



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE PSICOLOGÍA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS PROFESIONALES

**Perfil neuropsicológico de pacientes diagnosticados con
enfermedad de Parkinson candidatos a intervención quirúrgica.**

T E S I S

para obtener el título de

L I C E N C I A D O E N P S I C O L O G Í A

presenta

MANUEL BRAYAN REYES MORALES

Directora:

DRA. FEGGY OSTROSKY SHEJET

Revisor:

DR. RODOLFO SOLÍS VIVANCO

Sinodales:

MTRO. DAVID TREJO MARTÍNEZ

MTRA. ISABEL TORRES KNOOP

MTRO. MOISÉS EDUARDO RODRÍGUEZ OLVERA



**Facultad
de Psicología**

CIUDAD UNIVERSITARIA, Cd. Mx., 2024



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Agradecimientos

A mi familia nuclear, mis papás (Manuel y Miryam) y mi hermana (Jessi).

Este logro no hubiera sido posible sin su apoyo incondicional. Les agradezco desde lo más profundo de mi el que siempre estén cuando lo necesito, sus consejos, su cariño y que me transmitan todo lo que han aprendido en la vida, me ha servido para ser mejor persona, ustedes son mi núcleo y confío en que como hasta ahora, serán mi soporte y yo el suyo para seguir logrando miles de metas. El camino no fue fácil, pero con ustedes a mi lado, siento que puedo lograr cualquier cosa. Infinitas gracias por absolutamente todo. Los quiero mucho, mamá, papá y hermana.

A mi familia materna.

Desde que tengo memoria, siempre han estado ustedes, cuando me he caído y cuando me levanto. Padrino (Esaú), has tenido un gran impacto en mi vida, me has enseñado a no rendirme nunca y cada consejo que me das lo valoro mucho, gracias por ser como un segundo papá, te quiero mucho y valoro todo el apoyo de tu parte. Abuelito (Pedro), ya no pudiste estar físicamente para compartir este logro con nosotros, pero sé que de manera intangible siempre estás con nosotros, te doy infinitas gracias por cada enseñanza que me brindaste de pequeño, te debo gran parte de la persona que soy hoy en día, siempre te tengo en mi pensamiento, te mando un gran abrazo hasta el cielo. Abuelita (Rosa), apreció tanto el cariño que me has dado toda mi vida, me has enseñado a ser cálido con todas las personas y ha ser agradecido con la vida, eres la más valiente guerrera que he conocido, muchas gracias por estar siempre para mí, guardo en mi mente todos los bonitos recuerdos a tu lado, los quiero mucho a ambos.

Tíos (Tony, Pedro y Fabis, Efraín y Nayeli), gracias por estar a mi lado y por enseñarme a que con esfuerzo y agradecimiento se puede lograr lo que sea en la vida, siempre los llevo en mi pensamiento y recuerdo tantas anécdotas que han pasado y me siento orgulloso de ser parte de la familia, miles de gracias por siempre cuidarme y estar para mí. Los quiero mucho.

Primos (Eric, Yahir, Sofí, Quique y Matzi), gracias por mostrarme la alegría, asombro y entusiasmo que se tiene cuando uno es niño, los veo y siempre tengo en mente que la vida es para disfrutarla y vivir al máximo cada instante. Matzi, tampoco pudiste estar físicamente con nosotros, pero te agradezco todo lo que me enseñaste, te mando un fuerte abrazo hasta el cielo. Los quiero mucho.

A mi familia paterna.

Abuelitos (Alfonso y Andrea), los quiero y admiro mucho por todo lo que han logrado en la vida, me siento feliz de poder seguir compartiendo experiencias juntos, aprecio que me haya cuidado y enseñado tantas cosas a lo largo de mi vida. Tíos (Alfonso y Miryam, Queta y Polo, Vero y Luna, Neto y Laura, Isela y Vale y José y Ana),

gracias por los consejos y apoyo, son un ejemplo de superación, los veo y me siento capaz de conseguir muchas metas con esfuerzo, donde a pesar de las adversidades se puede seguir avanzando. Los quiero. Primos (Denis, Pedro, Maite, Lulú, Santiago, Andy, Emi, Mateo, Matías y Max). Muchas gracias por cada momento compartido conmigo, me siento feliz de compartir muchas experiencias juntos, nunca olvidare la forma en que crecimos, me enorgullece ver sus logros, así como ustedes están para mí, yo estoy para ustedes. Los quiero mucho.

A mi novia hermosa (Mar) ♥

Llegaste a mi vida hace 2 años y medio, desde ese momento he estado agradecido con la vida por ponerte en mi camino, añoro tanto cada momento a tu lado lleno de risas, anécdotas, caídas, llanto, paz, tranquilidad, instantes increíbles y que siempre atesoro en lo más hondo de mi ser y mi memoria, quiero que nuestra historia sea sempiterna. Muchas gracias por todo el apoyo y amor incondicional de tu parte. Hemos crecido juntos en cada aspecto, tanto personal como profesional. Agradezco cada consejo, apoyo y comentario para la realización de mi tesis. Nunca voy a terminar de agradecerte que siempre estés a mi lado, me siento lleno de felicidad y amor junto a ti. Somos el mejor equipo en todo. Es un sueño compartir la vida contigo, te amo tanto que no hay una palabra para describirlo. Inconmensurables gracias por estar a mi lado.

A todos mis amigos.

Gracias por tantos momentos en la vida, me han hecho mucho más feliz y memorable mi paso por la vida. Tengo miles de anécdotas con cada uno de ustedes que son imposibles de describir todas. Tengo muy presente todos los consejos y apoyo que me han dado a lo largo de mi etapa académica.

Rafa, eres y serás mi mejor amigo, gracias por todo el apoyo, eres una persona excepcional, tenemos muchas experiencias juntos y vamos por más, te quiero, amigo.

A todos los académicos

Principalmente quiero dar la gracias a la Dra. Feggy Ostrosky, aprecio mucho su apoyo para elaborar mi tesis. Sus consejos y guía fueron imprescindibles para lograr este trabajo, miles de gracias por abrirme la puerta de su laboratorio y hacerme un espacio de su tiempo.

Al Psicobiol. David Trejo, gracias por abrirme la puerta de la clínica de Neuropsicología del Hospital General, me ha aportado mucho conocimiento y reafirmar mi amor por la neuropsicología. Gracias por dejarme ver a pacientes y usar los datos para la elaboración de esta tesis.

Al Dr. Rodolfo Solís, gracias por siempre darme un espacio de su tiempo para darme guía sobre las dudas en la elaboración de mi tesis, me ha servido de mucho cada comentario y cada enseñanza en su clase, es un gran profesionalista.

Al neuropsicólogo Diego Manjarrez, estoy profundamente agradecido por enseñarme mucho más de la neuropsicología, gracias por permitirme ser tu estudiante y poder ver a tus pacientes, también porque me has enseñado a ser mejor persona y profesionalista, no hay palabras para agradecer toda la huella que has dejado en mí. Cada conocimiento contigo, confirma que quiero hacer neuropsicología por el resto de mi vida.

Al Mtro. Moisés Rodríguez, le agradezco mucho el poder brindarme la oportunidad de tener mi primer acercamiento a la Neuropsicología Clínica, me sirvió demasiado el poder aprender de primera mano lo que se hace en el campo de trabajo de un gran Neuropsicólogo.

Gracias a todos mis profesores a lo largo de mi vida, cada conocimiento me ha servido para la elaboración de este trabajo. No hay suficiente espacio para numerar a todos aquellos que me han enseñado miles de cosas.

Con todo mi cariño y aprecio.

Manuel Brayan Reyes Morales

I. Índice

II. Resumen.....	1
Introducción	2
Enfermedad de Parkinson	3
1.2 Base fisiológica	5
1.3 Diagnostico neurológico.....	7
Tratamiento farmacológico	13
2.1 Principales tratamientos farmacológicos en la EP.....	13
2.2 Efectos de la levodopa en la Cognición	17
2.3 Agonistas dopaminérgicos.....	19
2.4 Inhibidores de la monoamino-oxidasa B (iMAO-B).....	20
2.5 Inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa (iCOMT).....	20
2.6 Amantadina	21
Intervención Quirúrgica.....	22
3.1 Historia de la intervención quirúrgica en pacientes con enfermedad de Parkinson.....	22
3.2 Demencia y Deterioro Cognitivo Leve	24
3.3 Cirugías Ablativas	26
3.4 Cirugía Ablativa en Tálamo	26
3.5 Cirugía Ablativa en Globo pálido	27
3.6 Cirugía Ablativo en Núcleo Subtalámico	28
3.7 Leucotomía de las Radiaciones Prlemniscasles (Raprl).....	28
3.8 Estimulación Cerebral Profunda.....	30
3.9 Estimulación Cerebral Profunda en VIM	31
3.10 Estimulación Cerebral Profunda en Núcleo Subtalámico.....	32
3.11 Estimulación Cerebral Profunda en Globo Pálido interno.....	32
3.12 Estimulación Cerebral Profunda en las Radiaciones Prelemniscasles (Raprl).....	34
3.13 Conclusiones para el procedimiento de Estimulación Cerebral Profunda	34
3.14 Aspectos Neuropsicológicos y Neuropsiquiátricos en la Estimulación Cerebral Profunda ...	36
3.15 Hallazgos Neuropsicológicos en lesión del núcleo subtalámico (NST)	36
3.16 Hallazgos Neuropsicológicos en lesión del Globo Pálido interno (GPi).....	37
3.17 Conclusiones de los resultados Neuropsicológicos con estimulación cerebral profunda (ECP)	37
3.18 Hallazgos neuropsiquiátricos en intervención con estimulación cerebral profunda ECP	38
Neuropsicología de la enfermedad de Parkinson	40

