.04 (.92)	1.926	0.040	1.098
Atención	.49 (.82)	-.827 (.43)	3.230	0.004	1.841
Memoria	-.4 (.66)	-1.08 (.76)	1.688	0.060	0.962
Visoespacialidad	-.79 (.5)	-1.78 (.58)	2.819	0.010	1.908
Funciones ejecutivas	-1.03 (.52)	-1.2 (.52)	2.698	0.010	1.538
Subpruebas					
Stroop-A	.52 (1.44)	-1.62 (1.36)	2.224	0.027	1.506
Dígitos en progresión	.62 (1.16)	-.66 (.33)	2.387	0.018	1.361
FCR-C	-1.12 (.96)	-2.56 (.77)	2.301	0.023	1.558
Aprendizaje verbal	-.17 (.85)	-1.27 (.43)	2.643	0.011	1.507
Denominación de Boston	1.16 (.49)	.37 (.6)	2.272	0.025	1.538
Fluencia semántica	-.2 (1.22)	-1.54 (1.2)	1.942	0.039	1.107

Nota. Se presentan las diferencias estadísticamente significativas del funcionamiento cognitivo entre el grupo con DCL-EP y el grupo con D-EP. FCR-C, Copia de la Figura Compleja de Rey.

Figura 10

Diferencias entre grupos por dominio cognitivo



Nota. * $<.05$; ** $<.005$

Paradigma experimental

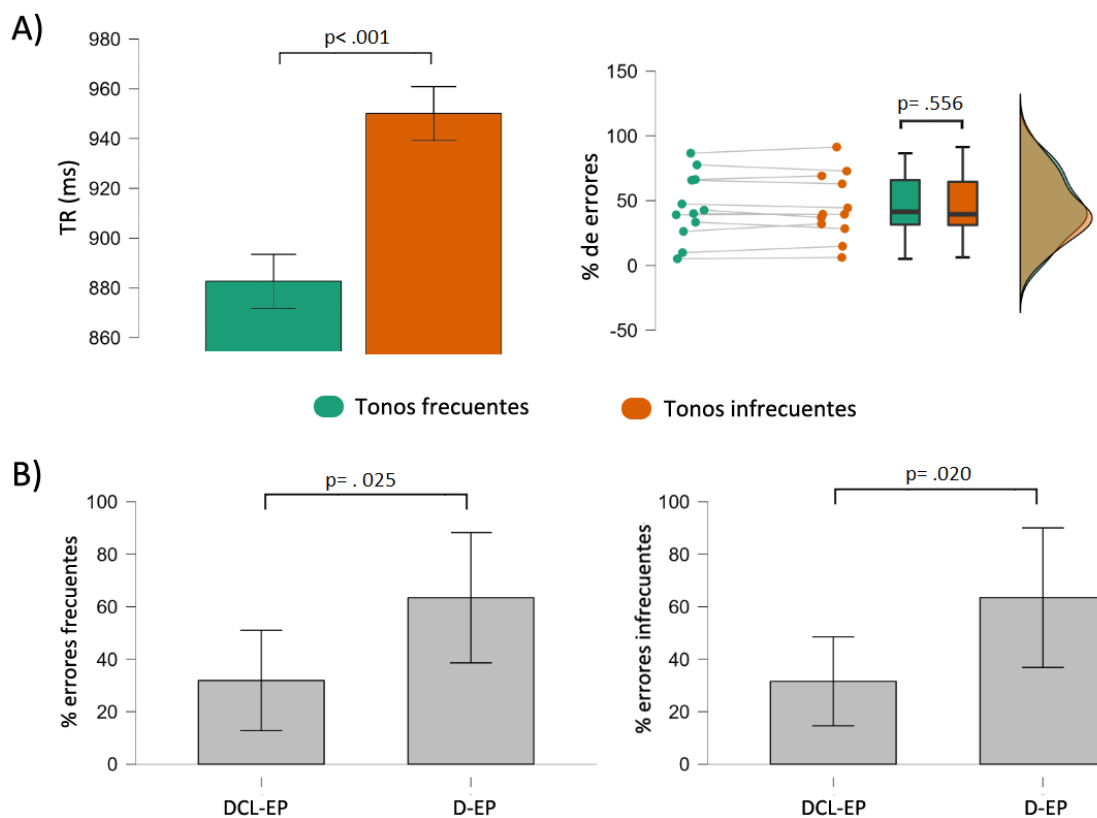
De manera general, se presentaron mayores tiempos de reacción para tonos infrecuentes ($M=951.28$ ms, $DE=213.88$) que para tonos frecuentes ($M= 882.646$ ms, $DE= 203.62$), con diferencias estadísticamente significativas ($t_{(11)}= -4.47$, $p< .001$, $d= -1.29$); al contrario, el porcentaje de errores fue similar para tonos frecuentes ($M= 45.02$, $DE= 25.34$) que para tonos infrecuentes ($M= 44.85$, $DE= 24.88$), sin alcanzar diferencias significativas ($t_{(11)}= .145$, $p= .556$, $d= .04$) (Figura 11A). El grupo con D-EP presentó un mayor número de errores para los tonos frecuentes ($M= 63.42$, $DE= 19.98$) que el grupo con DCL-EP ($M=31,89$ $DE= 20.68$), mostrando diferencias significativas ($t_{(11)}= -2.63$, $p=0.025$, $d= -1.54$) (Tabla 11B). Del mismo modo, se presentaron diferencias significativas para los tonos infrecuentes ($t_{(11)}=-2.776$, $p=0.020$, $d= -1.625$), donde el grupo con D-EP presentó un mayor porcentaje de errores ($M=63.457$, $DE= 21.412$) que las personas en el grupo de DCL-EP ($M=31.570$, $DE= 18.324$).

En cuanto a los tiempos de reacción, se observó que el grupo con DCL-EP respondió de manera más rápida para los tonos frecuentes ($M=816.691$, $SE= 221.464$) e infrecuentes ($M=875.91$, $DE= 226.035$) que el grupo con D-EP ($M=974.984$, $SE=148.94$; $M=1056.816$, $DE= 159.079$,

respectivamente), sin que existan diferencias significativas en los tonos frecuentes ($t_{(12)} = -1.381$, $p = .197$, $d = -0.809$) e infrecuentes ($t_{(12)} = -1.530$, $p = .157$, $d = -0.896$).

Figura 11

Desempeño conductual durante el paradigma oddball de seguimiento



Nota. Se presentan las diferencias entre los tiempos de reacción y el porcentaje de errores para toda la muestra ante tonos frecuentes e infrecuentes (A) y las diferencias en el porcentaje de errores entre el grupo con DCL-EP y el grupo con D-EP (B).

Potencial de distracción

Las características de los componentes del PD se presentan en la Tabla 12. El grupo con D-EP presentó una mayor amplitud en la MMN y la P3a que el grupo con DCL-EP, con diferencias

estadísticamente significativas. Las latencias no presentaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Tabla 12

Descripción de las características del PD en la evaluación de seguimiento

	Total	DCL-EP	D-EP	t	p	d
Latencia (ms)						
MMN	158.92 (49.84)	161.62 (46.58)	153.50 (63.14)	.255	.804	.156
P3a	311.66 (42.02)	319.0 (47.75)	297.0 (26.84)	.844	.419	.517
RON	519.50 (82.25)	517.37 (84.96)	523.75 (89.03)	-.121	.906	-.074
Amplitud (mcV)						
MMN	-2.19 (1.67)	-1.37 (1.37)	-3.80 (0.68)	3.26	.008	2.00
P3a	1.83 (1.47)	1.22 (1.12)	3.04 (1.42)	-2.44	.035	-1.496
RON	-2.72 (1.34)	-2.59 (1.60)	-2.95 (0.72)	.421	.683	.258

Nota. Se presentan las latencias y amplitudes de la muestra total y las diferencias entre los grupos con DCL-EP y D-EP.

* $p < .05$.

Análisis de correlación de seguimiento

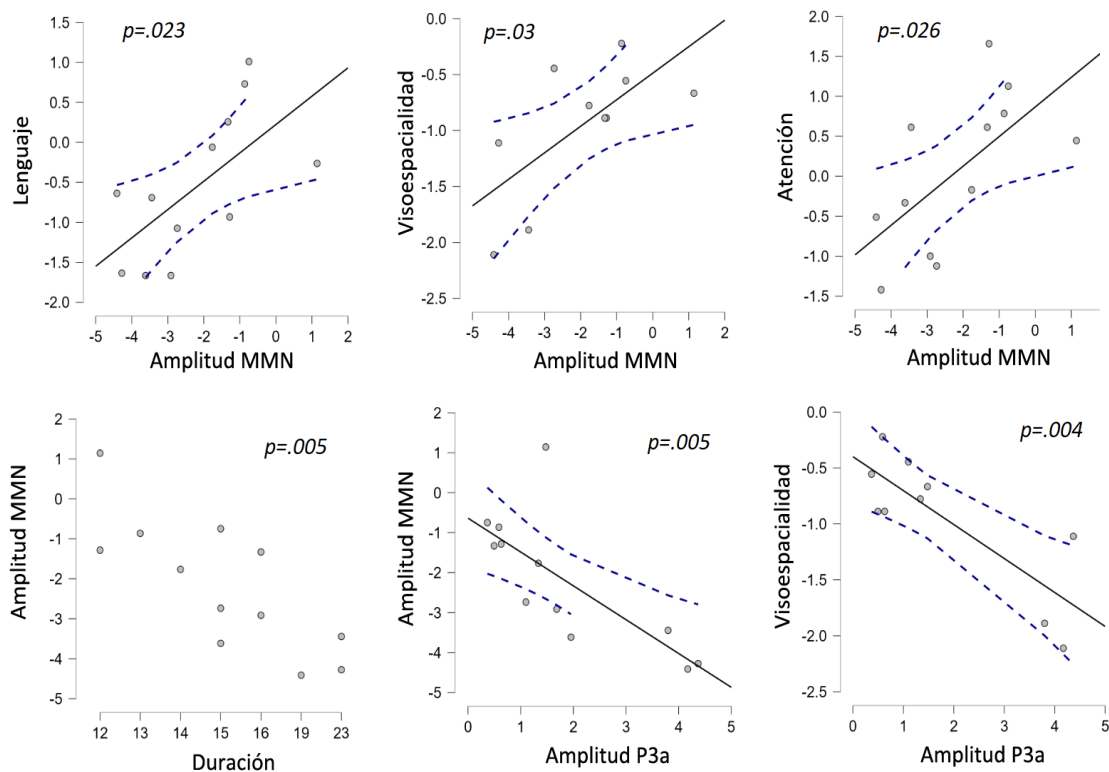
En cuanto a las variables electrofisiológicas, se observó una correlación positiva entre la amplitud de la MMN con los dominios de lenguaje ($r=.646$, $p=.023$), visoespacialidad ($r=.681$, $p=.03$) y atención ($r=.638$, $p=.026$), así como una correlación negativa con la duración del padecimiento ($r=-.748$, $p=.005$) y con la amplitud de P3a ($r=-.747$, $p=.005$) (Figura 12). La latencia de la MMN presentó una correlación positiva y moderada con los tiempos de reacción asociados a los tonos frecuentes ($r=.605$, $p=.048$). La amplitud de la P3a presentó una alta correlación negativa con el funcionamiento visoespacial ($r=-.810$, $p=.004$).

En cuanto a las variables clínicas, la duración del padecimiento presentó una correlación positiva y moderada con los síntomas de ansiedad ($r=.732$, $p=.004$) y una correlación negativa con el funcionamiento visoespacial ($r=-.701$, $p=.016$). La calidad de vida correlacionó de manera

negativa con los años de educación ($r = -.765, p = .002$), las AVD ($r = .739, p = .004$) y el estadio de H&Y ($\rho = .769, p = .002$). Finalmente, las AVD correlacionaron de manera negativa con los años de duración ($r = -.598, p = .031$) y con el estadio en la escala de H&Y ($\rho = .654, p = .015$).

Figura 12

Correlaciones observadas en la evaluación de seguimiento



Nota. Se presentan diagramas de dispersión que ilustran las correlaciones con diferencias estadísticamente significativas entre las variables neurofisiológicas y neuropsicológicas en la evaluación de seguimiento

Evaluación longitudinal

Evaluación neuropsicológica a largo plazo

Al agrupar las subpruebas en los dominios de atención y funcionamiento ejecutivo y comparar los resultados de los instrumentos no se observaron diferencias significativas entre los resultados de la evaluación neuropsicológica inicial y la evaluación de seguimiento (Tabla 13).

Tabla 13

Comparación del desempeño cognitivo en las evaluaciones inicial y de seguimiento.

	Inicial	Seguimiento	<i>t</i>	<i>p</i>	<i>d</i>
Dominios					
WCST-C	-1.372	-.093	-4.446	.999	-1.340
Dígitos en progresión	-.362	.128	-1.671	.940	-.463
Dígitos en regresión	-.487	-.565	.337	.371	.093
Stroop-A	.558	-.062	1.572	.074	.474
Stroop-B	-.237	.178	-1.361	.898	-.410
Stroop-C	-.709	-.631	-.265	.602	-.080
Compuestos					
Atención	.029	-.015	.190	.426	.053
Funciones ejecutivas	-.713	-.710	-.016	.506	-.004

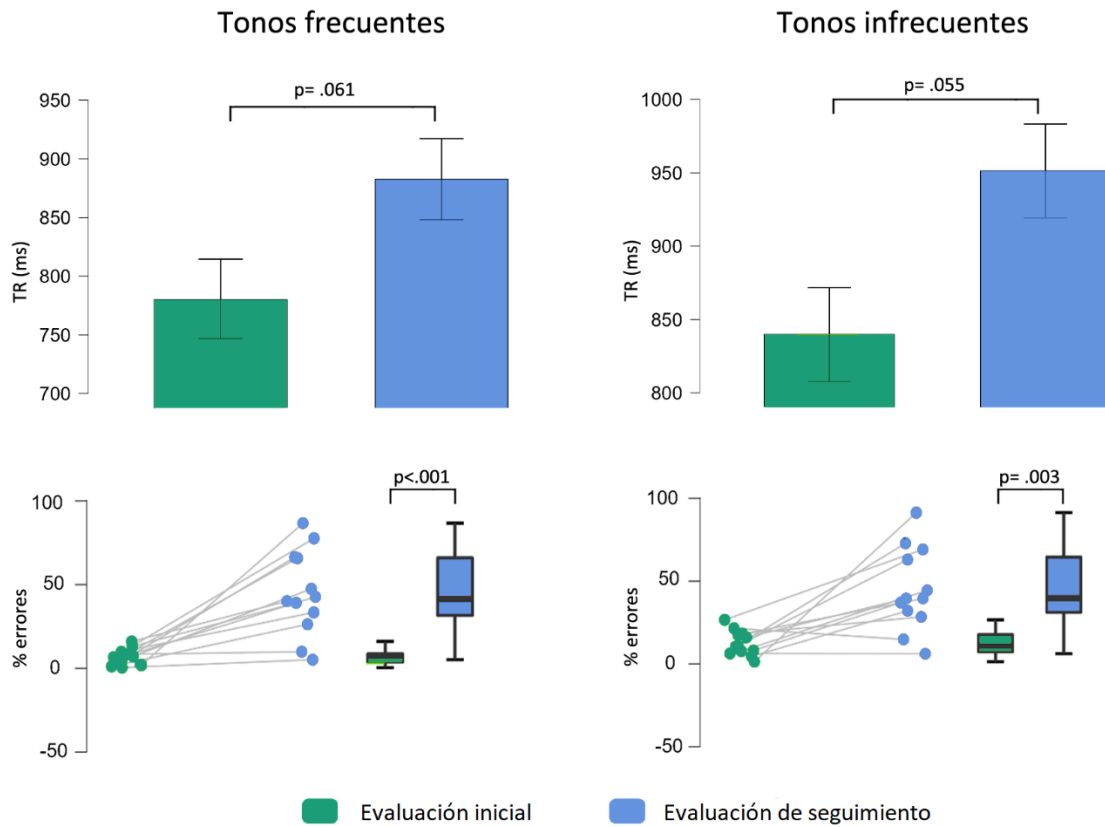
Nota. Se presenta la comparación de las puntuaciones Z obtenidas durante la evaluación inicial y la evaluación de seguimiento. *WCST-C*, Número de categoría completas del Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin.

Evaluación neurofisiológica longitudinal

Al analizar el desempeño conductual, se presentó un aumento significativo en el número de errores durante la evaluación de seguimiento, al ser comparados con la evaluación inicial, para ambos tonos (Figura 13). En cuanto a las características electrofisiológicas, se presentó una disminución significativa en la latencia de P3a y en la amplitud de la MMN en la evaluación de seguimiento, comparadas con la evaluación inicial (Tabla 14). Al considerar el diagnóstico realizado en la evaluación de seguimiento, las personas del grupo con D-EP presentaron una mayor amplitud de la MMN en la evaluación inicial, al ser comparados con el grupo con D-EP (Tabla 15).

Figura 13

Comparación entre la evaluación inicial y de seguimiento en el paradigma oddball



Nota. Las gráficas de barras indican un mayor tiempo de reacción (TR) para los tonos frecuentes e infrecuentes en la evaluación post. Los diagramas de dispersión permiten observar un aumento significativo en el porcentaje de errores en la evaluación de seguimiento.

Análisis longitudinal de correlación

Finalmente, al analizar la relación entre las características electrofisiológicas del PD obtenidas en la evaluación inicial con los resultados obtenidos en la evaluación de seguimiento, la amplitud de la MMN correlacionó de manera negativa con el deterioro de las AVD ($r = -.631$, $p = .021$) y de manera positiva con el puntaje del MoCA ($r = .694$, $p = .026$); la amplitud de la P3a presentó una correlación negativa con la latencia de la MMN ($r = -.761$, $p = .004$) y con la latencia de la RON ($r = -.649$, $p = 0.22$).

Finalmente, el puntaje del MMSE en la evaluación inicial correlacionó de manera positiva con la latencia de P3a en la evaluación de seguimiento ($r = .692$, $p = .013$) (Figura 14).

Tabla 14

Comparación longitudinal de las variables conductuales y neurofisiológicas

	Inicial	Seguimiento	<i>t</i>	<i>p</i>	<i>d</i>
Conductuales					
TR frecuentes	779.993	882.646	-1.685	.061	-.508
TR infrecuentes	839.792	951.287	-1.755	.055	-.529
% errores frecuentes	6.842	45.028	-4.380	<.001	-1.320
% errores infrecuentes	12.417	44.856	-3.486	.003	-1.051
Latencia (ms)					
MMN	170.462	158.917	.293	.775	.085
P3a	350.923	311.667	3.062	.011	.884
RON	534.769	519.500	.511	.619	.148
Amplitud (mcV)					
MMN	-2.069	-2.187	.862	.407	.249
P3a	2.839	1.831	1.935	.079	.559
RON	-4.346	-2.717	-2.791	.018	-.806

Nota. Se presenta la comparación mediante una prueba *t* de medidas repetidas para los tiempos de reacción, porcentaje de errores, latencia y amplitud entre ambas evaluaciones.

Tabla 15

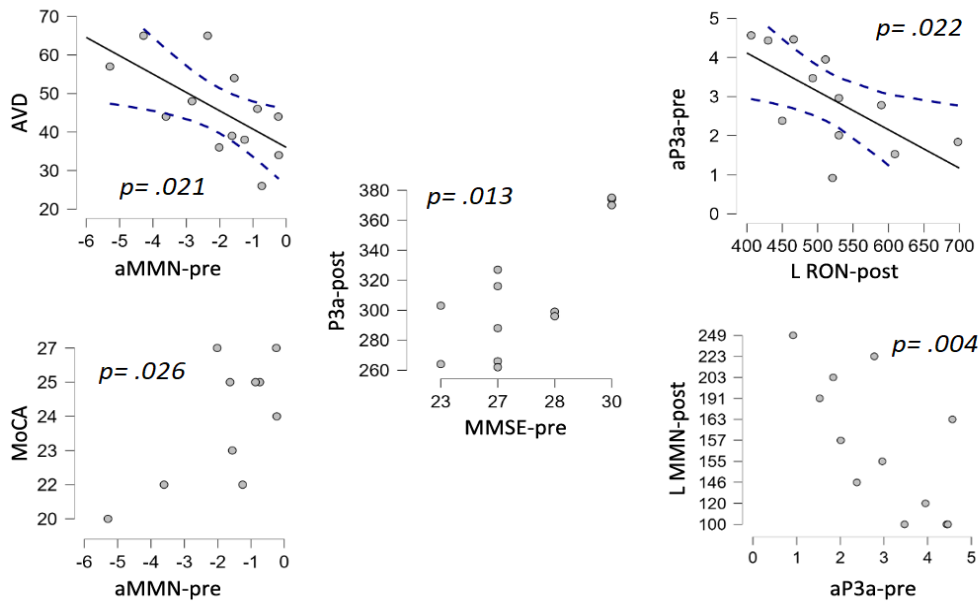
Comparación longitudinal de las características neurofisiológicas y neuropsicológicas

	Evaluación de seguimiento		<i>t</i>	<i>p</i>	<i>d</i>
	DCL-EP	D-EP			
Latencia inicial					
MMN	155.750	194.000	-1.549	.150	-.883
P3a	352.375	348.600	.260	.799	.148
RON	522.125	555.000	-1.644	.129	-.937
Amplitud inicial					
MMN	-1.322	-3.265	2.680	.021	1.528
P3a	2.762	2.962	-.271	.792	-.154
RON	-3.841	-5.154	1.006	.336	.573

Nota. Se presenta la comparación del potencial de distracción obtenido en la evaluación inicial según el diagnóstico neuropsicológico asignado en la evaluación de seguimiento.

Figura 14

Correlación longitudinal



Nota. Se presentan correlaciones significativas entre las evaluaciones pre y post. aMMN-pre, amplitud de MMN en la evaluación pre; AVD, actividades de la vida diaria; L P3a-post, latencia de P3a en evaluación post; aP3a-pre, amplitud de P3a en la evaluación pre; LMMN-post, latencia de la MMN en la evaluación post; L RON-post, latencia de RON en la evaluación post.

Discusión

En la presente investigación se analizó la relación que existe entre los componentes del PD en personas con EP evaluadas en etapas iniciales e intermedias del padecimiento y las características neuropsicológicas y neurofisiológicas observadas en la evaluación de seguimiento tras 12 años de evolución. Se realizó una comparación longitudinal de las características clínicas y neurofisiológicas en un grupo de personas con EP para explorar si existe una relación entre ambas evaluaciones que permita identificar a personas en etapas iniciales del padecimiento con mayor riesgo de padecer un deterioro cognitivo más severo conforme la enfermedad progresa.

Nuestros hallazgos principales permiten observar una relación entre la amplitud de la MMN en la evaluación inicial y el funcionamiento cognitivo en la evaluación de seguimiento. Las personas que mostraron una mayor amplitud en la MMN en la evaluación inicial (-3.265 mcV) presentaron una mayor alteración en el funcionamiento cognitivo en la evaluación de seguimiento y se ubicaron en el grupo con D-EP, mientras que las personas del grupo con DCL-EP presentaron una menor amplitud en la MMN durante la evaluación inicial (-1.322 mcV). De manera similar, el análisis de correlación permitió observar que las personas que presentaron una mayor amplitud de la MMN en la evaluación inicial mostraron una mayor alteración en la evaluación del funcionamiento cognitivo mediante el test MoCA y en las AVD en la evaluación de seguimiento. De esta manera, nuestros hallazgos sugieren que un aumento en la amplitud de la MMN en etapas iniciales e intermedias de la EP puede utilizarse para identificar a personas que tienen un mayor riesgo de desarrollar un deterioro cognitivo severo en etapas avanzadas del padecimiento (D-EP).

Estos hallazgos permiten aportar información relevante y novedosa sobre la importancia clínica de la MMN en etapas iniciales e intermedias de la EP, la cual no se ha descrito con anterioridad. Mientras que la amplitud de la MMN ha permitido identificar a personas con demencia en etapas avanzadas de la EP (Bronnick et al., 2010), las características neurofisiológicas

de la MMN en etapas iniciales e intermedias de la EP no presentan diferencias significativas entre los grupos con EP y el grupo control (Solís-Vivanco et al, 2011, 2015; Pekkonen et al., 2000). En la investigación realizada por Bronnick et al. (2010) se reportó una disminución significativa en la amplitud de la MMN en personas con D-EP. Estos autores sugieren que en etapas avanzadas de la EP la progresión neuropatológica impacta en los mecanismos fisiológicos asociados con la discriminación auditiva automática, por lo que la amplitud de la MMN tiende a disminuir (Bronnick et al., 2010).

Por otra parte, Solís-Vivanco et al. (2011, 2015) y Pekkonen et al. (2000) sugieren que en etapas iniciales e intermedias de la EP la progresión neuropatología es menos severa y no tiene repercusión sobre los procesos de discriminación auditiva automática, por lo que no se observan diferencias significativas en la amplitud de la MMN en estas etapas. Al contrario de estas investigaciones, nuestros resultados permiten resaltar la importancia de la MMN en etapas iniciales de la EP, no obstante, la escasez de diseños longitudinales durante el estudio neurofisiológico en la EP ha limitado de manera considerable el empleo de la MMN como un biomarcador neurofisiológico asociado con el funcionamiento cognitivo en la EP.