4.1 Principales hallazgos neuropsicológicos en le enfermedad de Parkinson	40
4.2 Funciones ejecutivas	44
4.3 Atención	45
4.4 Aprendizaje y memoria	47
4.5 Lenguaje oral y escrito.....	48
4.6 Habilidades visoespaciales y visuoespaciales.....	50
Método.....	53
5.1 Planteamiento del problema.....	53
5.2 Objetivo general	54
5.3 Objetivos específicos	54
5.4 Preguntas de investigación.....	54
5.5 Diseño de estudio.....	55
5.6 Muestra	55
5.7 Criterios de inclusión.....	55
5.8 Criterios de exclusión	55
5.9 Variables.....	55
5.10 Procedimiento	56
5.11 Instrumentos	57
5.12 Análisis de datos.....	57
Resultados	58
6.1 Características demográficas.....	58
6.2 Características neuropsicológicas.....	58
6.3 Características neuropsicológicas y neuropsiquiátricas	62
Discusión	64
Conclusiones	68
IV. Limitaciones del estudio.....	69
V. Implicaciones futuras	69
VI. Referencias.....	71

II. Resumen

La enfermedad de Parkinson (EP) es una enfermedad neurodegenerativa, caracterizada por síntomas motores, cognitivos y neuropsiquiátricos. Su tratamiento más eficaz es la Levodopa (dopamina), sin embargo, la intervención quirúrgica ha demostrado tener un gran impacto en el tratamiento para la EP. Es de relevancia contar con el perfil neuropsicológico de pacientes con EP candidatos a cirugía. El **objetivo** del presente trabajo fue realizar una evaluación neuropsicológica a pacientes diagnosticados con EP candidatos a intervención quirúrgica y describir el desempeño cognitivo de la muestra. **Método:** Se seleccionó de manera intencionada a 20 pacientes diagnosticados con EP con las siguientes características demográficas: 13 hombres y 7 mujeres, escolaridad media de 7 años (± 1.4 años), dosis de dopamina media 879.4 ± 293.2 mg/día (293.2), candidatos a intervención quirúrgica, sin síntomas de depresión ni ansiedad severos. Se evaluó su desempeño cognitivo mediante la batería neuropsicológica NEUROPSI breve, inventarios de estado de ánimo Inventario de depresión de Beck (IDB), Inventario de ansiedad de Beck (IAB) y Escala de depresión geriátrica (GDS). **Resultados:** En la impresión diagnóstica de los puntajes totales del NEUROPSI, se reporta los pacientes un desempeño normal en 9 pacientes, 7 con alteraciones leves, 3 con alteraciones moderadas y 1 con alteraciones severas. El 90% de la muestra presenta un cuadro de deterioro cognitivo leve (DCL), de los cuales el 50% presenta DCL no amnésico dominio múltiple y el 40% presenta DCL amnésico dominio múltiple. Se reporta que el 60% de la muestra presenta síntomas de depresión de leves a moderados y el 95% de la muestra presentan síntomas de ansiedad de leves a moderados. **Conclusiones:** El perfil neuropsicológico de la muestra presenta consiste en disminución en la codificación y evocación de la figura semicompleja, recuperación de información por reconocimiento y comprensión de un texto, además se obtuvo un desempeño con alteraciones severas en la secuenciación. Se propone que, de acuerdo con la literatura científica, el mejor blanco para la intervención quirúrgica en esta muestra es en el NST y GPi, debido a lo reportado en otros hallazgos.

Palabras clave: enfermedad de Parkinson, neuropsicología, intervención quirúrgica

Introducción

La enfermedad de Parkinson (EP) es una enfermedad neurodegenerativa, dentro de la evolución de esta puede cursar con diferentes síntomas, los principales son de características motoras, sin embargo, hay otro que afectan su calidad de vida, donde uno de los principales es el cambio en el desempeño cognitivo.

El principal tratamiento farmacológico para la EP es a base de dopamina (levodopa), no obstante, con el paso del tiempo, se genera una tolerancia farmacológica y síntomas secundarios a este tratamiento, como discinesia, fluctuaciones motoras, entre otras. Por lo que, la intervención quirúrgica ha sido el tratamiento consecuente para la evolución de la EP.

Para que un paciente sea candidato a intervención quirúrgica debe cumplir con determinadas características para tener un buen pronóstico en los resultados.

El objetivo del presente trabajo es el describir el perfil neuropsicológico con las características propias que presenta un paciente con EP candidato a intervención quirúrgica.

En el primer capítulo se describen las características generales de la EP, síntomas iniciales de la EP, características motoras y no motoras, criterios para el diagnóstico, escalas para la evaluación de la evolución de los síntomas y la descripción de la base fisiológica.

En el segundo capítulo, se abordan los tratamientos farmacológicos utilizados para la EP y sus principales efectos en los síntomas, así como el efecto de la levodopa en la cognición.

En el tercer capítulo, se realiza una revisión de los procedimientos de intervención quirúrgica y su impacto en los síntomas con relación a la calidad de vida de los pacientes.

En el cuarto capítulo se desglosa la información existente en la literatura científica sobre los perfiles neuropsicológicos de la EP.

En los capítulos 5, 6, 7 y 8 y secciones IV y V se plasma el método, resultados, discusión, conclusiones, limitaciones e implicaciones futuras.

Capítulo 1

Enfermedad de Parkinson

1.1 ¿Qué es la EP?

La enfermedad de Parkinson (EP) es una patología neurodegenerativa progresiva, caracterizada por síntomas motores; bradicinesia, rigidez, temblor y dificultades en la marcha (tabla 1), estos se presentan de manera unilateral y durante la evolución se manifiesta de forma bilateral (Villeneuve, *et al.*, 2011; Guyavatt, *et. al.*, 1987 citados en Fernández de Bobadilla, 2017). Asimismo, 90% de los pacientes presentan síntomas no motores en años previos, sin embargo, no lo comentan o no se percatan de ello (tabla 2), también hay presencia de síntomas neuropsiquiátricos como ansiedad y depresión, se encuentran presentes desde fases prodrómicas hasta fases avanzadas de la enfermedad (tabla 3), además se conoce que hay disminución en el desempeño cognitivo, estas dificultades aumentan con la evolución de la EP (Chaves, *et al.*, 2022), más adelante se detallará el perfil neuropsicológico que caracteriza a la población. Diversos hallazgos mencionan, que estos síntomas cognitivos pueden cambiar conforme la patología evoluciona, por este motivo, la literatura realza la importancia de tener perfiles neuropsicológicos de diferentes etapas, a modo de conocimiento tanto para el paciente como para cuidadores primarios sobre las dificultades que se pudiesen presentar en la vida diaria.

Tabla 1.

SÍNTOMAS MOTORES EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Síntoma	Descripción
Bradicinesia	Movimiento generalizado lento, muchas veces los pacientes refieren debilidad.
Temblor en reposo	Tiene una frecuencia de 3-7 Hz, ocurre en reposo y es más notable en extremidades superiores
Rigidez	Resistencia al movimiento articular pasivo, es independiente de la velocidad y dirección del movimiento

Marcha	Se caracteriza por una base estrecha, múltiples pasos lentos con poca distancia entre las piernas, postura inclinada hacia delante y disminución del movimiento de brazos. Se puede presentar el efecto de marcha congelada.
Otros	Falta de expresión facial, disminución en el volumen del habla (hipofonía), escritura pequeña (micrografía), dificultad para girarse en la cama o levantarse de la silla.

Tabla 1. Descripción de los síntomas motores característicos en la enfermedad de Parkinson (Chaves, et. al., 2022; Hodayoun, 2018)

Tabla 2.

SÍNTOMAS NO MOTORES EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Síntomas no motores en la enfermedad de Parkinson
-Disminución olfativa (hiposmia o anosmia) -Estreñimiento -Aturdimiento ortostático (mareos al ponerse de pie) -Trastornos del sueño: alteraciones en movimientos oculares rápidos durante REM, parálisis del sueño, la familia puede describir gritos, patadas o golpear mientras duerme

Tabla 2. Lista de síntomas no motores más frecuentes en la enfermedad de Parkinson. (Hodayoun, 2018)

Tabla 3.

SÍNTOMAS NEUROPSIQUIÁTRICOS EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Síntoma	Descripción
Ansiedad	Se puede presentar ansiedad generalizada, ataques de pánico y fobias sociales
Depresión	Usualmente se presenta con intensidad leve, con frecuencia se caracteriza por apatía y anhedonia.

Tabla 3. Descripción de los síntomas neuropsiquiátricos reportados en la enfermedad de Parkinson. (Chaves, et al., 2022)

Esta patología es el desorden de movimiento más común y es la segunda enfermedad degenerativa más frecuente del sistema del nervioso central, afectando principalmente al género masculino entre los 65 y 70 años. Se estima una prevalencia de 14 por cada 100, 000 habitantes en la población (Morales et al., 2022 citado en Alemán,

et. al., 2022). Por lo anterior, es importante actualizar los datos que conocemos de la EP, puesto que afecta a una gran parte de la población y esto seguirá aumentando, debido a que la población tiene una tasa de adultos mayores en aumento (Alemán, et al., 2022). Además, se ha reportado que la EP puede tomar cursos de evolución diferentes, por lo tanto, se necesitan diversos perfiles cognitivos para saber las afectaciones no motoras en los pacientes con EP.