Por ejemplo, el estudio sobre la evolución de los cambios neurofisiológicos asociados con la atención involuntaria en la EP se ha realizado principalmente mediante investigaciones con diseños transversales (Solís-Vivanco et al., 2011; Tachibana et al., 1997; Pekkonen et al., 2000). Tales investigaciones han hecho posible la comparación de las características neurofisiológicas en distintas etapas del padecimiento y permiten observar un aumento en la severidad de los síntomas a lo largo del tiempo (Solís-Vivanco et al., 2015; Brønnick et al., 2010). No obstante, debido la naturaleza neurodegenerativa de la EP, los diseños transversales presentan algunas limitaciones cuando se pretende estudiar la evolución gradual de sus síntomas. Si consideramos la heterogeneidad sintomatológica observada en personas con EP (Erro et al., 2013), es posible que

la comparación transversal de dos grupos distintos, en distintas etapas del padecimiento, se acompañe de una serie de variables intervinientes que se escapan al control metodológico y que pueden sesgar la interpretación de los resultados. De esta manera, como sugieren García y Marder (2017), el empleo de investigaciones con diseños longitudinales es más apropiado para analizar los cambios clínicos asociados con las enfermedades neurodegenerativas, como lo es la EP.

Teniendo en cuenta estas limitaciones metodológicas, los hallazgos de la presente investigación permiten identificar los beneficios y la importancia de emplear diseños longitudinales en el estudio de las enfermedades neurodegenerativas —en comparación con el empleo de diseños transversales. Por ejemplo, al realizar una comparación transversal de la amplitud de la MMN entre la evaluación inicial y de seguimiento, nuestros resultados permiten observar que no existen diferencias significativas entre ambas evaluaciones y, en consecuencia, es posible considerar que la MMN carece de relevancia clínica al realizar una comparación *entre-sujetos*. Al contrario, al realizar una comparación longitudinal de las características de la MMN en etapas iniciales y avanzadas del padecimiento (comparación *intra-sujetos*), nuestros hallazgos permiten resaltar —de manera novedosa— la importancia de la amplitud de la MMN en estadios iniciales e intermedios del padecimiento y sugieren su empleo como un posible biomarcador neurofisiológico asociado con el funcionamiento cognitivo en la EP.

De esta manera, el empleo de diseños longitudinales en la investigación neurofisiológica de la EP —y en otras enfermedades neurodegenerativas— permite obtener una comprensión más completa y detallada sobre la evolución gradual de los síntomas y posibilita la identificación de biomarcadores encaminados a proporcionar indicadores objetivos y medibles de los cambios neurofisiológicos asociados con estos padecimientos (Horvath et al., 2018; García y Marder, 2017; Pal et al., 2021), con la finalidad de mejorar el diagnóstico en las primeras etapas de la

enfermedad y permitir una intervención temprana y potencialmente más efectiva (Livingston et al., 2020; Balestrino & Schapira, 2020).

En cuanto al potencial P3a, nuestros resultados permiten observar una disminución en su amplitud en evaluación de seguimiento ($M= 1.831$ mcV $DE= 1.47$), comparada con la evaluación inicial ($M= 2.839$ mcV, $DE= 1.25$). A pesar de que la diferencia entre la amplitud de P3a entre ambas evaluaciones no fue estadísticamente significativa ($t= 1.935$, $p= 0.079$), nuestros resultados son consistentes con el estudio realizado por Solís-Vivanco et al. (2015), donde se reporta que la amplitud de P3a tiende a disminuir conforme la enfermedad progresa, y de esta manera, se ha considerado como un indicador neurofisiológico de la evolución del padecimiento. Mientras que en el estudio de Solís-Vivanco et al. (2015) se reportó una reducción aproximada de 0.1 mcV por cada año transcurrido tras el inicio de los síntomas motores, nuestros resultados señalan una disminución en promedio de .084 mV por cada año transcurrido. Aun cuando se observa una semejanza entre ambas investigaciones, el tamaño de la muestra reducido y la ausencia de significancia estadística en nuestra investigación no nos permiten aportar evidencia sólida sobre la utilidad de la P3a como un biomarcador neurofisiológico asociado con la progresión de la EP, y señalan —nuevamente— la necesidad de implementar diseños de investigación longitudinales durante el estudio neurofisiológico de la EP.

El potencial de distracción y la neurofisiología cognitiva

Existe evidencia clínica que sugiere que la reducción en la amplitud de los PREs se encuentra asociada con la alteración en el funcionamiento cognitivo en distintos trastornos neurológicos como la enfermedad de Alzheimer y la EP (Tachibana et al., 1997; Olichney et al., 2011; Brennan y Baskin-Sommers, 2018). Además, se ha sugerido que la disminución en la amplitud de los PREs se asocia con una mayor dificultad para dirigir los recursos cognitivos a un estímulo particular (Barry et al., 2011; Escera et al., 2003), por lo que en el caso de las enfermedades neurodegenerativas

como la EP (Solís-Vivanco et al., 2011, 2015) y la enfermedad de Alzheimer (Horvath et al., 2018), es posible observar una reducción en la amplitud de los PREs conforme la enfermedad progresa.

Al contrario de estas investigaciones, nuestros resultados no presentan diferencias significativas al comparar la amplitud de los PREs entre las evaluaciones inicial y de seguimiento. No obstante, al considerar los resultados de la evaluación neuropsicológica, es posible observar que las personas con D-EP presentan una mayor amplitud en la MMN y P3a que las personas con DCL-EP. Esta aparente contradicción resalta la complejidad presente durante la integración e interpretación de los registros neurofisiológicos y el funcionamiento cognitivo (neurofisiología cognitiva) y permite señalar la importancia del empleo conjunto de los PREs y la evaluación neuropsicológica en el estudio de las enfermedades neurodegenerativas como la EP. La asociación identificada entre el funcionamiento cognitivo y la amplitud de los PREs en etapas iniciales del padecimiento (Solís-Vivanco et al., 2011, 2015) puede verse afectada por distintas variables confusoras no identificadas en etapas avanzadas del padecimiento, donde la progresión fisiopatológica se ha extendido por distintas regiones corticales y subcorticales (Braak et al., 2003; Braak et al., 2006; Gorges et al., 2020) y el funcionamiento neuronal presenta cambios significativos que van más allá de la disfunción en la asignación de recursos neuronales para la detección automática de estímulos auditivos valorada mediante el PD (Escera et al., 2003).

De esta manera, es probable que el aumento en los PREs observado en el grupo de personas con D-EP se relacione con los cambios en la actividad cerebral asociados con una progresión patológica más severa (Gratewicke et al., 2015; Dubois et al., 2007; Emre et al., 2007). Por ejemplo, el modelo PASA (*posterior–anterior shift in aging*) propuesto por Davis et al. (2008) sugiere que las personas adultas presentan una mayor activación en regiones frontales comparadas con personas jóvenes. Este modelo postula que en la juventud las regiones corticales se encuentran en un funcionamiento óptimo y la actividad cortical posterior y anterior presenta

una activación más o menos similar, sin embargo, conforme la edad avanza y devienen mayores alteraciones en el funcionamiento cortical posterior, las personas en la vejez requieren de una mayor activación de regiones anteriores para compensar las deficiencias presentadas en las regiones posteriores (Davis et al., 2008; O'Connell et al., 2012). Considerando la naturaleza neurodegenerativa de la EP, y de manera particular las alteraciones en regiones parietales observadas en personas con D-EP (Gratwicke et al., 2015), es posible que los cambios en la actividad cortical posterior propuestas por Davis et al. (2008) se presenten de manera más acentuada en personas con EP.

De manera alternativa, es posible relacionar el aumento en la amplitud del PD en el grupo de personas con D-EP con la progresión neuropatológica de regiones corticales anteriores en los estadios avanzados de la EP (Braak y Del Tredici, 2017; Aarsland et al., 2021). Desde un enfoque neuropsicológico, es probable que la disfunción de los sistemas fronto-estriatales interfiera con el correcto funcionamiento de los mecanismos inhibitorios, por lo que el aumento en los PREs observado en personas con D-EP puede ser considerado como un signo de liberación asociado con la captura atencional automática de la disparidad. No obstante, se requiere una mayor investigación sobre la neurofisiología cognitiva en personas en etapas avanzadas de la EP que permita contrastar nuestros resultados.

La progresión sintomatológica en la enfermedad de Parkinson

El estudio de enfermedades neurodegenerativas como la EP requiere el empleo de metodologías longitudinales que permitan realizar un seguimiento a largo plazo sobre la evolución de los síntomas clínicos (Götzelmann et al., 2021). De acuerdo con esta metodología, al comparar la sintomatología que presentaron las personas en etapas iniciales y avanzadas del padecimiento, nuestros resultados permiten observar un aumento significativo en la cantidad y severidad de los síntomas —motores y no motores—conforme la EP evoluciona. Estos hallazgos son consistentes

con diversas investigaciones sobre el funcionamiento cognitivo en la EP, donde la evolución del padecimiento a menudo se acompaña de un aumento en la prevalencia y severidad de los síntomas (Dubois et al., 2007; Litvan et al., 2012; Erro et al., 2015; Gryc et al., 2020; Aarsland et al., 2021; Andersson et al., 2021; Horne et al., 2021; Maggi et al., 2021; Tansey et al., 2022).

A pesar de esto, algunas investigaciones han considerado la presencia de estos síntomas como criterios de exclusión al estudiar el funcionamiento cognitivo en la EP, bajo el supuesto de que la evaluación de personas con síntomas motores severos puede interferir con la ejecución de las tareas y afectar la calidad y la objetividad de los resultados neuropsicológicos (Khoo et al., 2013; Kurlawala et al., 2021; Marinus et al., 2003; Muslimović et al., 2005; Pisani et al., 2015). Sin embargo, es importante tener en cuenta que la exclusión de personas en estadios avanzados de la EP interfiere con el estudio longitudinal de los síntomas asociados con la enfermedad y limita la generalización de los resultados.

Por ejemplo, el estudio sobre la actividad neurofisiológica asociada con la atención auditiva involuntaria en personas con EP se ha enfocado principalmente en describir sus características en los estadios iniciales e intermedios del padecimiento (Jafari et al., 2020; Pauletti et al., 2019; Solís-Vivanco et al., 2011, 2015), mientras que la investigación de los estadios avanzados de la EP —particularmente en personas con D-EP— ha presentado un menor desarrollo (Brønneck et al., 2010; Tachibana et al., 1997). Esta postura limita el estudio longitudinal del *continuum* en el que se desarrollan los síntomas en las enfermedades neurodegenerativas (Götzelmann et al., 2021). De esta manera, se sugiere que al estudiar a personas con EP en etapas avanzadas se utilicen criterios clínicos de inclusión y exclusión lo suficientemente amplios como para considerar toda la gama de síntomas motores y no motores presentes en los distintos estadios de la EP, y con ello, sea posible mejorar la comprensión sobre la progresión sintomatológica a lo largo del padecimiento.

Consideraciones sobre la valuación neuropsicológica

El empleo de la evaluación neuropsicológica durante el estudio del funcionamiento cognitivo en personas con EP ha permitido identificar una amplia gama de síntomas neuropsicológicos que van más allá de las alteraciones en el funcionamiento ejecutivo comúnmente presentes en etapas iniciales de la EP (Solís-Vivanco et al., 2011; Aarsland et al., 2021). Con la finalidad de realizar una valoración neuropsicológica exhaustiva y de acuerdo con las recomendaciones de la MDS (Goetz et al., 2009; Litvan et al., 2012), nuestra batería neuropsicológica se conformó utilizando al menos dos pruebas neuropsicológicas para cada uno de los dominios cognitivos valorados. La selección de los instrumentos se realizó siguiendo dos criterios principales, en primer lugar, se seleccionaron aquellos instrumentos estandarizados en población mexicana adecuados para realizar una valoración objetiva del funcionamiento cognitivo, de acuerdo con la edad y el nivel de escolaridad de cada participante; en segundo lugar, con la finalidad de realizar una comparación longitudinal del funcionamiento cognitivo se tomaron en cuenta los instrumentos utilizados por Solís-Vivanco et al. (2011), sin embargo, debido a que se han reportado sesgos en la validez al utilizar el MMSE para valorar el deterioro cognitivo en la EP (Lucza et al., 2015; Mamikonyan et al., 2009; Nazem et al., 2009; Zadikoff et al., 2008), éste instrumento fue sustituido por el test MoCA, al ser considerado como un instrumento con mayor pertinencia clínica para esta población (Hoops et al., 2009; Nazem et al., 2009).

De manera similar a lo reportado en la literatura (Gratwicke et al., 2015; Aarsland et al., 2021), nuestros hallazgos permiten observar una progresión de los síntomas cognitivos conforme la enfermedad evoluciona. Por ejemplo, mientras que en la evaluación inicial se presentaron principalmente alteraciones en el funcionamiento ejecutivo (Solís-Vivanco et al., 2011), en la evaluación de seguimiento se observó una alteración prácticamente todos los dominios cognitivos. Mientras que las personas con DCL-EP presentaron un desempeño ligeramente disminuido en la

evaluación neuropsicológica, las personas con D-EP presentaron una mayor alteración en los dominios de visoespacialidad, atención y funcionamiento ejecutivo. Estos hallazgos concuerdan con lo reportado por Gratwicke et al. (2015), quienes mencionan que en etapas avanzadas de la EP la neurodegeneración se propaga más allá de las regiones corticales frontales afectadas en etapas iniciales, y alcanza regiones parietales y temporales, por lo que es común observar alteraciones tanto en los procesos de integración visoespacial como en el procesamiento mnésico. Por lo tanto, al estudiar el deterioro cognitivo en personas con EP se sugiere evitar el uso de escalas de evaluación breves o de cribado —incluso en etapas iniciales del padecimiento—, y en su lugar, implementar una batería de evaluación neuropsicológica que permita valorar de manera exhaustiva las características del funcionamiento cognitivo en esta población.

Además, la gran heterogeneidad de síntomas en la EP requiere la implementación de escalas clínicas enfocadas a valorar el impacto de otros SNM — como los neuropsiquiátricos o los trastornos del sueño— en las AVD y en la calidad de vida de las personas. Por ejemplo, de manera similar a lo reportado por Schapira et al. (2017), nuestros resultados permiten observar un aumento significativo en la prevalencia de síntomas neuropsiquiátricos en estadios avanzados de la EP, mientras que en la evaluación inicial sólo el 16% de la muestra refirió la presencia de síntomas depresivos moderados y severos, el porcentaje ascendió hasta un 46% en etapas avanzadas del padecimiento. En cuanto a la sintomatología ansiosa, la ausencia de una valoración inicial no permitió analizar la magnitud del cambio de los síntomas ansiosos a lo largo del padecimiento, sin embargo, durante la evaluación de seguimiento cerca de la mitad de la muestra refirió la presencia de síntomas ansiosos moderados y severos, y de esta manera, como menciona Goldman y Postuma (2014), la presencia de síntomas de ansiedad desde etapas prodrómicas requiere considerar a la ansiedad como un factor de riesgo en la EP y se sugiere incluir su valoración desde estadios iniciales del padecimiento.

Chaudhuri et al., (2006) reportaron que la presencia de trastornos del sueño tiende a aumentar su prevalencia en los estadios avanzados del padecimiento, lo cual se relacionó con nuestros resultados, donde el 77% de la muestra reportó una alteración significativa durante sus horas de sueño, así como una alta prevalencia en el consumo de inductores del sueño, sin embargo, ninguna de las personas refiere haber recibido un diagnóstico clínico de trastorno del sueño. Este es un claro ejemplo de lo mencionado por Chaudhuri et al., (2010), quienes sugieren que una probable razón por la que se suele omitir el diagnóstico de SNM en la EP, es originada por la desinformación sobre la amplia gama de SNM presentes a lo largo del padecimiento, y del mismo modo, es probable que durante la consulta médica se indague con mayor énfasis en la progresión de la sintomatología motora, dejando de lado los SNM. Por lo tanto, los programas de intervención neuropsicológica adquieren un papel fundamental para combatir la falta de información respecto a la EP, donde las sesiones de psicoeducación tienen como finalidad hacer del conocimiento de los pacientes y familiares la extensa gama de SNM presentes a lo largo de la EP, de tal manera que sea posible monitorear y reportar la aparición de estos síntomas, y con ello, el personal clínico pueda realizar ajustes farmacológicos y terapéuticos necesarios para controlar la evolución sintomatológica.

En cuanto a la valoración de las AVD en personas con EP, es necesario realizar algunas consideraciones. Teniendo en cuenta que la funcionalidad de las personas con EP puede verse afectada por una diversidad de dificultades, es importante discernir entre una alteración en las AVD originada por una disfunción cognitiva (v.g., cuando una persona presenta apraxia del vestir y tiene dificultades para organizar espacialmente la secuencia de movimientos necesarios para colocarse una prenda) o una disfunción que es consecuencia de las alteraciones motoras asociadas al padecimiento (v.g., cuando una persona presenta rigidez y poca flexibilidad en los miembros superiores y presenta dificultades al intentar colocarse una prenda). Considerando que la

alteración en el funcionamiento de las AVD originada por el deterioro cognitivo es una condición indispensable para realizar un diagnóstico diferencial entre D-EP y DCL-EP (Petersen, 2004; Goetz et al., 2009; Litvan et al., 2011; Pagonabarraga y Kulisevsky, 2012), se debe tener especial cuidado en distinguir que la causa de las limitaciones funcionales que reportan los familiares de personas con EP sea debida a un problema en el funcionamiento cognitivo —un deterioro cognitivo lo suficientemente severo como para interferir con las actividades cotidianas— y no a una incapacidad o dificultad en los movimientos necesarios para realizar las actividades cotidianas.

En cuanto a la calidad de vida, nuestros resultados coinciden con Jenny et al. (2020), quienes han reportado una disminución en la calidad de vida en las etapas avanzadas de la EP debido al aumento de la carga neuropatológica y de los síntomas clínicos. Sin embargo, nuestros resultados permiten observar una diferencia entre la relación de la calidad de vida y la presencia de síntomas motores y no motores. Por ejemplo, se observó una relación significativa entre el aumento en la severidad del deterioro cognitivo y la disminución en la calidad de vida, mientras que la cantidad y gravedad de los síntomas motores no presentó una relación significativa con la calidad de vida. Estos resultados son semejantes con lo reportado por Rosqvist et al. (2022), quienes señalan que la presencia de SNM —a diferencia de los síntomas motores— se asocian con una peor calidad de vida en la EP y resaltan la importancia de incluir escalas clínicas que aborden los SNM y vayan más allá de evaluación de los síntomas motores al estudiar a personas con EP.

La presente investigación presentó algunas limitaciones durante su ejecución. De manera inicial, el tamaño de la muestra analizado es pequeño y se carece del poder estadístico necesario para poder realizar aseveraciones sobre los resultados observados. En segundo lugar, al realizar un registro electroencefalográfico en personas en etapas avanzadas de la EP es posible observar una serie de complicaciones asociadas con las características intrínsecas de este padecimiento. Por ejemplo, el hecho de que la EP sea un trastorno caracterizado por la presencia de movimientos

involuntarios —los cuales suelen atenuarse en los estadios más avanzados— puede ocasionar una serie de artefactos durante el registro de EEG. La presencia de estos artefactos asociados a los movimientos involuntarios —de temblor y rigidez— puede disminuir la cantidad de épocas obtenidas durante el promedio de los PREs y con ello, limitar la interpretación sobre el PD en la EP. Finalmente, a pesar de que todos los participantes se encontraban en tratamiento farmacológico en el momento de la evaluación, debido al confinamiento originado por la pandemia de COVID-19, la mayoría de ellos suspendieron sus revisiones neurológicas en los dos años previos a la evaluación y refirieron una disminución progresiva en el efecto del medicamento y un aumento en la presencia de síntomas en los últimos meses. Con la finalidad de evitar sesgos durante la valoración asociados al desajuste farmacológico, el horario de evaluación fue elegido considerando el momento en que la persona se encontrase con el mayor efecto del medicamento posible, sin embargo, se sugiere precaución al interpretar estos resultados.

Con la finalidad de superar estas limitaciones, es necesaria la implementación de criterios de inclusión lo suficientemente amplios como para considerar la amplia gama de síntomas clínicos que presentan las personas con enfermedad de Parkinson, y que, de esta manera, sea posible diseñar paradigmas experimentales adecuados a las dificultades en el movimiento y en la cognición presentes en las distintas etapas del padecimiento.

Conclusiones

El empleo conjunto de los PREs y la evaluación neuropsicológica como herramienta diagnóstica es fundamental para el estudio del funcionamiento cognitivo en personas con EP y para la búsqueda de biomarcadores neurofisiológicos objetivos asociados con el deterioro cognitivo. Nuestros resultados señalan que las personas con una mayor amplitud de la MMN en etapas iniciales del padecimiento presentan un mayor riesgo de desarrollar deterioro cognitivo severo conforme la enfermedad evoluciona y sugieren el empleo de la MMN como un biomarcador neurofisiológico asociado con el deterioro cognitivo. Por otra parte, la disminución progresiva observada en la amplitud de la P3a a lo largo del padecimiento sugiere su empleo como un biomarcador asociado con la progresión de la enfermedad, no obstante, se requiere un mayor número de investigaciones que permitan corroborar estos hallazgos.

Referencias bibliográficas

- Aarsland, D., Batzu, L., Halliday, G. M., Geurtsen, G. J., Ballard, C., Ray Chaudhuri, K. y Weintraub, D. (2021). Parkinson disease-associated cognitive impairment. *Nature Reviews Disease Primers*, 7(1), 1–21. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00280-3>
- Aarsland, D., Brønneck, K., Larsen, J. P., Tysnes, O. B. y Alves, G. (2009). Cognitive impairment in incident, untreated parkinson disease: The norwegian parkwest study. *Neurology*, 72(13), 1121–1126. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000338632.00552.cb>
- Aarsland, D., Creese, B., Politis, M., Chaudhuri, K. R., Ffytche, D. H., Weintraub, D. y Ballard, C. (2017). Cognitive decline in Parkinson disease. *Nature Reviews Neurology*, 13(4), 217–231. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2017.27>
- Aguilar-Navarro, S. G., Mimenza-Alvarado, A. J., Palacios-García, A. A., Samudio-Cruz, A., Gutiérrez-Gutiérrez, L. A. y Ávila-Funes, J. A. (2018). Validity and Reliability of the Spanish Version of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) for the Detection of Cognitive Impairment in Mexico. *Revista Colombiana de Psiquiatría*, 47(4), 237–243. <https://doi.org/10.1016/j.rcp.2017.05.003>
- Alzahrani, H. y Venneri, A. (2018). Cognitive rehabilitation in Parkinson's disease: A systematic review. *Journal of Parkinson's Disease*, 8(2), 233–245. <https://doi.org/10.3233/JPD-171250>
- Anang, J. B., Gagnon, J. F., Bertrand, J. A., Romenets, S. R., Latreille, V., Panisset, M., Montplaisir, J. y Postuma, R. B. (2014). Predictors of dementia in Parkinson disease: a prospective cohort study. *Neurology*, 83(14), 1253–1260. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000842>
- Andersson, S., Josefsson, M., Stiernman, L. J. y Rieckmann, A. (2021). Cognitive Decline in Parkinson's Disease: A Subgroup of Extreme Decliners Revealed by a Data-Driven Analysis of Longitudinal Progression. *Frontiers in Psychology*, 12(September). <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.729755>

- Antonini, A., Barone, P., Marconi, R., Morgante, L., Zappulla, S., Pontieri, F. E., Ramat, S., Ceravolo, M. G., Meco, G., Cicarelli, G., Pederzoli, M., Manfredi, M., Ceravolo, R., Mucchiut, M., Volpe, G., Abbruzzese, G., Bottacchi, E., Bartolomei, L., Ciacci, G., ... Colosimo, C. (2012). The progression of non-motor symptoms in Parkinson's disease and their contribution to motor disability and quality of life. *Journal of Neurology*, *259*(12), 2621–2631. <https://doi.org/10.1007/s00415-012-6557-8>
- Armstrong, M. J. y Okun, M. S. (2020). Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, *323*(6), 548–560. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.22360>
- Ascherio, A. y Schwarzschild, M. A. (2016). The epidemiology of Parkinson's disease: Risk factors and prevention. *The Lancet Neurology*, *15*(12), 1257–1272. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)30230-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30230-7)
- Azamat, S., Betul, D., Erdogdu, E., Kicik, A. y Cengiz, S. (2021). Detection of visual and frontoparietal network perfusion deficits in Parkinson's disease dementia. *European Journal of Radiology*, *144*(September), 109985. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2021.109985>
- Babiloni, C., De Pandis, M. F., Vecchio, F., Buffo, P., Sorpresi, F., Frisoni, G. B. y Rossini, P. M. (2011). Cortical sources of resting state electroencephalographic rhythms in Parkinson's disease related dementia and Alzheimer's disease. *Clinical Neurophysiology*, *122*(12), 2355–2364. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2011.03.029>
- Bae, Y. J., Kim, J. M., Sohn, C. H., Choi, J. H., Choi, B. S., Song, Y. S., Nam, Y., Cho, S. J., Jeon, B. y Kim, J. H. (2021). Imaging the substantia nigra in Parkinson disease and other Parkinsonian syndromes. *Radiology*, *300*(2), 260–278. <https://doi.org/10.1148/radiol.2021203341>