El acontecimiento más importante para comprender la EP fue el descubrimiento de la pérdida neuronas dopaminérgicas en la parte compacta de la sustancia nigra (Pullas, et al., 2022), este hallazgo, hasta la fecha es lo que define esta patología. La dopamina tiene una función inhibitoria, se ha asociado principalmente una función en el estado de alerta, al placer y deseo sexual, siendo una activadora del sistema nervioso simpático, asimismo, es necesaria para generar nuevos aprendizajes y deseo por conseguir el refuerzo en la conducta. La vía principal de la dopamina va desde el Locus Níger, en la parte ventral del tegmento mesencefálico, pasa por núcleo accumbens, amígdala, área septal lateral, núcleo olfatorio anterior, tubérculo olfatorio y neocórtex (De la Sema et al., 2020 citado en Alemán, et al., 2022)

1.2 Base fisiológica

La base fisiológica de la EP es la disfunción del sistema de los ganglios de la base (núcleo estriado, núcleo subtalámico y globo pálido externo e interno), debido a su depleción dopaminérgica (Obeso, et al., 2008 citado en Martínez, et al., 2016). Este sistema está definido por dos vías principales: directa e indirecta, la principal alteración de la EP es en la potenciación de la vía indirecta o vía “inhibidora” de la selección del programa motor sobre la vía directa o “facilitadora” del movimiento, la vía indirecta está compuesta por conexiones inhibitorias y excitatorias entre las estructuras que la componen, dando como resultado la liberación o supresión de un movimiento o conducta. Encontramos que tiene conexiones inhibitorias del cuerpo estriado al globo pálido externo (GPe). El Gpe tiene conexiones inhibitorias con el núcleo subtalámico (NST). El NST tiene conexiones excitatorias con el globo pálido interno (GPi). Esta vía tiene una actividad incrementada en la inhibición tónica del NST al GPi, la cual suprime el comportamiento o movimiento.

La actividad normal en la vía indirecta tiene una activación esencial del NST al GPi, haciendo que el GPi suprima la actividad talámica, regulando la liberación o supresión de una conducta o movimiento (figura 1) (Parent & Cicchetti, 1998 citado en Koziol y Budding, 2009).

Cuando la vía indirecta está afectada, siendo el caso de la EP, sucede que la vía directa no puede intervenir en la regulación de la inhibición del GPi, en el cual existe un disparo constante de GPi hacia el tálamo, resultando en una inhibición masiva en la actividad talámica (figura 2), esta actividad se representa en dificultades para comenzar un movimiento, lentificación, disminución en la habilidad para cambiar de un movimiento o actividad a otra y los programas de intención se ven interrumpidos (Koziol y Budding, 2009).

Figura 1.

REPRESENTACIÓN DE LAS PARTES NEUROANATÓMICAS Y SU FUNCIÓN ADECUADA EN LA VÍA INDIRECTA.

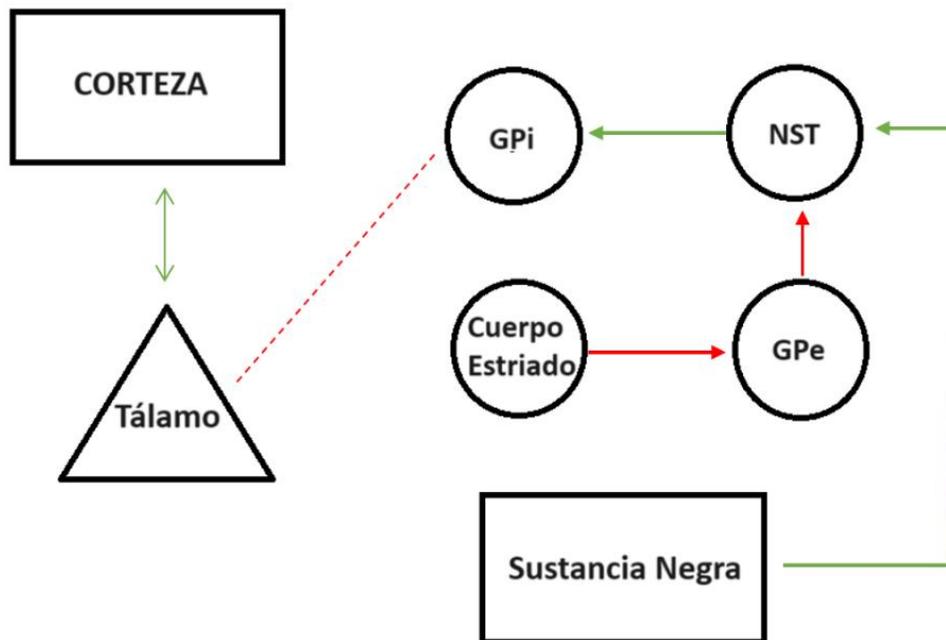


Figura 1. Representación de las partes neuroanatómicas y su función adecuada en la vía indirecta. Las flechas verdes indican una activación excitatoria o de activación, las flechas rojas indican una inhibición. La línea punteada indica una inhibición tónica en momentos adecuados para la liberación o supresión de una conducta/movimiento. GPi; globo pálido interno, GPe; globo pálido externo, NST; núcleo subtalámico. Modelo tomado y modificado de Koziol L. y Budding D. (2009).

Figura 2

REPRESENTACIÓN DE LAS PARTES NEUROANATÓMICAS Y SU FUNCIÓN ANORMAL EN LA VÍA INDIRECTA.

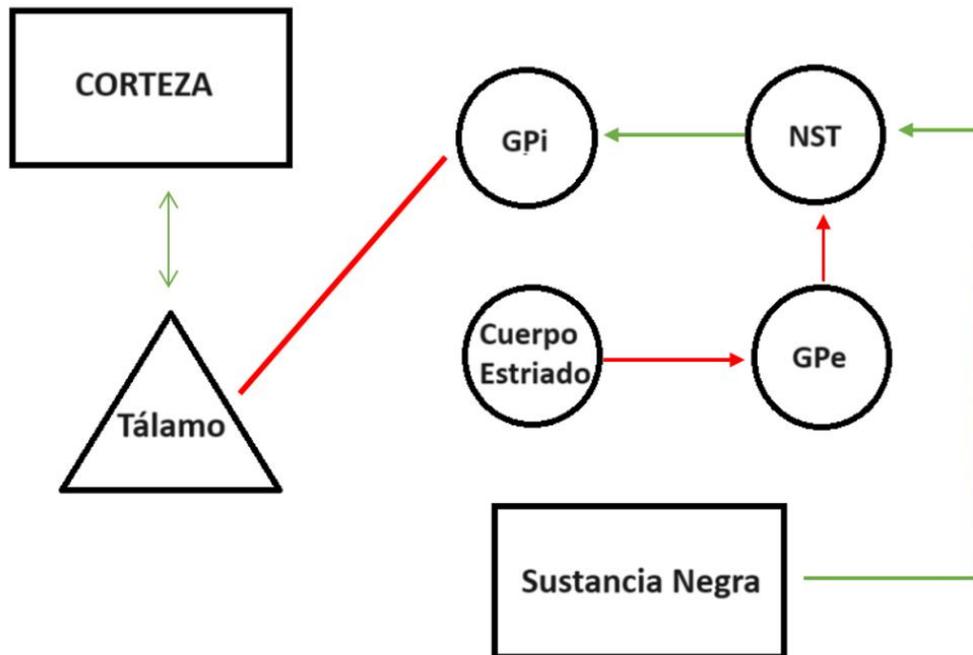


Figura 2. Representación de las partes neuroanatómicas y su función anormal en la vía indirecta. Las flechas verdes indican una activación excitatoria o de activación, las flechas rojas indican una inhibición. La línea roja gruesa indica una inhibición tónica constante generando una supresión o lentificación en la liberación de una conducta/movimiento. GPI; globo pálido interno, GPe; globo pálido externo, NST; núcleo subtalámico. Modelo tomado y modificado de Koziol L. y Budding D. (2009).

1.3 Diagnóstico neurológico

Para hacer un diagnóstico clínico se basa inicialmente en la historia clínica, ya que puede proporcionar antecedentes familiares de primer grado y descripción de algunos síntomas motores y no motores (Armstrong y Okun, 2020 citado en Chaves, et al., 2022). La “International Parkinson and Movement Disorder Society” (MDS), establece criterios para el diagnóstico en la investigación, no obstante, pueden utilizarse como guía en la práctica clínica, el prerrequisito para aplicar los criterios es tener definido al parkinsonismo, es decir, bradicinesia en combinación con temblor en reposo, rigidez o ambos. Para establecer el diagnóstico es necesario cumplir con al menos 2 de los 4 criterios diagnósticos (Postuma, et. al. 2016 citado en Chaves, et al. 2022).

Criterios diagnósticos para la enfermedad de Parkinson (Chaves, et al. 2022):

- Temblor en reposo
- Mejoría dramática con terapia dopaminérgica
- Presencia de disquinesias inducidas por levodopa
- Presencia de pérdida olfatoria o denervación simpática cardíaca

Algunos síntomas no relacionados directamente con la EP tales como, progresión rápida, caídas, demencia, alucinaciones, fallas autonómicas y disfunción bulbar, oftamoplejía vertical supranuclear y la ausencia robusta de respuesta a levodopa (Caproni y Colosimo, 2020 citado en Chaves, et al., 2022) sugieren más pruebas para un diagnóstico diferencial.

Si bien, los 4 síntomas motores (bradicinesia, rigidez, temblor e inestabilidad postural) son la base de la EP, la confirmación diagnóstica únicamente se puede dar mediante hallazgos neuropatológicos *post mortem*. Debido a esto, el Banco de Cerebros del Reino Unido (Fernández de Bobadilla, 2017) ha propuesto criterios diagnósticos de manera clínica, donde la precisión es del 75-95% (tabla 4).