- Balestrino, R. y Schapira, A. H. V. (2020). Parkinson disease. *European Journal of Neurology*, 27(1), 27–42. <https://doi.org/10.1111/ene.14108>
- Ballard, C., Ziabreva, I., Perry, R., Larsen, J. P., O'Brien, J., McKeith, I., Perry, E. y Aarsland, D. (2006). Differences in neuropathologic characteristics across the Lewy body dementia spectrum. *Neurology*, 67(11), 1931–1934. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000249130.63615.cc>
- Berg, D., Adler, C. H., Bloem, B. R., Chan, P., Gasser, T., Goetz, C. G., Halliday, G., Lang, A. E., Lewis, S., Li, Y., Liepelt-Scarfone, I., Litvan, I., Marek, K., Maetzler, C., Mi, T., Obeso, J., Oertel, W., Olanow, C. W., Poewe, W., ... Postuma, R. B. (2018). Movement disorder society criteria for clinically established early Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 33(10), 1643–1646. <https://doi.org/10.1002/mds.27431>
- Berg, D., Postuma, R. B., Adler, C. H., Bloem, B. R., Chan, P., Dubois, B., Gasser, T., Goetz, C. G., Halliday, G., Joseph, L., Lang, A. E., Liepelt-Scarfone, I., Litvan, I., Marek, K., Obeso, J., Oertel, W., Olanow, C. W., Poewe, W., Stern, M. y Deuschl, G. (2015). MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 30(12), 1600–1611. <https://doi.org/10.1002/mds.26431>
- Bezdicek, O., Červenková, M., Moore, T. M., Stepankova Georgi, H., Sulc, Z., Wolk, D. A., Weintraub, D. A., Moberg, P. J., Jech, R., Kopecek, M. y Roalf, D. R. (2020). Determining a Short Form Montreal Cognitive Assessment (s-MoCA) Czech Version: Validity in Mild Cognitive Impairment Parkinson's Disease and Cross-Cultural Comparison. *Assessment*, 27(8), 1960–1970. <https://doi.org/10.1177/1073191118778896>
- Biswas, S. y Bagchi, A. (2022). Study of the Effects of Nicotine and Caffeine for the Treatment of Parkinson's Disease. *Applied Biochemistry and Biotechnology*, 0123456789. <https://doi.org/10.1007/s12010-022-04155-5>

- Biundo, R., Weis, L., Facchini, S., Formento-Dojot, P., Vallelunga, A., Pilleri, M. y Antonini, A. (2014). Cognitive profiling of Parkinson disease patients with mild cognitive impairment and dementia. *Parkinsonism and Related Disorders*, 20(4), 394–399. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.01.009>
- Boon, L. I., Geraedts, V. J., Hillebrand, A., Tannemaat, M. R., Contarino, M. F., Stam, C. J. y Berendse, H. W. (2019). A systematic review of MEG-based studies in Parkinson ' s disease: The motor system and beyond. *January*, 2827–2848. <https://doi.org/10.1002/hbm.24562>
- Braak, H., Del Tredici, K., Rüb, U., De Vos, R. A. I., Jansen Steur, E. N. H., y Braak, E. (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging*, 24(2), 197–211. [https://doi.org/10.1016/S0197-4580\(02\)00065-9](https://doi.org/10.1016/S0197-4580(02)00065-9)
- Braak, H., Rüb, U., Schultz, C. y Del Tredici, K. (2006). Vulnerability of cortical neurons to Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Journal of Alzheimer's Disease*, 9(SUPPL. 3), 35–44. <https://doi.org/10.3233/jad-2006-9s305>
- Braak, H., Rüb, U., y Del Tredici, K. (2006). Cognitive decline correlates with neuropathological stage in Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, 248(1–2), 255–258. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2006.05.011>
- Braak, H., y Del Tredici, K. (2017). Neuropathological Staging of Brain Pathology in Sporadic Parkinson's disease: Separating the Wheat from the Chaff. *Journal of Parkinson's Disease*, 7(s1), S73–S87. <https://doi.org/10.3233/JPD-179001>
- Breckenridge, C. B., Berry, C., Chang, E. T., Sielken, R. L. y Mandel, J. S. (2016). Association between Parkinson's disease and cigarette smoking, rural living, well-water consumption, farming and pesticide use: Systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*, 11(4), 1–42. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151841>

Brønneck, K. S., Nordby, H., Larsen, J. P. y Aarsland, D. (2010). Disturbance of automatic auditory change detection in dementia associated with Parkinson's disease: A mismatch negativity study. *Neurobiology of Aging*, *31*(1), 104–113.

<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2008.02.021>

Cai, M., Dang, G., Su, X., Zhu, L., Shi, X., Che, S., Lan, X., Luo, X. y Guo, Y. (2021). Identifying mild cognitive impairment in Parkinson's disease with electroencephalogram functional connectivity. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *13*(July), 1–10.

<https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.701499>

Calabresi, P., Picconi, B., Tozzi, A., Ghiglieri, V. y Di Filippo, M. (2014). Direct and indirect pathways of basal ganglia: A critical reappraisal. *Nature Neuroscience*, *17*(8), 1022–1030.

<https://doi.org/10.1038/nn.3743>

Cao, F., Guan, X., Ma, Y., Shao, Y. y Zhong, J. (2020). Altered functional network associated with cognitive performance in early Parkinson disease measured by eigenvector centrality mapping. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *12*(October), 1–7.

<https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.554660>

Cerasa, A. y Quattrone, A. (2015). The effectiveness of cognitive treatment in patients with Parkinson's disease: A new phase for the neuropsychological rehabilitation. *Parkinsonism and Related Disorders*, *21*(2), 165. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.11.012>

Chaudhuri, K. R., Prieto-Jurcynska, C., Naidu, Y., Mitra, T., Frades-Payo, B., Tluk, S., Ruessmann, A., Odin, P., Macphee, G., Stocchi, F., Ondo, W., Sethi, K., Schapira, A. H. V., Castrillo, J. C. M. y Martinez-Martin, P. (2010). The nondeclaration of nonmotor symptoms of Parkinson's disease to health care professionals: An international study using the nonmotor symptoms questionnaire. *Movement Disorders*, *25*(6), 704–709. <https://doi.org/10.1002/mds.22868>

- Chou, K. L., Amick, M. M., Brandt, J., Camicioli, R., Frei, K., Gitelman, D., Goldman, J., Growdon, J., Hurtig, H. I., Levin, B., Litvan, I., Marsh, L., Simuni, T., Tröster, A. I. y Uc, E. Y. (2010). A recommended scale for cognitive screening in clinical trials of Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 25(15), 2501–2507. <https://doi.org/10.1002/mds.23362>
- Cohen, R. A. (2014). The Neuropsychology of Attention. En *The Neuropsychology of Attention*. <https://doi.org/10.1007/978-0-387-72639-7>
- Corbetta, M. y Shulman, G. L. (2002). Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nature Reviews Neuroscience*, 3(3), 201–215. <https://doi.org/10.1038/nrn755>
- Cui, G., Jun, S. B., Jin, X., Pham, M. D., Vogel, S. S., Lovinger, D. M. y Costa, R. M. (2013). Concurrent activation of striatal direct and indirect pathways during action initiation. *Nature*, 494(7436), 238–242. <https://doi.org/10.1038/nature11846>
- Davis, S. W., Dennis, N. A., Daselaar, S. M., Fleck, M. S. y Cabeza, R. (2008). Qué PASA? the posterior-anterior shift in aging. *Cerebral Cortex*, 18(5), 1201–1209. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhm155>
- De Groote, E., De Keyser, K., Bockstael, A., Botteldooren, D., Santens, P. y De Letter, M. (2020). Central auditory processing in parkinsonian disorders: A systematic review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 113, 111–132. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.03.001>
- Devignes, Q., Viard, R., Betrouni, N., Carey, G., Kuchcinski, G., Defebvre, L., Leentjens, A. F. G., Lopes, R. y Dujardin, K. (2021). Posterior Cortical Cognitive Deficits Are Associated With Structural Brain Alterations in Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 13, 1–15. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.668559>

- Díez-Cirarda, M., Ibarretxe-Bilbao, N., Peña, J. y Ojeda, N. (2018). Neurorehabilitation in Parkinson's Disease: A Critical Review of Cognitive Rehabilitation Effects on Cognition and Brain. *Neural Plasticity*, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/2651918>
- Dorsey, E. R., Elbaz, A., Nichols, E., Abd-Allah, F., Abdelalim, A., Adsuar, J. C., Ansha, M. G., Brayne, C., Choi, J. Y. J., Collado-Mateo, D., Dahodwala, N., Do, H. P., Edessa, D., Endres, M., Fereshtehnejad, S. M., Foreman, K. J., Gankpe, F. G., Gupta, R., Hankey, G. J., ... Murray, C. J. L. (2018). Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990–2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*, 17(11), 939–953. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30295-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30295-3)
- Dubois, B., Burn, D., Goetz, C., Aarsland, D., Brown, R. G., Broe, G. A., Dickson, D., Duyckaerts, C., Cummings, J., Gauthier, S., Korszyn, A., Lees, A., Levy, R., Litvan, I., Mizuno, Y., McKeith, I. G., Olanow, C. W., Poewe, W., Sampaio, C., ... Emre, M. (2007). Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: Recommendations from the Movement Disorder Society Task Force. *Movement Disorders*, 22(16), 2314–2324. <https://doi.org/10.1002/mds.21844>
- Emre, M., Aarsland, D., Brown, R., Burn, D. J., Duyckaerts, C., Mizuno, Y., Broe, G. A., Cummings, J., Dickson, D. W., Gauthier, S., Goldman, J., Goetz, C., Korszyn, A., Lees, A., Levy, R., Litvan, I., McKeith, I., Olanow, W., Poewe, W., ... Dubois, B. (2007). Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 22(12), 1689–1707. <https://doi.org/10.1002/mds.21507>
- Erickson, M. A., Albrecht, M., Ruffle, A., Fleming, L., Corlett, P. y Gold, J. (2017). No association between symptom severity and MMN impairment in schizophrenia: A meta-analytic approach. *Schizophrenia Research: Cognition*, 9, 13–17. <https://doi.org/10.1016/j.scog.2017.05.002>

- Erro, R., Picillo, M., Vitale, C., Palladino, R., Amboni, M., Moccia, M., Pellecchia, M. T. y Barone, P. (2016). Clinical clusters and dopaminergic dysfunction in de-novo Parkinson disease. *Parkinsonism and Related Disorders*, 28, 137–140. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.04.026>
- Erro, R., Santangelo, G., Barone, P. y Vitale, C. (2015). Nonmotor symptoms in Parkinson's disease: Classification and management. *Journal of Parkinsonism and Restless Legs Syndrome*, 256, 293–298. <https://doi.org/10.2147/JPRLS.S44382>
- Erro, R., Vitale, C., Amboni, M., Picillo, M., Moccia, M., Longo, K., Santangelo, G., De Rosa, A., Allocca, R., Giordano, F., Orefice, G., De Michele, G., Santoro, L., Pellecchia, M. T. y Barone, P. (2013). The heterogeneity of early Parkinson's disease: a cluster analysis on newly diagnosed untreated patients. *PloS one*, 8(8). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0070244>
- Escera, C. y Corral, M.-J. (2003). *The distraction potential (DP), an electrophysiological tracer of involuntary attention control and its dysfunction*. In I. Reinvang, M.W. Greenlee & M. Herrmann (Eds.) (2003). *The cognitive neuroscience of individual differences* (pp.63-76). Oldenburg: Bibliotheks-und Informationssystem der Universität Oldenburg.
- Fabiani, M. (2012). It was the best of times, it was the worst of times: A psychophysiology's view of cognitive aging. *Psychophysiology*, 49(3), 283–304. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2011.01331.x>
- Folstein, M. F., Folstein, S. E. y McHugh, P. R. (1975). Mini-Mental State Examination. [*Database record*]. *APA PsycTests*. <https://doi.org/10.1037/t07757-000>
- Garcia, T. P. y Marder, K. (2017). Statistical Approaches to Longitudinal Data Analysis in Neurodegenerative Diseases: Huntington's Disease as a Model. *Current neurology and neuroscience reports*, 17(2), 14. <https://doi.org/10.1007/s11910-017-0723-4>