Tabla 4.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PROPUESTOS POR EL BANCO DE CEREBROS DE REINO UNIDO

1er paso- Diagnóstico del síndrome parkinsoniano	2do paso -Criterios de exclusión de enfermedad de Parkinson	3er paso -Datos de apoyo positivos durante el seguimiento de la enfermedad de Parkinson (Se requieren tres o más para el diagnóstico de EP establecida)
-Brdicinesia Además, uno de los siguientes signos: -Rigidez muscular -Temblor de reposo a 4-6 hercios -Inestabilidad postural no debida a afectación visual, vestibular, cerebelosa o propioceptiva primaria	-Antecedentes de <i>ictus</i> de repetición con una progresión escalonada de los signos parkinsonianos -Antecedentes de traumatismos craneoencefálicos repetidos -Antecedentes de encefalitis -Antecedentes de crisis oculógiras	-Inicio unilateral -Presencia de temblor de reposo -Curso progresivo -Asimetría mantenida con predominio de la afectación de un lado del cuerpo -Respuesta excelente a levodopa (70-100%) -Presencia de discinesias marcadas inducidas por levodopa

	<ul style="list-style-type: none"> -Tratamiento con neurolépticos al inicio de la sintomatología -Existencia de más de un familiar afecto -La enfermedad remite de forma sostenida -Afectación estrictamente unilateral después de tres años -Paresia supranuclear de la mirada -Signos cerebelosos -Afectación autonómica importante de forma precoz -Aparición de demencia de forma precoz con alteraciones en memoria, lenguaje y praxias -Signo de Babinski -Presencia de un tumor cerebral o hidrocefalia comunicante en un scanner cerebral -Respuesta negativa a una dosis suficiente de levodopa (una vez incluida malabsorción) -Exposición a MPTP 	<ul style="list-style-type: none"> -Respuesta a levodopa tras cinco o más años Duración de la enfermedad de diez o más años
--	---	---

Tabla 4. Criterios del Banco de Cerebros de Reino Unido para el diagnóstico de Enfermedad de Parkinson idiopática, (Fernández de Bobadilla, 2017)

Una vez establecido el diagnóstico de EP, se tiene que determinar el grado de discapacidad que tiene el paciente, la escala más utilizada internacionalmente es Hoehn y Yahr, la cual se basa en 5 estadios (tabla 5). A pesar de solo tomar en cuenta los aspectos motores, es una base importante para conocer el avance de la enfermedad y los resultados del tratamiento farmacológico (Hoehn y Yahr, 1967).

Tabla 5.

ESTADIOS DE LA ESCALA HOENH Y YAHR

Estadio 1	Solo afectación unilateral, usualmente con poco o ninguna afectación funcional
Estadio 2	Afectación bilateral leve sin alteraciones en el equilibrio
Estadio 3	Primeras señales de afectación en los reflejos. Afectación bilateral leve a moderada con

	inestabilidad postural. Leves dificultades en la funcionalidad.
Estadio 4	Enfermedad totalmente representada, puede mantenerse de pie o caminar sin ayuda, pero hay una incapacidad marcada.
Estadio 5	Permanece en silla de ruedas o en cama si no tiene ayuda.

Tabla 5. Descripción de los estadios de la escala Hoehn y Yahr, (Hoehn y Yahr, 1967; Marín, et. al., 2018).

Otra propuesta de la etiología patológica de la EP se define por los hallazgos de cuerpos de Lewy resultantes de la acumulación de Alfa-sínucleína, esta es una proteína que tienen un papel en la regulación de la transmisión sináptica por medio de un reciclaje y almacenamiento de neurotransmisores. Esta acumulación da como resultado la pérdida selectiva de neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra pars compacta. Como forma de evaluación y control sobre la evolución de la enfermedad, se han propuesto los estadios de Braak (Braak et al., 2003) con 6 niveles (Tabla 6) que proponen una evolución de afectación que comienza por la médula oblongada y sigue en un patrón caudal-rostral, finalizando en la sustancia nigra del mesencéfalo. Estos cambios se apoyan en hallazgos neuropatológicos. En la evaluación clínica se ha usado los estadios de Hoehn y Yahr en conjunto con los estadios de Braak para tener un control más detallado sobre la evolución del paciente (tabla 7), donde se puede situar en una clasificación por su presentación clínica y un avance de afectación a nivel neuroanatómico (Morales et al., 2011).

Tabla 6.

ESTADIOS DE BRAAK

Estadio 6	Áreas primarias motoras y somatosensoriales
Estadio 5	Corteza prefrontal y áreas de asociación
Estadio 4	Núcleos accesorios y basolateral de la amígdala, núcleo intralaminar de tálamo, cuerno de Ammon
Estadio 3	Sustancia nigra, núcleo pedúnculo-pontino, subnúcleo central de la amígdala
Estadio 2	Coeruleus/subceruleus, núcleo magnocelular y posterior del rafe
Estadio 1	Bulbo olfatorio, núcleo motor del vago, plexo mientérico

Tabla 6. Estructuras afectadas en los 6 estadios propuestos por Braak (Braak et al., 2003), los cuales señalan una evolución de la EP de forma caudal-rostral. Tomado y modificado de Morales et al., 2011.

Tabla 7.**RELACIÓN ENTRE LOS ESTADIOS DE BRAAK, ESTADIOS HOENH YAHR, ESTRUCTURAS AFECTADAS Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS**

Estadio Braak	Estadios Hoehn y Yahr	Estructuras afectadas	Manifestaciones clínicas
1	-	Bulbo olfatorio	Hiposmia
		Núcleo motor del vago	Disautonomía
		Plexo mientérico	Estreñimiento
2	-	Coeruleus/subceruleus	Trastornos del sueño
		Núcleo magnocelular y posterior del rafe	Depresión
3	1	Sustancia nigra	Temblor, rigidez
		Núcleo pedúnculo-pontino	Alteración de la marcha
		Subnúcleo central de la amígdala	Alucinaciones Deterioro cognitivo
4	2	Núcleos accesorios y basolateral de la amígdala	Trastorno compulsivo
		Núcleo intralaminar del tálamo	Deterioro cognitivo
		Cuerno de Ammon	Alteración de la conducta
5	3 y 4	Corteza prefrontal	Trastorno del equilibrio
		Áreas de asociación	Deterioro cognitivo
6	5	Áreas primarias motoras	Postración
		Áreas somatosensoriales	Demencia

Tabla 7. Correlación entre los estadios de Braak, Hoehn y Yahr, estructuras afectadas y manifestaciones clínicas (Morales et al., 2011)

Otra escala utilizada a nivel mundial por los expertos en evaluación de trastornos del movimiento y el estándar de oro es la Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), desarrollada por la Sociedad de Trastornos del movimiento (MDS por sus siglas en inglés). Esta escala fue desarrollada para proporcionar un apoyo a todas las escalas que se usaban a nivel mundial, el propósito inicial fue el tener una escala unificada, eficiente y flexible para la situación de cada paciente. Una de las ventajas centrales de esta escala es la captura de múltiples aspectos de la EP en sus 4 partes que la conforman (MDS, 2003) (tabla 8).

Tabla 8.

PARTES QUE CONFORMAN LA UPDRS

Parte I	Evalúa aspectos cognitivos y relacionados con el estado de ánimo
Parte II	Interroga sobre la funcionalidad en la vida diaria
Parte III	Indaga sobre las dificultades motoras que pueda generar su condición
Parte IV	Mide las complicaciones motoras y no motoras relacionadas con el tratamiento médico

Tabla 8. Partes que conforman la UPDRS y lo elementos que se evalúan en cada una de ellas (MDS, 2003).

Capítulo 2

Tratamiento farmacológico

2.1 Principales tratamientos farmacológicos en la EP

Como se abordó en el capítulo anterior, la EP tiene múltiples síntomas, tanto motores como no motores. Para el tratamiento ante estos síntomas se deben plantear dos objetivos principales, el mejoramiento de los síntomas y ofrecer una mejor calidad de vida. La Academia Americana de Neurología, la Federación Europea de Sociedades Neurológicas y la Sociedad Internacional de Parkinson y Trastornos del movimiento se han encargado de establecer protocolos para el tratamiento de la EP temprana y avanzada (Vargas y Barrios, 2019). Hoy en día aún hay una discusión sobre clasificar a un paciente entre una EP avanzada y la fase inicial, no obstante, se tiene presente que se puede considerar una etapa avanzada cuando hay presencia de fluctuaciones motoras y discinesias (conceptos definidos más adelante) (Laurencin, et al., 2016 citado en Vargas y Barrios, 2019).

Hoy en día se conocen diferentes opciones farmacológicas (tabla 9) para comenzar el tratamiento de la EP, estas dependen del compromiso funcional en actividades de la vida diaria del paciente.

En pacientes sin compromiso funcional la primera opción son los inhibidores de la monoamino oxidasa tipo B (iMAO-B), amantadina o anticolinérgicos (Goetz y Pal, 2014 citado en Marín, 2018). Cuando hay pacientes mayores de edad (≥ 65 años) y deterioro cognitivo se recomienda iniciar con levodopa, vigilando la presencia de alucinaciones y trastornos de la conducta (Ahlskog, 2010 citado en Marín, 2018). En pacientes mayores de edad y sin disminución cognitiva se puede emplear levodopa en combinación con otros fármacos. En pacientes jóvenes (< 65 años) se debe evitar la levodopa de inicio o usar dosis bajas, prefiriendo agonistas dopaminérgicos (Chondrogiorgi, 2014; Talati, et al., 2009 citado en Marín, 2018). A pesar de tomar estas consideraciones y de acertar en el tratamiento inicial, en fases avanzadas de la EP se necesita cambiar de estrategia para tratar los síntomas motores y no motores (Giugni, 2014 citado en Marín, 2018).