- Goetz, C. G., Emre, M. y Dubois, B. (2009). Parkinson's disease dementia: Definitions, guidelines, and research perspectives in diagnosis. *Annals of Neurology*, *64*(S2), S81–S92.
<https://doi.org/10.1002/ana.21455>
- Goetz, C. G., Tilley, B. C., Shaftman, S. R., Stebbins, G. T., Fahn, S., Martinez-Martin, P., Poewe, W., Sampaio, C., Stern, M. B., Dodel, R., Dubois, B., Holloway, R., Jankovic, J., Kulisevsky, J., Lang, A. E., Lees, A., Leurgans, S., LeWitt, P. A., Nyenhuis, D., ... Zweig, R. M. (2008). Movement Disorder Society-Sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale presentation and clinimetric testing results. *Movement Disorders*, *23*(15), 2129–2170. <https://doi.org/10.1002/mds.22340>
- Gomperts, S. N. (2016). Lewy body dementias: Dementia with lewy bodies and Parkinson disease dementia. *CONTINUUM Lifelong Learning in Neurology*, *22*(2).
<https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000309>
- Gorges, M., Kunz, M. S., Müller, H. P., Liepelt-Scarfone, I., Storch, A., Dodel, R., Hilker-Rogendorf, R., Berg, D., Kalbe, E., Braak, H., Del Tredici, K., Baudrexel, S., Huppertz, H. J. y Kassubek, J. (2020). Longitudinal brain atrophy distribution in advanced Parkinson's disease: What makes the difference in "cognitive status" converters? *Human Brain Mapping*, *41*(6), 1416–1434. <https://doi.org/10.1002/hbm.24884>
- Gratwicke, J., Jahanshahi, M. y Foltynie, T. (2015). Parkinson's disease dementia: A neural networks perspective. *Brain*, *138*(6), 1454–1476. <https://doi.org/10.1093/brain/awv104>
- Gryc, W., Roberts, K. A., Zabetian, C. P., Weintraub, D., Trojanowski, J. Q., Quinn, J. F., Hiller, A. L., Chung, K. A., Poston, K. L., Yang, L., Hu, S. C., Edwards, K. L., Montine, T. J. y Cholerton, B. A. (2020). Hallucinations and Development of Dementia in Parkinson's Disease. *Journal of Parkinson's Disease*, *10*(4). <https://doi.org/10.3233/JPD-202116>

- Hamilton, M. (1959). The Assessment of Anxiety States By Rating. *British Journal of Medical Psychology*, 32(1), 50–55. <https://doi.org/10.1111/j.2044-8341.1959.tb00467.x>
- Hamilton, M. (1960). A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 23(56), 56–63.
- Hanafusa, H., Motomura, N. y Fukai, M. (1991). Event-Related Potentials in Senile Dementia of Alzheimer's Type, Multiinfarct Dementia and Parkinson's Disease. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 45(3), 667–670. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.1991.tb01188.x>
- Heinzel, S., Berg, D., Gasser, T., Chen, H., Yao, C. y Postuma, R. B. (2019). Update of the MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 34(10), 1464–1470. <https://doi.org/10.1002/mds.27802>
- Heldmann, M., Teichmann, S., Al-Khaled, M., Brüggemann, N. y Münte, T. F. (2019). Processing of Local and Global Auditory Deviants in Parkinson Disease: Electrophysiological Evidence for Enhanced Attention Capture. *Cognitive and Behavioral Neurology*, 32(1), 31–38. <https://doi.org/10.1097/WNN.000000000000185>
- Hirsch, M. A., Iyer, S. S. y Sanjak, M. (2016). Exercise-induced neuroplasticity in human Parkinson's disease: What is the evidence telling us? *Parkinsonism and Related Disorders*, 22, S78–S81. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.09.030>
- Hoehn, M. M., & Yahr, M. D. (1967). Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*, 17(5), 427–442. <https://doi.org/10.1212/wnl.17.5.427>
- Hoops, S., Nazem, S., Siderowf, A. D., Duda, J. E., Xie, S. X., Stern, M. B. y Weintraub, D. (2009). Validity of the MoCA and MMSE in the detection of MCI and dementia in Parkinson disease. *Neurology*, 73(21). <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181c34b47>
- Horne, K. L., MacAskill, M. R., Myall, D. J., Livingston, L., Grenfell, S., Pascoe, M. J., Young, B., Shoorangiz, R., Melzer, T. R., Pitcher, T. L., Anderson, T. J. y Dalrymple-Alford, J. C. (2021).

Neuropsychiatric Symptoms Are Associated with Dementia in Parkinson's Disease but Not Predictive of it. *Movement Disorders Clinical Practice*, 8(3), 390–399.

<https://doi.org/10.1002/mdc3.13151>

Horvath, A., Szucs, A., Csukly, G., Sakovics, A., Stefanics, G. y Kamondi, A. (2018). EEG and ERP biomarkers of Alzheimer's disease: A critical review Andras. *Frontiers in Bioscience*, 23, 183–220.

Jafari, Z., Kolb, B. E. y Mohajerani, M. H. (2020). Auditory Dysfunction in Parkinson's Disease.

Movement Disorders, 35(4), 537–550. <https://doi.org/10.1002/mds.28000>

Jankovic, J. (2008). Parkinson's disease: Clinical features and diagnosis. *Journal of Neurology*,

Neurosurgery and Psychiatry, 79(4), 368–376. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.131045>

Janvin, C. C., Aarsland, D. y Larsen, J. P. (2005). Cognitive predictors of dementia in Parkinson's

disease: A community-based, 4-year longitudinal study. *Journal of Geriatric Psychiatry and*

Neurology, 18(3), 149–154. <https://doi.org/10.1177/0891988705277540>

Janvin, C. C., Larsen, J. P., Aarsland, D. y Hugdahl, K. (2006). Subtypes of mild cognitive impairment

in Parkinson's disease: Progression to dementia. *Movement Disorders*, 21(9), 1343–1349.

<https://doi.org/10.1002/mds.20974>

Jenkinson, C., Fitzpatrick, R., Peto, V., Greenhall, R. y Hyman, N. (1997). The Parkinson's disease

questionnaire (PDQ-39): Development and validation of a Parkinson's disease summary

index score. *Age and Ageing*, 26(5), 353–357. <https://doi.org/10.1093/ageing/26.5.353>

Jenny, A. L., Meyer, A., Handabaka, I., Calabrese, P., Fuhr, P. y Gschwandtner, U. (2020).

Nonmotor-Related Quality of Life in Parkinson's Patients with Subjective Memory

Complaints: Comparison with PDQ-39. *Parkinson's Disease*, 2020.

<https://doi.org/10.1155/2020/7953032>

- Justo-Guillén, E., Ricardo-Garcell, J., Rodríguez-Camacho, M., Rodríguez-Agudelo, Y., Lelo de Larrea-Mancera, E. S. y Solís-Vivanco, R. (2019). Auditory mismatch detection, distraction, and attentional reorientation (MMN-P3a-RON) in neurological and psychiatric disorders: A review. *International Journal of Psychophysiology*, *146*, 85–100.
<https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2019.09.010>
- Kähkönen, S., Ahveninen, J., Pekkonen, E., Kaakkola, S., Huttunen, J., Ilmoniemi, R. J. y Jääskeläinen, I. P. (2002). Dopamine modulates involuntary attention shifting and reorienting: An electromagnetic study. *Clinical Neurophysiology*, *113*(12), 1894–1902.
[https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(02\)00305-X](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(02)00305-X)
- Kaiserova, M., Grambalova, Z., Kurcova, S., Otruba, P., Vranova, H. P., Mensikova, K. y Kanovsky, P. (2021). Premotor parkinson's disease: Overview of clinical symptoms and current diagnostic methods. *Biomedical Papers*, *165*(2), 103–112.
<https://doi.org/10.5507/bp.2021.002>
- Kasten, E., Barbosa, F., Kosmidis, M. H., Persson, B. A., Constantinou, M., Baker, G. A., Lettner, S., Hokkanen, L., Ponchel, A., Mondini, S., Jonsdottir, M. K., Varako, N., Nikolai, T., Pranckeviciene, A., Harper, L. y Hessen, E. (2021). Article european clinical neuropsychology: Role in healthcare and access to neuropsychological services. *Healthcare (Switzerland)*, *9*(6), 1–15. <https://doi.org/10.3390/healthcare9060734>
- Kehagia, A. A., Barker, R. A. y Robbins, T. W. (2012). Cognitive impairment in Parkinson's disease: The dual syndrome hypothesis. *Neurodegenerative Diseases*, *11*(2), 79–92.
<https://doi.org/10.1159/000341998>
- Khoo, T. K., Yarnall, A. J., Duncan, G. W., Coleman, S., O'Brien, J. T., Brooks, D. J., Barker, R. A. y Burn, D. J. (2013). The spectrum of nonmotor symptoms in early Parkinson disease. *Neurology*, *80*(3), 276–281. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31827deb74>

- Kim, H. (2014). Involvement of the dorsal and ventral attention networks in oddball stimulus processing: A meta-analysis. *Human Brain Mapping, 35*(5), 2265–2284.
<https://doi.org/10.1002/hbm.22326>
- Kim, S., Baek, J. H., Shim, S. hoon, Kwon, Y. J., Lee, H. Y., Yoo, J. H. y Kim, J. S. (2020). Mismatch negativity indices and functional outcomes in unipolar and bipolar depression. *Scientific Reports, 10*(1), 1–12. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-69776-4>
- Klassen, B. T., Hentz, J. G., Shill, H. A., Driver-Dunckley, E., Evidente, V. G. H., Sabbagh, M. N., Adler, C. H. y Caviness, J. N. (2011). Quantitative EEG as a predictive biomarker for Parkinson disease dementia. *Neurology, 77*(2). <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318224af8d>
- Kletzel, S. L., Hernandez, J. M., Miskiel, E. F., Mallinson, T. y Pape, T. L. (2017). Evaluating the performance of the Montreal Cognitive Assessment in early stage Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders, 37*, 58–64.
<https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2017.01.012>
- Kouli, A., Tosrney, K. M. y Kuan, W.-L. (2018). Parkinson's Disease: Etiology, Neuropathology, and Pathogenesis. En T. B. Stoker & J. C. Greenland (Eds.), *Parkinson's Disease: Pathogenesis and Clinical Aspects* (pp. 3–26). Codon.
<https://doi.org/10.15586/codonpublications.parkinsonsdisease.2018.pr>
- Kurlawala, Z., Shadowen, P. H., McMillan, J. D., Beverly, L. J., & Friedland, R. P. (2021). Progression of Nonmotor Symptoms in Parkinson's Disease by Sex and Motor Laterality. *Parkinson's disease, 2021*, 8898887. <https://doi.org/10.1155/2021/8898887>
- Lee, A. y Gilbert, R. M. (2016). Epidemiology of Parkinson Disease. *Neurologic Clinics, 34*(4), 955–965. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2016.06.012>
- Lezak, M. D., Howieson, D., Bigler, E. y Tranel, D. (2012). Neuropsychological Assessment. *Oxford University Press*, 1576.