Tabla 9.**PRINCIPALES TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS**

Fármaco	Descripción
Levodopa	Precursor de la dopamina, usualmente se prescribe con inhibidores de la descarboxilasa (carbidopa o benserazida)
Agonistas dopaminérgicos	Genera una estimulación directa sobre los receptores de dopamina. Los más usados son ropinirol, pramipexol, rotigotina, bromocriptina, cabergolina, pergolida y lisuride.
Inhibidores de la monoamino oxidasa B (iMAO-B)	Inhiben la enzima monoamina-oxidasa B, responsable de la degradación de la dopamina. Las más comunes son Rasaglina, Safinamida y Selegilina
Inhibidores de la Catecol-O-metiltransferasa (i-COMT)	Inhiben la degradación de la levodopa en los tejidos periféricos, por lo que aumentan la biodisponibilidad de dopamina en el cerebro
Amantadina	Cuenta con propiedades antivirales que bloquean a los receptores NMDA (N-metil-D-aspartato), tiene acción anticolinérgica y aumenta las concentraciones de dopamina.

Tabla 9. Descripción de los fármacos frecuentemente usados para tratar la EP. (Marín, et al., 2018; Comité de Movimientos Anormales de la Asociación Colombiana de Neurología, 2019).

El motivo por el cual existen diferentes opciones de fármaco es que tiene una acción diferente en cuanto a las características de cada cuadro clínico de los pacientes.

La levodopa se considera el estándar de oro para tratar de mejor manera a pacientes con EP, siendo que, se ha utilizado con éxito desde la década de los sesenta (Cotzias, et al., 1967 citado en Zappia, et. al., 2009). La levodopa es metabolizada a dopamina en el estómago, por lo que sólo 30% de la dosis administrada será encontrada a nivel sanguíneo (Juncos, 1986; Anderson, et. al., 1975 citados en Juri y Chaná, 2006). Por este motivo, se requiere inhibidores eficientes de la DDC (descarboxilasa). Actualmente disponemos de dos: carbidopa y benzerasida. En conjunto con el inhibidor de la DDC, se logra una disminución en los efectos secundarios; problemas gastrointestinales, sedación o hipotensión. Se recomienda iniciar con una dosis baja usando 100mg de levodopa y 25mg de carbidopa (inhibidor de la descarboxilasa) prescribiendo media tableta dos o tres veces por día, hasta llegar a tomar una tableta completa tres veces al día con una dosis diaria de 300 a 600 mg, siendo que después de pasar esta dosis se considerarían dosis altas y estas deben ser evitadas, debido a que puede haber riesgo de discinesias y fluctuaciones motoras (tabla 10), la frecuencia de las

complicaciones motoras es del 40 al 50% después de 4-6 años de tratamiento y un 90% después de 8 años (Comité de Movimientos Anormales de la Asociación Colombiana de Neurología, 2019: Moreno y Cerquera, 2019).

Estos efectos farmacológicos se explican con la respuesta terapéutica de levodopa, estas se dividen en dos, la respuesta de corta duración –short duration response(SDR)– y la respuesta de larga duración –long duration response(LDR)–. La SDR representa la mejoría clínica que se obtiene después de la administración de una dosis única del fármaco y dura generalmente algunas horas. La LDR es una respuesta clínica positiva sostenida debida a la administración del fármaco y necesita días, o incluso meses, de tratamiento para que su efecto se manifieste (Zappia, et. al., 1997 citado en Zappia, et. al., 2009). Ambas respuestas tienen modificaciones farmacodinámicas con el paso del tiempo y sus efectos pueden expresarse en términos de amplitud, duración y latencia de aparición de la acción farmacológica.

Hay diversos factores que intervienen en la eficacia del tratamiento farmacológico, siendo que el principal son síntomas que retrasen el vaciamiento del intestino, por ejemplo, disminución del PH gástrico, estreñimiento y fármacos anticolinérgicos (Chana, et. al., 2004 citado en Juri y Chaná, 2006), además se ha observado que tras 5 años de tratamiento con levodopa, cerca de 40% de los pacientes desarrollan complicaciones motoras manifestadas por la disminución de la duración del efecto (wearing-off o deterioro de fin de dosis) y por la aparición de movimientos involuntarios (discinesias)(Obeso, et al., 2000 citado en Juri y Chaná, 2006)

Tabla 10.

COMPLICACIONES MOTORAS EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Fluctuaciones motoras	<ul style="list-style-type: none"> -Deterioro de fin de dosis -Acinesia matutina - “OFF” súbito e impredecible -Retraso en el inicio del efecto u “ON” retardado -Falla de dosis o fenómeno “No ON” -Súper “OFF”
Discinesias	-Pico de dosis

	<ul style="list-style-type: none"> -Bifásicas -De beneficio -Distonía en “OFF” -Matutina
--	--

Tabla 10. Complicaciones motoras en la enfermedad de Parkinson, frecuentemente asociadas con la toma de levodopa. (Moreno y Cerquera, 2019).

Las fluctuaciones motoras se definen como los beneficios variables y en ocasiones no predecibles del tratamiento farmacológico. Es decir, cuando hay toma de levodopa existen periodos de “ON” que se define como la mejoría de los síntomas, por otro lado, hay periodos “OFF” donde se da una reaparición de los síntomas de la EP cuando el efecto del fármaco disminuye o se acaba. La respuesta a la levodopa se puede dividir en 3 etapas, primero el beneficio inicial o inicio de dosis, después el periodo de máximo beneficio o pico de dosis y el tercero es cuando el beneficio del medicamento se empieza a perder (Fox y Lang, 2008 citado en Moreno y Cerquera, 2019).

Dentro de los pacientes con EP se encuentran diferentes tipos de fluctuaciones motoras, el deterioro de fin de dosis se manifiesta con una disminución predecible del tiempo “ON” tras cada toma de levodopa, secundaria a una terminación más anticipada del efecto del medicamento (Quinn, 1998 citado en Moreno y Cerquera, 2019). La acinesia matutina es parte de la manifestación de fin de dosis.

Por otro lado, se encuentran los “OFF” impredecibles o súbitos, estos no tienen relación con la administración del medicamento y usualmente se desencadenan por un evento de estrés emocional. También se puede ver un incremento en la latencia de respuesta al fármaco u “ON” retardado (más de 30 min), además puede haber una falla de dosis o fenómeno “NO-ON”. Otros pacientes pueden experimentar un rebrote de los síntomas al final de la dosis, este fenómeno es conocido como súper “OFF” (Moreno y Cerquera, 2019).

Usualmente cuando los pacientes comienzan con la experimentación de fluctuaciones motoras, también hay presencia de discinesias, estas se definen como movimientos involuntarios hiperkinéticos inducidos por levodopa. La representación más frecuente de las discinesias se da en movimientos coreiformes, balismo y posturas distónicas. Estas pueden aparecer en cualquiera de las etapas de respuesta a levodopa,

siendo más frecuentes en el pico de dosis (discinesias de pico de dosis), también ocurren durante el estado “ON” (discinesias de beneficio) o al principio y final de la dosis (discinesias bifásicas), por último, también pueden ocurrir distonías en estado “OFF” o como un fenómeno de deterioro de fin de dosis, frecuentemente hay posturas distónicas asociadas al dolor en horas de la mañana (discinesia matutina) (Del sorbo y Albanese, 2008 citado en Moreno y Cerquera, 2019).

Cuando estas complicaciones comienzan a aparecer hay un incremento en la dosis de levodopa y también se puede considerar las afectaciones a nivel cognitivo que se pudieran presentar. Un cuestionamiento que se plantea en la literatura científica es conocer qué efectos hay en la cognición cuando hay niveles más altos de levodopa en el organismo.

2.2 Efectos de la levodopa en la Cognición

En la investigación realizada por Prieto, et. al. (2004) toman como antecedentes las investigaciones realizadas por Bowen y Davison (2000) y Drachman y Sthal (1975), los hallazgos indican que la toma de levodopa a corto plazo en el rendimiento cognitivo mejora, no obstante, a largo plazo empeora, tanto en dominios específicos como de manera global. Sin embargo, los hallazgos de Taylor (1987) indican que la levodopa no ejerce influencia alguna sobre la cognición.

Por lo anterior, en la investigación llevada a cabo por Prieto, et al., (2004), tomaron 3 grupos para analizar el efecto de levodopa en la cognición, un grupo de 10 pacientes diagnosticados con EP idiopática sin tratamiento con levodopa, otro grupo con diagnóstico de EP y bajo tratamiento con levodopa (por 56 ± 45 meses) con una dosis entre los 575 ± 307 mg y el grupo 3 conformado por 12 controles sanos.

Los dominios evaluados fueron atención sostenida, cambio atencional, memoria a corto plazo, memoria a largo plazo, funciones visoespaciales, generalización y abstracción del pensamiento, habilidades procedimentales perceptivo motoras, fluidez verbal semántica y fonemática y funcionamiento cognitivo general. Estas habilidades las midieron en dos ocasiones, con tratamiento farmacológico, donde había máxima concentración plasmática del fármaco (1 hr después de la toma) y en la condición de mínima concentración plasmática (12 hrs después de la toma).

En los resultados, se reporta que los pacientes bajo medicación tienen un mejor desempeño respecto a los pacientes que no han ingerido levodopa, estos últimos presentan disminución en la ejecución en las pruebas de atención, habilidades visuoespaciales, habilidades perceptivo-motoras y memoria a corto y largo plazo. Se concluye que, entre los tres grupos, los controles sanos siempre obtuvieron un mejor desempeño en todas las pruebas, sin embargo, los pacientes bajo mediación con levodopa obtuvieron mejores resultados con respecto a este grupo.

Por otro lado, en estudios recientes se ha debatido sobre el efecto de levodopa en la cognición, por ejemplo, Ikeda, et al., (2017) encontró una diferencia significativa entre el aumento de dosis diaria de levodopa y disminución de la función cognitiva. Asimismo, Vo, A. et al., (2018) reportan disminución en la respuesta al aprendizaje por recompensa cuando hay una sobredosis de levodopa.

Otra investigación llevada a cabo por Gul y Yousaf (2019), encontraron que la levodopa mejora el funcionamiento frontal-subcortical y cortical posterior en pacientes con EP. Complementariamente, en estudio llevado a cabo por Kulisevsky, et. al. (2020), donde comparó a pacientes con EP tratados con diferentes formas de administración de la levodopa, reporta un efecto de “U” invertida entre la sobredosis del fármaco y las funciones frontales, es decir, que entre menor es la concentración plasmática en la sangre de levodopa habrá menor desempeño cognitivo.

En una revisión sistemática llevada a cabo por Roy, et al., (2018) se encontró que dentro de todos los estudios que reportan los efectos de levodopa en la cognición hay limitaciones frecuentes, las principales son respecto a la cantidad de pacientes que se evalúan en la investigación y la forma de calcular la dosis de toma diaria de levodopa. En esta revisión se tomaron en cuenta 14 estudios, los dominios cognitivos reportados con mejoras fueron, memoria (codificación y recuerdo), flexibilidad, fluencia verbal y formación de categorías. Además, se menciona que los resultados que se muestran concuerdan con la hipótesis de sobredosis de dopamina o un efecto de “U” invertida como se mencionó en una investigación anterior, encontrando que en estos 14 estudios se notó una mejora en los procesos asociados con la corteza prefrontal dorsolateral.

Como se abordaba en el párrafo anterior, el cálculo de dosis de levodopa suele ser una dificultad al momento de analizar el impacto que este pueda tener en la cognición. Cervantes, et al., (2009), proponen una serie de conversiones (tabla 11) basadas en las medidas de lo reportado en estudios previos, con motivo de unificación en la equivalencia de cálculo en levodopa e implementar un instrumento comparable en todas las investigaciones. Este instrumento está propuesto para ser usado en México, puesto que se usaron medicamentos que están disponibles en esta región.

Tabla 11.

MÉTODO DE CONVERSIONES PARA EL CÁLCULO DE DOSIS DIARIA DE LEVODOPA

Levodopa	x1
Levodopa liberación controlada	x0.74
Pergolida	x100
Carbergolina	x80.12
Bromocriptina	x10
Con uso de iCOMT	x1.25
Pramipexol	x89
Ropinirol	x21.3
Lisuride	x100
Apomorfina	x8.25
Dihidroergocriptina	x5

Tabla 11. Conversiones para cálculo de dosis diaria de levodopa, se debe multiplicar con la dosis diaria que se consume y en dado caso de usar más de un fármaco hacer una suma para obtener la dosis final (Cervantes et. al., 2009).

2.3 Agonistas dopaminérgicos

Por otro lado, hay medicamentos que simulan la acción de la dopamina en los receptores postsinápticos, por ejemplo, los agonistas dopaminérgicos. Estos se dividen en dos grupos:

1-Ergoclinicos: bromocriptina, cerbegolina, pergolida y lisuride, estos han tenido efectos secundarios que requieren vigilancia, tales como, fibrosis valvular cardíaca, por lo que se sugiere que sea la última opción, además de informar a los pacientes sobre este riesgo.

2- No ergoclinicos: pramipexol, ropirinol y rigotina, piripedil y apomorfin. Estos tienen efectos secundarios diferentes y tienen mejor respuesta sintomática. Son útiles como terapia de inicio en la EP leve-moderada, se pueden mantener hasta 3 años en promedio antes de usar levodopa. Los efectos secundarios a monitorear son, somnolencia con episodios súbitos de sueño, alteraciones comportamentales como apuestas en juegos, hipersexualidad, uso de pornografía, compras compulsivas y conductas obsesivas anormales (puding) (Vargas y Barrios, 2019).

2.4 Inhibidores de la monoamino-oxidasa B (iMAO-B)

En otro grupo de fármacos, tenemos a los inhibidores de la monoamino-oxidasa B (iMAO-B), estos degradan la dopamina, aunque su potencia en el tratamiento no es tan alta como la levodopa son útiles en el manejo inicial. Hay tres principales medicamentos dentro de los iMAO-B.

- 1- Resagilina: Se puede usar en enfermedad temprana o estadios avanzados, en fases iniciales se usa con síntomas motores leves y poca limitación funcional, en etapas avanzadas ayuda a reducir el tiempo en off. No obstante, en algunos pacientes puede aumentar discinesias o provocar náuseas o cefaleas.
- 2- Safinamida: Está indicada solo en pacientes con fluctuaciones motoras, por lo que solo debe usarse en pacientes que ya toman levodopa. No debe usarse en monoterapia y en estadios iniciales. Tiene varias ventajas, es más selectivo y seguro en la inhibición sobre las enzimas, modula liberación en canales de calcio y sodio e inhibe liberación de glutamato, lo que hace que las discinesias no empeoren.
- 3- Selegilina: Tiene poco efecto antiparkinsoniano y tiene mayores efectos adversos, náusea, cefalea, insomnio, confusión y alucinaciones. Cada vez su uso es más limitado (Comité de Movimientos Anormales de la Asociación Colombiana de Neurología, 2019).

2.5 Inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa (iCOMT)

Uno de los tratamientos más frecuentes es la levodopa/carbidopa, este medicamento pertenece a los inhibidores de la COMT (iCOMT), su principal función es

inhibir la degradación en los tejidos periféricos de la levodopa aumentando a biodisponibilidad de dopamina en el cerebro. Está indicado únicamente en pacientes con fluctuaciones motoras, debido a que aumentan la duración del efecto de la levodopa. No obstante, no están indicados en etapas tempranas de la EP, por lo que no deben usarse como tratamiento inicial. Uno de los efectos secundarios y los que hay que vigilar, es en la exacerbación de discinesias de pico de dosis (*ibidem*).

2.6 Amantadina

Por último, la amantadina tiene efectos colinérgicos, bloqueadores de receptores NMDA aumentando la concentración de dopamina y tiene un efecto de mejoría de los síntomas, sin embargo, tiene baja potencia y los pacientes requieren que se introduzca un segundo fármaco. Su mayor utilidad es en el manejo de discinesias asociadas a levodopa. Entre las desventajas, se encuentra que hay efectos adversos a nivel cognitivo y psiquiátrico, además de desarrollar tolerancia y efecto de rebote (Comité de Movimientos Anormales de la Asociación Colombiana de Neurología, 2019; Vargas y Barrios, 2019).

En conclusión, hay diversas opciones para tratamiento farmacológico en la EP, siendo relevante la combinación y uso adecuado en cada etapa. Lo más importante es conocer la idiosincrasia de cada perfil clínico del paciente, conociendo sus limitaciones funcionales y síntomas que afectan su calidad de vida. En este capítulo se abre la pregunta sobre el efecto de los fármacos en la cognición, ya que hay controversias sobre si hay un beneficio, un deterioro o no hay afectaciones. En los siguientes capítulos se añadirá información relevante para crear el perfil de los pacientes con EP a nivel cognitivo, conductual, afectivo y funcional. Por lo tanto, se verán las opciones de tratamientos quirúrgicos cuando se genera tolerancia hacia los tratamientos farmacológicos (más tiempo en “OFF”, fluctuaciones motoras y discinesias) y que tipo de pacientes son candidatos para un buen pronóstico.

Capítulo 3

Intervención Quirúrgica

3.1 Historia de la intervención quirúrgica en pacientes con enfermedad de Parkinson

La historia de la neurocirugía en la enfermedad del Parkinson tiene hallazgos desde 1930, donde los avances de neurocirugía se encontraban enfocados en realizar lesiones en vías corticoespinales para suprimir el temblor, sin embargo, los resultados no fueron los esperados. Meyer, describió algunas lesiones en el núcleo caudado, globo pálido y núcleo lenticular, demostrando que el temblor y rigidez secundarias a la EP mejoraban con procedimientos en estos sitios (Meyers, 1940 citado en Arredondo, et al., 2018).

Por otro lado, Bucy, Case y Klemme se enfocaron en la cirugía ablativa, que consistía en una lesión en la corteza cerebral, este procedimiento frecuentemente resultaba en hemiparesia, por lo cual fue abandonada. En 1947 se implementaron técnicas neuroquirúrgicas con estereotaxia, por lo anterior, se comenzaron a hacer lesiones en tálamo y globo pálido (Bucy y Case, 1939; Klemme, 1940; Spiegel, et al., 1947 citados en Arredondo, et al., 2018).

Dentro de los años 1950 y 1960 la técnica más empleada por Cooper en Estados Unidos y Hassler en Alemania fue la talamotomía específicamente en el tálamo ventrolateral, ya que era el sitio ideal para los síntomas motores. Consecuentemente, entre 1960 y 1970 la frecuencia de estas prácticas se vio disminuida debido al tratamiento con levodopa. Dentro de la década de 1980, Lauri y su equipo reconocieron las limitaciones de los tratamientos farmacológicos, por lo que volvieron a procedimientos ablativos, particularmente palidotomía posteroventral (Hassler, s/f; Laitinen, et al., 1992 citados en Arredondo, et al., 2018).

Dentro de esta década en 1987 se identificó una función importante en núcleo subtalámico para la EP, múltiples equipos de investigadores y de neurocirujanos comenzaron a estudiar el procedimiento quirúrgico en esta área, las observaciones de Bergan, Witchmann y De Long dieron un parteaguas importante, ya que se descubrió la importancia de la estimulación cerebral profunda de alta frecuencia (Smith y Parent, 1988;

Rodríguez, et al., 2001; Aziz, et al., 1991; Bergman, et al., 1990 citados en Arredondo, et al., 2018).

Finalmente, en 1993 se considera un avance para la neurocirugía funcional, Alim-Louis Bernabid reportó la implantación de electrodos en el núcleo subtalámico, por este motivo 1987 se considera el nacimiento de la estimulación cerebral profunda, puesto que ha aportado diversos procedimientos a la neurocirugía funcional y a la estimulación cerebral profunda. Estos procedimientos han ido evolucionando con el paso del tiempo y la tecnología (Pollak, et al., 1993 citado en Arredondo, et al., 2018; Arredondo, et al., 2018).