- Li, F. J., Ji, H. F. y Shen, L. (2012). A meta-analysis of tea drinking and risk of parkinson's disease. *The Scientific World Journal*, 2012. <https://doi.org/10.1100/2012/923464>
- Lindín, M., Correa, K., Zurrón, M. y Díaz, F. (2013). Mismatch negativity (MMN) amplitude as a biomarker of sensory memory deficit in amnesic mild cognitive impairment. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 5, 1–10. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2013.00079>
- Litvan, I., Aarsland, D., Adler, C. H., Goldman, J. G., Kulisevsky, J., Mollenhauer, B., Rodriguez-Oroz, M. C., Tröster, 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. <https://doi.org/10.1002/mds.23823>
- 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(3), 349–356. <https://doi.org/10.1002/mds.24893>
- Liu, C., Zhang, Y., Tang, W., Wang, B., Wang, B. y He, S. (2017). Evoked potential changes in patients with Parkinson's disease. *Brain and Behavior*, 7(5), 1–8. <https://doi.org/10.1002/brb3.703>
- Livingston, G., Huntley, J., Sommerlad, A., Ames, D., Ballard, C., Banerjee, S., Brayne, C., Burns, A., Cohen-Mansfield, J., Cooper, C., Costafreda, S. G., Dias, A., Fox, N., Gitlin, L. N., Howard, R., Kales, H. C., Kivimäki, M., Larson, E. B., Ogunniyi, A., ... Mukadam, N. (2020). Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *The Lancet*, 396(10248), 413–446. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30367-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30367-6)
- Livingston, G., Sommerlad, A., Orgeta, V., Costafreda, S. G., Huntley, J., Ames, D., Ballard, C., Banerjee, S., Burns, A., Cohen-Mansfield, J., Cooper, C., Fox, N., Gitlin, L. N., Howard, R.,

- Kales, H. C., Larson, E. B., Ritchie, K., Rockwood, K., Sampson, E. L., ... Mukadam, N. (2017). Dementia prevention, intervention, and care. *The Lancet*, *390*(10113), 2673–2734.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31363-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31363-6)
- Luck, S. J. (2014). *An Introduction to the Event-Related Potential Technique*. Cambridge, MA: The MIT Press.
- Luck, S. J. y Kappenman, E. S. (Eds.). (2012). *The Oxford Handbook of Event-Related Potential*. Nueva York, NY: Oxford University Press.
<https://doi.org/10.1093/oxfordhb/9780195374148.001.0001>
- Lucza, T., Karádi, K., Kállai, J., Weintraut, R., Janszky, J., Makkos, A., Komoly, S. y Kovács, N. (2015). Screening mild and major neurocognitive disorders in Parkinson's disease. *Behavioural Neurology*, *2015*. <https://doi.org/10.1155/2015/983606>
- Luria, A. R. (2008). *Las funciones corticales superiores del hombre* (2da ed.). Ciudad de México, México: Fontamara.
- Maggi, G., Trojano, L., Barone, P. y Santangelo, G. (2021). Sleep Disorders and Cognitive Dysfunctions in Parkinson's Disease: A Meta-Analytic Study. En *Neuropsychology Review* *31*(4). <https://doi.org/10.1007/s11065-020-09473-1>
- Mahieux, F., Michelet, D., Manificier, M.-J., Boller, F., Fermanian, J. y Guillard, A. (1995). Mini-Mental Parkinson: First Validation Study of a New Bedside Test Constructed for Parkinson's Disease. *Behavioural Neurology*, *8*(1). <https://doi.org/10.1155/1995/304876>
- Mahoney, F. I. y Barthel, D. W. (1965). Functional evaluation: The Barthel Index. *Maryland State Medical Journal*, *14*(2), 56-61. doi:10.1097/00005732-196502000-00002
- Mamikonyan, E., Moberg, P. J., Siderowf, A., Duda, J. E., Have, T. T., Hurtig, H. I., Stern, M. B. y Weintraub, D. (2009). Mild cognitive impairment is common in Parkinson's disease

- patients with normal Mini-Mental State Examination (MMSE) scores. *Parkinsonism and Related Disorders*, 15(3), 226–231. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2008.05.006>
- Marín, D. S., Carmona, H., Ibarra, M. y Gámez, M. (2018). Enfermedad de Parkinson: Fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. *Revista de la Universidad Industrial de Santander. Salud*, 50(1), 79–92. <https://doi.org/10.18273/revsal.v50n1-2018008>
- Marinus, J., Visser, M., Verwey, N. A., Verhey, F. R. J., Middelkoop, H. A. M., Stiggelbout, A. M. y Van Hilten, J. J. (2003). Assessment of cognition in Parkinson's disease. *Neurology*, 61(9), 1222–1228. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000091864.39702.1C>
- Martínez-Serrato, Y. y Solís-Vivanco, R. (2021). Attentional systems in Parkinson's disease: A route for the neurophysiological assessment of cognitive decline? *Clinical Neurophysiology*, 132(11), 2778–2779. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2021.07.023>
- McLane, H. C., Berkowitz, A., Patenaude, B. N., Mckenzie, E. D., Wolper, E., Wahlster, S. y Mateen, F. J. (2015). Availability, accessibility, and affordability of neurodiagnostic tests in 37 countries. *Neurology*, 85, 1614–1622.
- Muslimović, D., Post, B., Speelman, J. D. y Schmand, B. (2005). Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. *Neurology*, 65(8), 1239–1245. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000180516.69442.95>
- Näätänen, R. (2000). Mismatch negativity (MMN): Perspectives for application. *International Journal of Psychophysiology*, 37(1), 3–10.
- Näätänen, R. (2003). Mismatch negativity: Clinical research and possible applications. *International Journal of Psychophysiology*, 48(2), 179–188. [https://doi.org/10.1016/S0167-8760\(03\)00053-9](https://doi.org/10.1016/S0167-8760(03)00053-9)

- Näätänen, R., Gaillard, A. W. K. y Mäntysalo, S. (1978). Early selective-attention effect on evoked potential reinterpreted. *Acta Psychologica*, 42(4), 313–329. [https://doi.org/10.1016/0001-6918\(78\)90006-9](https://doi.org/10.1016/0001-6918(78)90006-9)
- Näätänen, R., Kujala, T., Kreegipuu, K., Carlson, S., Escera, C., Baldeweg, T. y Ponton, C. (2011). The mismatch negativity: An index of cognitive decline in neuropsychiatric and neurological diseases and in ageing. *Brain*, 134(12), 3432–3450. <https://doi.org/10.1093/brain/awr064>
- Näätänen, R., Paavilainen, P., Rinne, T. y Alho, K. (2007). The mismatch negativity (MMN) in basic research of central auditory processing: A review. *Clinical Neurophysiology*, 118(12), 2544–2590. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.04.026>
- Naismith, S. L. y Lewis, S. J. G. (2011). “dASH” symptoms in patients with Parkinson’s disease: Red flags for early cognitive decline. *Journal of Clinical Neuroscience*, 18(3), 352–355. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2010.07.106>
- Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., Cummings, J. L. y Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(4). <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>
- Nazem, S., Siderowf, A. D., Duda, J. E., Ten Have, T., Colcher, A., Horn, S. S., Moberg, P. J., Wilkinson, J. R., Hurtig, H. I., Stern, M. B. y Weintraub, D. (2009). Montreal cognitive assessment performance in patients with Parkinson’s disease with “normal” global cognition according to mini-mental state examination score. *Journal of the American Geriatrics Society*, 57(2), 304–308. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2008.02096.x>
- O’Connell, R. G., Balsters, J. H., Kilcullen, S. M., Campbell, W., Bokde, A. W., Lai, R., Upton, N. y Robertson, I. H. (2012). A simultaneous ERP/fMRI investigation of the P300 aging effect.

Neurobiology of Aging, 33(10), 2448–2461.

<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2011.12.021>

Obeso, J. A., Stamelou, M., Goetz, C. G., Poewe, W., Lang, A. E., Weintraub, D., Burn, D., Halliday, G. M., Bezard, E., Przedborski, S., Lehericy, S., Brooks, D. J., Rothwell, J. C., Hallett, M., DeLong, M. R., Marras, C., Tanner, C. M., Ross, G. W., Langston, J. W., ... Stoessl, A. J. (2017). Past, present, and future of Parkinson's disease: A special essay on the 200th Anniversary of the Shaking Palsy. *Movement Disorders*, 32(9), 1264–1310.

<https://doi.org/10.1002/mds.27115>

Owens-Walton, C., Jakabek, D., Power, B. D., Walterfang, M., Hall, S., van Westen, D., Looi, J. C. L., Shaw, M. y Hansson, O. (2021). Structural and functional neuroimaging changes associated with cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease. *Psychiatry Research - Neuroimaging*, 312, 111273. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2021.111273>

<https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2021.111273>

Pagonabarraga, J. y Kulisevsky, J. (2012). Cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease. *Neurobiology of Disease*, 46(3), 590–596.

<https://doi.org/10.1016/j.nbd.2012.03.029>

Pagonabarraga, J. y Kulisevsky, J. (2017). Apathy in Parkinson's Disease. En *International Review of Neurobiology*, 133. <https://doi.org/10.1016/bs.irn.2017.05.025>

Pagonabarraga, J., Kulisevsky, J., Llebaria, G., García-Sánchez, C., Pascual-Sedano, B. y Gironell, A. (2008). Parkinson's disease-cognitive rating scale: A new cognitive scale specific for Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 23(7), 998–1005.

<https://doi.org/10.1002/mds.22007>

Pal, A., Behari, M., Goyal, V. y Sharma, R. (2021). Study of EEG microstates in Parkinson's disease: A potential biomarker? *Cognitive Neurodynamics*, 15(3), 463–471.

<https://doi.org/10.1007/s11571-020-09643-0>

- Pauletti, C., Mannarelli, D., Locuratolo, N., Currà, A., Marinelli, L. y Fattapposta, F. (2019). Central fatigue and attentional processing in Parkinson's disease: An event-related potentials study. *Clinical Neurophysiology*, 130(5), 692–700.
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.01.017>
- Pekkonen, E., Ahveninen, J. y Teräväinen, H. (2000). Auditory discrimination is preserved in Parkinson's disease. *NeuroImage*, 11, 1995. [https://doi.org/10.1016/s1053-8119\(00\)91075-9](https://doi.org/10.1016/s1053-8119(00)91075-9)
- Pekkonen, E., Jousmäki, V., Reinikainen, K. y Partanen, J. (1995). Automatic auditory discrimination is impaired in Parkinson's disease. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 95(1), 47–52. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(94\)00304-4](https://doi.org/10.1016/0013-4694(94)00304-4)
- Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine*, 256(3), 183-194.
- Petersen, S. E. y Posner, M. I. (2012). The attention system of the human brain: 20 years after. *Annual Review of Neuroscience*, 35, 73–89. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-062111-150525>
- Pisani, V., Sisto, R., Moletti, A., Di Mauro, R., Pisani, A., Brusa, L., Altavista, M. C., Stanzione, P. y Di Girolamo, S. (2015). An investigation of hearing impairment in de-novo Parkinson's disease patients: A preliminary study. *Parkinsonism and Related Disorders*, 21(8), 987–991.
<https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.06.007>
- Polich, J. (2007). Updating P300: An integrative theory of P3a and P3b. *Clinical Neurophysiology*, 118(10), 2128–2148. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.04.019>
- Posner, M. I. y Petersen, S. E. (1990). The attention system of the human brain. *Annual Review of Neuroscience*, 13, 25–42. <https://doi.org/10.1146/annurev.ne.13.030190.000325>

- Postuma, R. B. y Berg, D. (2016). Advances in markers of prodromal Parkinson disease. *Nature Reviews Neurology*, 12(11), 622–634. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2016.152>
- Przedborski, S. (2017). The two-century journey of Parkinson disease research. *Nature Reviews Neuroscience*, 18(4), 251–259. <https://doi.org/10.1038/nrn.2017.25>
- Raket, L. L., Oudin Åström, D., Norlin, J. M., Kellerborg, K., Martinez-Martin, P. y Odin, P. (2022). Impact of age at onset on symptom profiles, treatment characteristics and health-related quality of life in Parkinson's disease. *Scientific Reports*, 12(1), 1–13. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-04356-8>
- Rodríguez-Violante, M., Velásquez-Pérez, L. y Cervantes-Arriaga, A. (2019). Incidence rates of Parkinson's disease in Mexico: Analysis of 2014-2017 statistics. *Revista Mexicana de Neurociencia*, 20(3), 136–140. <https://doi.org/10.24875/rmn.m19000043>
- Rosqvist, K., Schrag, A. y Odin, P. (2022). Caregiver Burden and Quality of Life in Late Stage Parkinson's Disease. *Brain Sciences*, 12(1). <https://doi.org/10.3390/brainsci12010111>
- Rucco, R., Lardone, A., Liparoti, M., Lopez, E. T., De Micco, R., Tessitore, A., Granata, C., Mandolesi, L., Sorrentino, G. y Sorrentino, P. (2022). Brain Networks and Cognitive Impairment in Parkinson's Disease. *Brain Connectivity*, 12(5), 465–475. <https://doi.org/10.1089/brain.2020.0985>
- Santos-García, D., De Deus, F. T., Cores, B. C., Valdés, A. L., Suárez, C. E., Jesús, S., Aguilar, M., Pastor, P., Planellas, L., Cosgaya, M., García, C. J., Caballol, N., Legarda, I., Hernández, V. J., Cabo, I., López, M. L. L., González, A. I., Ávila, R. M. A., José, C. M., ... Villar, M. D. (2021). Mood in Parkinson's disease: From early- to late-stage disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 36(5), 627–646. <https://doi.org/10.1002/gps.5461>