Como se abordó en el capítulo anterior, los síntomas motores de la EP se tratan principalmente con terapia dopaminérgica, no obstante, después de varios años de tratamiento se desarrolla resistencia farmacológica y síntomas secundarios, como discinesias y fluctuaciones motoras. En este punto se debe considerar la intervención quirúrgica y hay que evaluar si el paciente es candidato a un procedimiento de lesión o estimulación cerebral profunda (ECP). Es importante considerar el resultado que tendrá en la calidad de vida y funcionalidad del paciente (Mitchell y Ostrem, 2020).

Para considerar candidato a intervención quirúrgica a un paciente con EP debe cumplir con ciertas características. Principalmente un paciente es candidato cuando presenta fluctuaciones motoras o discinesias, para esto, se hace una evaluación detallada en estado "ON" y en estado "OFF", además de una entrevista con el cuidador primario o familiar, esto con el fin de saber el grado de afectación en las actividades de la vida diaria (Lang, et al., 2006; Hause, et. al., 2000 citados en Mitchell y Ostrem, 2020).

La escala United Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) en la parte motora ayuda a tener una predicción sobre los resultados que puede tener el paciente con la intervención quirúrgica. Es decir, si el paciente mejora al menos un 30% con levodopa en la UPDRS, es indicio de un buen candidato. Por otro lado, frecuentemente se ha encontrado que los síntomas que no responden a levodopa no tendrán una mejora con la intervención quirúrgica, con excepción del temblor (Goetz, et al., 2008; Kazumata, et al., 1997; Charles, et al., 2022 Mitchell y Ostrem, 2020).

3.2 Demencia y Deterioro Cognitivo Leve

Una de las contraindicaciones más importantes para la neurocirugía es la presencia de demencia (Mitchell y Ostrem, 2020). En pacientes con EP ha resultado complicado definir un cuadro de demencia, el cual incluye déficits en fluencia verbal, habilidades visoespaciales, lenguaje y memoria (Barker y Williams, 2014). Por otro lado, por parte de la MDS se ha reconocido la presencia de un deterioro cognitivo leve (DCL), este deterioro puede ser un predictor de desarrollar demencia a largo plazo. Se ha reportado una presencia entre un 20 y 50% en los pacientes con EP (Litvan, et al., 2011; Aarsland, et al., 2010 citado en Goldman, et al., 2013), por lo anterior, se proponen criterios diagnósticos con el fin de mejorar la identificación clínica y hallazgos de investigación. La MDS tiene criterios para el diagnóstico de DCL, se propone una evaluación en dos niveles: nivel 1 o evaluación breve, donde se sugiere una escala de evaluación cognitiva global, esta debe contener al menos dos tareas que evalúen 5 dominios cognitivos. El nivel 2 sugiere una evaluación neuropsicológica más completa, donde se deben evaluar 5 dominios cognitivos (atención y memoria de trabajo, funciones ejecutivas, memoria, lenguaje y habilidades visoespaciales) con al menos 2 tareas diferentes que lo evalúen (Goldman, et al., 2013; Szeto, et al., 2014).

Para el diagnóstico de DCL, se debe observar deterioro en al menos 2 test neuropsicológicos en dos dominios cognitivos diferentes o en el mismo dominio. La disminución cognitiva se puede observar en las pruebas a través de los puntajes obtenidos. Existe una discusión sobre la aceptación de 1 o 2 desviaciones estándar por debajo del promedio, no obstante, se ha tenido un mejor diagnóstico clínico con 2 desviaciones estándar. Dependiendo los resultados se debe establecer una clasificación de los pacientes en dos grupos, DCL de un dominio o DCL de múltiple dominio. Se ha reportado una prevalencia más alta de pacientes con EP de múltiple dominio con predominancia de disminución en funciones ejecutivas (Szeto, et al., 2014). Además, se tiene una clasificación en 2 subtipos dependiendo de la evolución del DCL, mnésico y no mnésico, donde se toma la clasificación de alteración en un dominio o múltiples dominios (figura 3) (Petersen y Negash, 2008; Montenegro et al., 2012; Petersen, et al., 2011 citados en González, et al., 2016).

Figura 3.

CLASIFICACIÓN DE TIPOS DE DETERIORO COGNITIVO LEVE (DCL,

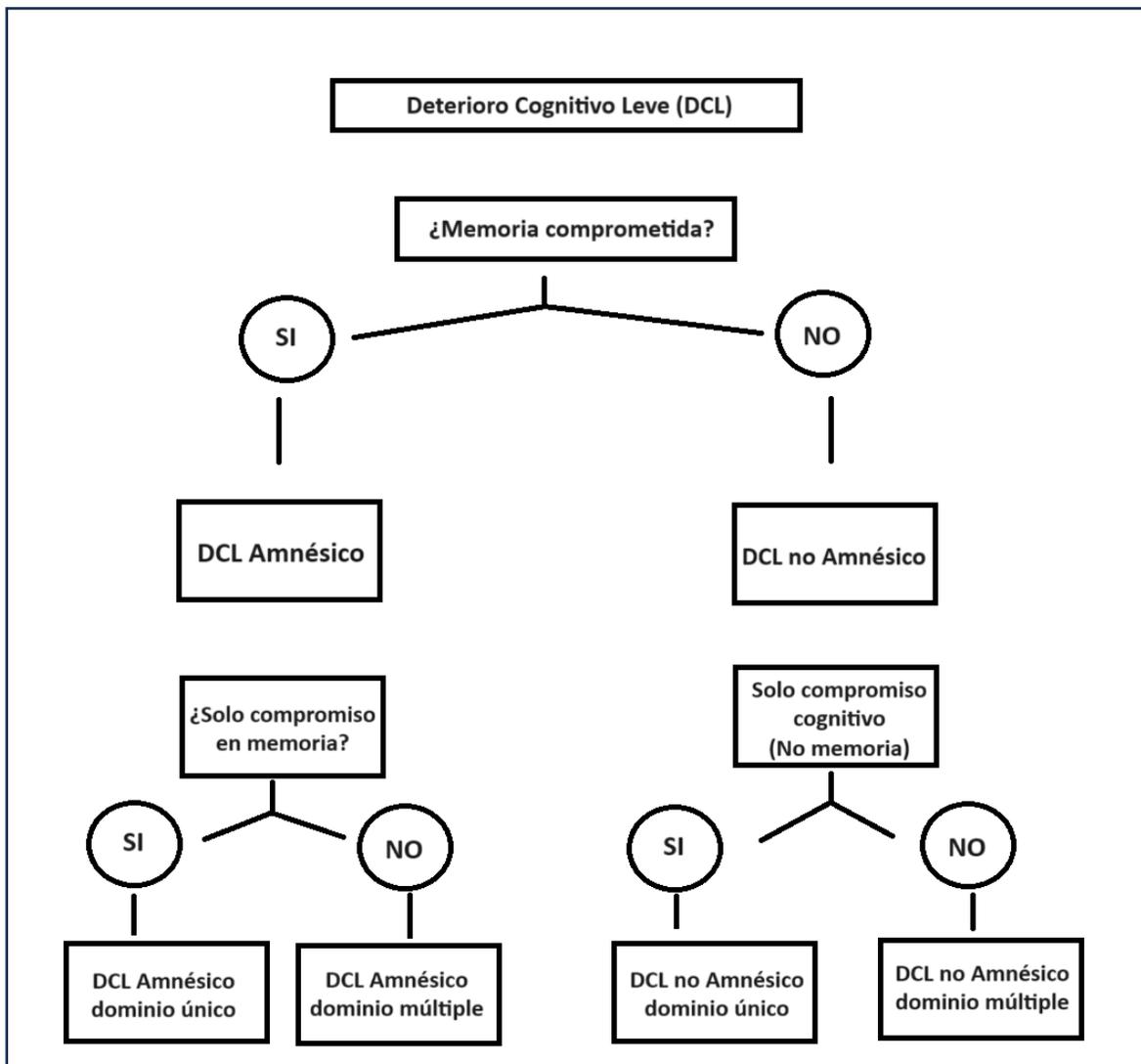


Figura 3. Subtipos de DCL. Tomado y adaptado de González, et al. (2016)

En un estudio llevado a cabo por González, et al. (2018) en el Hospital General de México "Eduardo Liceaga", la muestra se conformó por 43 pacientes con EP, donde el objetivo fue identificar la presencia de DCL, para ello se evaluó a los pacientes en dos partes, la primera con el UDRS evaluación motora y la segunda con pruebas neuropsicológicas; Mini-Mental Parkinson, NEUROPSI breve, Wisconsin Card Sorting Test, Test de Stroop, Torre de Londres y los inventarios de Ansiedad y Depresión de Beck. Los resultados muestran que mediante la batería de NEUROPSI la muestra tuvo un desempeño promedio dentro del rango normal, por lo anterior se realizó un análisis

individual por paciente y este reveló un desempeño normal en el 10% de la muestra, DCL en el 88% y demencia en el 2%. La conclusión es que la prevalencia de un paciente con EP con cuadro de DCL es del 92%.

3.3 Cirugías Ablativas

Históricamente en 1950 antes del tratamiento con levodopa, las cirugías ablativas fueron la primera opción (Michell y Ostrem, 2020). Este tipo de cirugías se siguen practicando hoy día, los blancos quirúrgicos para este procedimiento son, talamotomía, palidotomía, leucotomía de la RAPRL (radiaciones prelemniscas) y subtalamotomía (Sandoval, et al., 2010).