- Sauerbier, A., Jenner, P., Todorova, A. y Chaudhuri, K. R. (2015). Non motor subtypes and Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*, 5–10.
<https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.09.027>
- Schretlen, D. J. (2019), *M-WCST: Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin-Modificado*. TEA Ediciones.
- Schröger, E. y Wolff, C. (1998). Behavioral and electrophysiological effects of task-irrelevant sound change: A new distraction paradigm. *Cognitive Brain Research*, 7(1), 71–87.
[https://doi.org/10.1016/S0926-6410\(98\)00013-5](https://doi.org/10.1016/S0926-6410(98)00013-5)
- Schröger, E., Marzecová, A. y Sanmiguel, I. (2015). Attention and prediction in human audition: A lesson from cognitive psychophysiology. *European Journal of Neuroscience*, 41(5), 641–664. <https://doi.org/10.1111/ejn.12816>
- Secretaria de Salud. (2010). *Diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad de Parkinson inicial y avanzada en el tercer nivel de atención*. Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud.
- Seer, C., Lange, F., Georgiev, D., Jahanshahi, M. y Kopp, B. (2016). Event-related potentials and cognition in Parkinson's disease: An integrative review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 71, 691–714. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.08.003>
- Seibyl, J. P. (2022). α -Synuclein PET and Parkinson Disease Therapeutic Trials: Ever the Twain Shall Meet? *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, 63(10), 1463–1466. <https://doi.org/10.2967/jnumed.122.263918>
- Solís-Vivanco, R., Ricardo-Garcell, J., Rodríguez-Camacho Mario, M., Prado-Alcalá, R. A., Rodríguez, U., Rodríguez-Violante Mayela, M. y Rodríguez-Agudelo, Y. (2011). Involuntary attention impairment in early Parkinson's disease: An event-related potential study. *Neuroscience Letters*, 495(2), 144–149. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2011.03.058>

- Solís-Vivanco, R., Rodríguez-Violante, M., Rodríguez-Agudelo, Y., Schilman, A., Rodríguez-Ortiz, U. y Ricardo-Garcell, J. (2015). The P3a wave: A reliable neurophysiological measure of Parkinson's disease duration and severity. *Clinical Neurophysiology*, 126(11), 2142–2149. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.12.024>
- Starkstein, S. E. y Merello, M. (2007). The unified Parkinson's disease rating scale: Validation study of the mentation, behavior, and mood section. *Movement Disorders*, 22(15), 2156–2161. <https://doi.org/10.1002/mds.21521>
- Sun, C. y Armstrong, M. J. (2021). Treatment of Parkinson's disease with cognitive impairment: Current approaches and future directions. *Behavioral Sciences*, 11(4). <https://doi.org/10.3390/bs11040054>
- Tachibana, H., Aragane, K., Kawabata, K. y Sugita, M. (1997). P3 latency change in aging and Parkinson disease. *Archives of Neurology*, 54(3). <https://doi.org/10.1001/archneur.1997.00550150054016>
- Tachibana, H., Toda, K. y Sugita, M. (1992). Actively and passively evoked P3 latency of event-related potentials in Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, 111(2), 134–142. [https://doi.org/10.1016/0022-510X\(92\)90061-O](https://doi.org/10.1016/0022-510X(92)90061-O)
- Tansey, M. G., Wallings, R. L., Houser, M. C., Herrick, M. K., Keating, C. E. y Joers, V. (2022). Inflammation and immune dysfunction in Parkinson disease. *Nature Reviews Immunology*, 0123456789. <https://doi.org/10.1038/s41577-022-00684-6>
- Trojano, L. y Papagno, C. (2018). Cognitive and behavioral disorders in Parkinson's disease: An update. II: behavioral disorders. En *Neurological Sciences* 39(1). <https://doi.org/10.1007/s10072-017-3155-7>

- Trošt, M., Perovnik, M. y Pirtošek, Z. (2019). Correlations of Neuropsychological and Metabolic Brain Changes in Parkinson's Disease and Other α -Synucleinopathies. *Frontiers in Neurology*, 10, 1–10. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01204>
- Tsuchiya, H., Yamaguchi, S. y Kobayashi, S. (2000). Impaired novelty detection and frontal lobe dysfunction in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 38(5), 645–654. [https://doi.org/10.1016/S0028-3932\(99\)00108-6](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(99)00108-6)
- Utianski, R. L., Caviness, J. N., van Straaten, E. C. W., Beach, T. G., Dugger, B. N., Shill, H. A., Driver-Dunckley, E. D., Sabbagh, M. N., Mehta, S., Adler, C. H. y Hentz, J. G. (2016). Graph theory network function in parkinson's disease assessed with electroencephalography. *Clinical Neurophysiology*, 127(5), 2228–2236. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2016.02.017>
- Uysal-Cantürk, P., Hanağası, H. A., Bilgiç, B., Gürvit, H. y Emre, M. (2018). An assessment of Movement Disorder Society Task Force diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *European Journal of Neurology*, 25(1), 148–153. <https://doi.org/10.1111/ene.13467>
- Vaidya, B., Dhamija, K., Guru, P. y Sharma, S. S. (2021). Parkinson's disease in women: Mechanisms underlying sex differences. *European Journal of Pharmacology*, 895, 173862. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.173862>
- Ventura-Chávez, R., Reyna-Gil, A. I. y García, S. (2019). Factores asociados a la enfermedad de Parkinson en pacientes de la Comarca Lagunera, México. *Revista Mexicana de Neurociencia*, 20(4), 174–179. <https://doi.org/10.24875/rmn.m19000067>
- Vossius, C., Larsen, J. P., Janvin, C. y Aarsland, D. (2011). The economic impact of cognitive impairment in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 26(8), 1541–1544. <https://doi.org/10.1002/mds.23661>

- Wallace, E. R., Segerstrom, S. C., van Horne, C. G., Schmitt, F. A. y Koehl, L. M. (2022). Meta-Analysis of Cognition in Parkinson's Disease Mild Cognitive Impairment and Dementia Progression. *Neuropsychology Review*, 32(1), 149–160. <https://doi.org/10.1007/s11065-021-09502-7>
- Waninger, S., Berka, C., Stevanovic Karic, M., Korszen, S., Mozley, P. D., Henschcliffe, C., Kang, Y., Hesterman, J., Mangoubi, T. y Verma, A. (2020). Neurophysiological Biomarkers of Parkinson's Disease. *Journal of Parkinson's Disease*, 10(2), 471–480. <https://doi.org/10.3233/JPD-191844>
- Wetzel, N. y Schröger, E. (2014). On the development of auditory distraction: A review. *PsyCh Journal*, 3(1), 72–91. <https://doi.org/10.1002/pchj.49>
- Wilson, B., Gracey, F., Evans, J. J. y Bateman, A. (2009). *Neuropsychological Rehabilitation. Theory, Models, Therapy and Outcome*. Cambridge. University Press.
- Wolters, A. F., van de Weijer, S. C. F., Leentjens, A. F. G., Duits, A. A., Jacobs, H. I. L. y Kuijf, M. L. (2019). Resting-state fMRI in Parkinson's disease patients with cognitive impairment: A meta-analysis. *Parkinsonism and Related Disorders*, 62, 16–27. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2018.12.016>
- World Health Organization. (2022). *Parkinson disease: A public health approach. Technical brief.: Vol. ISBN 978-9*. World Health Organization. <https://doi.org/10.1001/jama.291.3.390>
- Yousem, D. M. (2014). The economics of functional magnetic resonance imaging: Clinical and research. *Neuroimaging Clinics of North America*, 24(4). <https://doi.org/10.1016/j.nic.2014.07.007>
- Zadikoff, C., Fox, S. H., Tang-Wai, D. F., Thomsen, T., De Bie, R. M. A., Wadia, P., Miyasaki, J., Duff-Canning, S., Lang, A. E. y Marras, C. (2008). A comparison of the mini mental state exam to

the Montreal cognitive assessment in identifying cognitive deficits in Parkinson's disease.

Movement Disorders, 23(2), 297–299. <https://doi.org/10.1002/mds.21837>

Zaman, V., Shields, D. C., Shams, R., Drasites, K. P., Matzelle, D., Haque, A. y Banik, N. L. (2021).

Cellular and molecular pathophysiology in the progression of Parkinson's disease.

Metabolic Brain Disease, 36(5), 815–827. <https://doi.org/10.1007/s11011-021-00689-5>

Zhu, J., Zeng, Q., Shi, Q., Li, J., Dong, S. y Lai, C. (2021). *Altered Brain Functional Network in*

Subtypes of Parkinson's Disease: A Dynamic Perspective. 13, 1–12.

<https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.710735>

Anexos

1. Carta de consentimiento informado

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

“Neurofisiología de la atención involuntaria en la enfermedad de Parkinson. Un estudio longitudinal.” No. Registro: 29/22

Fecha de elaboración: 01/04/2022.

Fecha de última modificación: 10/05/2022.

INVESTIGADORES RESPONSABLES

Lic. Correa Medina Erick Israel¹, Dr. Rodolfo Solís Vivanco¹, Dra. Mayela Rodríguez Violante^{2,3}, Dr. Amín Cervantes Arriaga³.

¹Laboratorio de Neurofisiología Cognitiva y Clínica, ²Clínica de Movimientos Anormales, ³Laboratorio Clínico de Enfermedades Neurodegenerativas

Estimado Sr. (Sra.):

Se le ha invitado a participar en este estudio porque usted ha sido diagnosticado(a) con enfermedad de Parkinson por su médico tratante y participó hace algunos años en la primera fase de esta investigación.

Su participación es completamente voluntaria. Lea la siguiente información y pregunte todo lo que no comprenda o le genere alguna duda.

PROPÓSITO DEL ESTUDIO

El propósito de este estudio es conocer si los pacientes con enfermedad de Parkinson presentan problemas de atención a lo largo del padecimiento.

PROCEDIMIENTO

Si usted decide participar y firma esta hoja de consentimiento informado, le pediremos lo siguiente:

Datos clínicos y de diagnóstico

En esta parte alguno de los investigadores responsables le preguntará sobre algunos datos generales (edad, años de escolaridad, medicamentos, etc.) así como sobre su estado de ánimo. También es posible que se le haga un examen neurológico general.

Evaluación electrofisiológica

Durante esta parte del estudio un(a) psicólogo(a) registrará la actividad eléctrica de su cerebro mientras usted realiza una prueba de atención. Para esto se

colocarán electrodos en su cabeza y audífonos en sus oídos y se le pedirá que se mantenga lo más quieto posible durante el estudio. Los electrodos solo recogen información y no enviarán ningún tipo de descarga, así que durante el estudio usted no sentirá nada. Esta parte del estudio tomará alrededor de 1 hora.

Evaluación neuropsicológica

La última parte del estudio consistirá en que usted realice algunas pruebas psicológicas que un(a) psicólogo(a) le aplicará. Esta parte del estudio tomará alrededor de 40 minutos. Usted podrá tener oportunidad de descansar si es necesario durante este periodo.

POSIBLES RIESGOS O MALESTARES

Es posible que durante el estudio usted se canse, aburra o frustre.

PRIVACIDAD Y CONFIDENCIALIDAD

Su identidad y los resultados obtenidos no serán informados a nadie sin su consentimiento previo. Dado que los datos obtenidos serán propiedad del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, usted no conocerá los resultados del estudio a menos que los investigadores lo consideren necesario.

Cuando los resultados de este estudio sean publicados en alguna revista científica o sean presentados en alguna reunión científica, la información que se proporcione no revelará su identidad.

PARTICIPACIÓN Y ABANDONO

Su participación en este estudio es voluntaria. Si en algún momento decide no continuar en el estudio tiene derecho de abandonarlo. Asimismo, los investigadores pueden decidir que usted abandone el estudio si así lo consideran necesario.

COSTOS

Debido a que este estudio es un proyecto de investigación, no tendrá costo alguno para usted. Tampoco se le brindará apoyo económico por su participación.

IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES

Si usted tiene alguna duda o comentario acerca de este estudio, puede contactar al Lic. Correa Medina Erick Israel o al Dr. Rodolfo Solís Vivanco al teléfono 56063822, ext. 1075. Si lo desea, también puede acudir al Laboratorio de Neurofisiología cognitiva y Clínica, ubicado en la planta baja del Edificio de Investigación Clínica y Sociomédica del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, el cual se encuentra en Insurgentes Sur 3877, Col. La Fama, Del. Tlalpan.

FIRMA DEL PARTICIPANTE

He leído la información arriba proporcionada. Me han brindado la oportunidad de hacer preguntas, las cuales han sido contestadas satisfactoriamente y me

han dado una copia de esta hoja. AL FIRMAR ESTA HOJA, ACEPTO PARTICIPAR VOLUNTARIAMENTE EN ESTE ESTUDIO.

Nombre y firma del
participante:_____

Nombre y firma de
testigo:_____

Nombre y firma de
testigo:_____

Fecha:_____