3.4 Cirugía Ablativa en Tálamo

Los criterios utilizados por Burchiel en 1995 (citado en Carrillo, 2007) para seleccionar pacientes candidatos para un procedimiento ablativo en tálamo fueron los siguientes:

- 1- Temblor como síntoma dominante
- 2- EP unilateral
- 3- Asimetría motora marcada
- 4- Tratamiento de levodopa que produce discinesias
- 5- Refractario a tratamiento farmacológico
- 6- Intolerancia a tratamiento farmacológico (náusea o vómito)
- 7- Expectativa de una calidad de vida.

Dentro de los primeros hallazgos de los procedimientos por lesión, Contreras, et. al. (1998), reportaron en un estudio multicéntrico de 474 casos que la talamotomía resultó en la eliminación inmediata del temblor, en la evaluación UPDRS en estado "OFF" se encontraron que el puntaje promedio disminuyó de 76.8 a 47, el temblor promedio contralateral disminuyó de 3.4 a 0.2, la rigidez tuvo disminución de 1.8 a 0.9, mientras que la hipocinesia no tuvo diferencia significativa de 2.7 a 1.5, la dosis diaria de levodopa se redujo de 625mg a 244mg, el estado "OFF" se redujo de 38.1% a solo 16.8% (porcentaje de tiempo "OFF" durante el día) y también hubo disminución de las discinesias de 1.4 a 0.6. En el seguimiento de los pacientes, se reportaron mejoras en la calidad de vida, solo con algunas regresiones al temblor, pero sin afectar actividades de la vida diaria, este

procedimiento resultó mejorar el temblor de intención, no obstante, algunos pacientes presentaron algunos trastornos transitorios del lenguaje, ligera paresis contralateral y desórdenes propioceptivos. Estos síntomas se eliminaron por completo con rehabilitación intensiva.

3.5 Cirugía Ablativa en Globo pálido

En cuanto a la palidotomía, Jeffrey Gross y Michael Dogali en 1998 (citado en Carrillo, 2007) presentan las indicaciones y contraindicaciones para someter a un paciente a este procedimiento (tabla 12).

Tabla 12

CONDICIONES PARA CANDIDATOS CON EP A PALIDOTOMÍA

Indicaciones para palidotomía	Contraindicaciones para palidotomía
Discinesias producidas por levodopa	Demencia
Rigidez	Predominancia de síntomas axiales
Bradicinesia	Inestabilidad postural
Temblor	Contracturas graves
Graves fluctuaciones "ON-OFF"	Hipometabolismo lentiforme en PET
Distonía/espasmos musculares	
Predominancia de los síntomas en las extremidades	

Tabla 12. Indicaciones y contraindicaciones para someter a un paciente a palidotomía (Carrillo, 2007).

Por otro lado, Conteras, et. al. (1998) reportaron los resultados postoperatorios de la palidotomía, en la evaluación UPDRS en estado "OFF", el estado neurológico general mejoró de 120.2 a 73.2, la rigidez disminuyó de 3.4 a 0.5, la hipocinesia disminuyó de 3.7 a 1.1, sin embargo, el temblor no disminuyó significativamente /de 1.7 a 0.7). En todos los casos, la mejoría contralateral fue significativa. La dosis diaria de levodopa disminuyó de 1046.5mg a 461.7 mg. Por estas características se recomienda tratar con palidotomía a los pacientes con EP rígido-acinético, tolerancia farmacológica, complicaciones motoras y discinesias inducidas por levodopa.

3.6 Cirugía Ablativo en Núcleo Subtalámico

Álvarez, et al. (2005), en su investigación reportó que los resultados de subtalantomía bilateral en 17 pacientes, hubo una reducción del 50% en el UPDRS en estado “OFF”, además en bradicinesia, rigidez, temblor, marcha e inestabilidad postural se mejoraron significativamente. Estos resultados se mantuvieron durante 4 a 6 años. En cuanto a la dosis de levodopa, se redujo en promedio 40% e incluso se dejó de tomar o se mantuvo el tratamiento con amantadina. En cuanto a las discinesias, se reportaron disminuciones de la frecuencia de aparición.

Las principales dificultades que se encontraron fueron ataxia, donde 3 pacientes de la muestra tuvieron serias dificultades en la marcha, disminución en el tono muscular, estos síntomas mejoraron levemente con el tiempo y no interferían con movimientos voluntarios, sin presencia de nistagmos o disimetría en miembros superiores. También se encontraron serias dificultades en el lenguaje en 3 pacientes, hubo presencia de hipofonía y disartria (problemas para articular palabras), con disminución moderada en la fluencia verbal y la búsqueda de palabras, principalmente en una conversación automática.

3.7 Leucotomía de las Radiaciones Prelemniscas (Raprl)

En el procedimiento de leucotomía de las Radiaciones Prelemniscas (Raprl), se tienen reportes importantes en el Hospital General de México, puesto que Velasco, et al. (1972 citado en Carrillo, 2007), dirigieron lesiones estereotácticas en esta región que forma parte del subtálamo para tratar el temblor en pacientes con EP. Este procedimiento se encontró de manera incidental, donde se observó que el solo contacto del leucotomo de menos de 2mm de diámetro al tocar esta zona, suprimía el temblor de manera inmediata y permanente. Los beneficios principales radican en la mínima lesión requerida y sin evidencia de daño neurológico. Las indicaciones y contraindicaciones para este procedimiento se presentan en la tabla 13.

Tabla 13

CONDICIONES PARA CANDIDATOS CON EP A PROCEDIMIENTO EN LAS Raprl.

Indicaciones para procedimiento en las Raprl	Contraindicaciones para procedimiento en las Raprl
--	--

Temblor como síntoma principal y rigidez secundaria o una combinación de ambos.	Pacientes con lesión previa en el subtálamo ipsilateral al sitio del temblor.
Pacientes con EP unilateral o bilateral incipiente.	Pacientes con riego quirúrgico ASA por arriba de III.
Respuesta inicial a levodopa y que posteriormente cursen con intolerancia y pérdida de eficacia al tratamiento farmacológico.	Pacientes con grado IV-V de Hoehn y Yahr
Perspectiva de calidad de vida adecuada.	Demencia

Tabla 13. Indicaciones y contraindicaciones para someter a un paciente a Leucotomía de las Raprl (Carrillo, 2007).

Los resultados en el UPDRS postoperatorios de lesiones en las Raprl muestran mejoría, en el puntaje motor pasa de 9 a 0 puntos, en las experiencias de la vida diaria de 17 a 0 puntos, en complicaciones motoras de 5 a 0, la dosis diaria de levodopa disminuyó de 750mg a 0mg, por lo anterior, hay una mejoría del 100% (Velasco, et al., 2018).

El decremento en la conectividad en los tractos frontales muestra correlación con disminución cognitiva de funciones ejecutivas, las conexiones que se tiene conocimiento entre las Raprl y la corteza prefrontal muestran ser favorables para prevenir resultados negativos en este aspecto (Dimberger y Jahanshahi, 2013 citado en García, et al., 2020; García, et al., 2020).

Las investigaciones y prácticas de estos procedimientos se han reportado en una guía de práctica clínica por parte del Consejo de Salubridad General (2010), donde añaden las siguientes evidencias/recomendaciones:

- “La terapia ablativa aún se considera como una alternativa efectiva y puede considerarse en un grupo muy selecto de pacientes.” (Bornstein, 2010 citado en Consejo de Salubridad General, 2010)
- “La palidotomía unilateral puede ser beneficiosa como terapia adjunta. La mejoría en las discinesias varía del 59% a 80%. La palidotomía bilateral rara vez se realiza.” (Horstink, 2006 citado en Consejo de Salubridad General, 2010)
- “La tasa de complicaciones permanentes de la palidotomía unilateral es del 13.8% y la tasa de complicaciones generales es del 30.2%. Las complicaciones incluyen

alteraciones en el habla, cognición y paresias.” (De Bie, 2002 citado en Consejo de Salubridad General, 2010)

- “La cirugía ablativa no se recomienda como primera opción en los pacientes con enfermedad de Parkinson debido a la tasa de complicaciones y reducida mejoría motora y en complicaciones motoras” (Consejo de Salubridad General, 2010).

3.8 Estimulación Cerebral Profunda

Dentro de las técnicas quirúrgicas para tratar la EP avanzada, se cuenta con la estimulación cerebral profunda (ECP), esta técnica consiste en una neuro modulación cerebral, su eficacia se ha visto principalmente en pacientes con tolerancia farmacológica por la evolución de la enfermedad, quienes desarrollan efectos secundarios o con temblor refractario (Fox, et al., 2011; Okun, M., 2011 citado en Marín, et al., 2018).

Esta técnica consiste en la implantación de electrodos en regiones cerebrales específicas, estos electrodos se conectan a un marcapasos subcutáneo implantado en el pecho desde donde se modula eléctricamente los patrones de despolarización, repolarización y potenciales de acción de las neuronas (Hickey y Stacy, M., 2016 citado en Marín, et al., 2018). Los síntomas que se ven mejorados con este procedimiento son la iniciación del movimiento, capacidades verbales, distonía, marcha, estabilidad postural, deglución, temblor y más tiempo sin presencia de discinesias (Kahan, et al., 2014; Kalbe, et al., 2009; Follett, K., et al., 2010; Mure, et. al., 2011; Pandey, S. y Sarma, N., 2015; Deuschl, G., et al., 2006; Weaver, F., et al., 2009 citados en Marín, et al., 2018). Las principales complicaciones postoperatorias, son convulsiones parciales, EVC, trombosis venosa profunda, migración del dispositivo o lesiones causadas por este, aunque se ha visto con poca frecuencia estos efectos adversos (Bannier, S., et al., 2009; Mandat, et al., 2011; Sharma, A., et al., 2012; Umemura, A., et al., 2010; Vergani, et al., 2010; Zibetti, M., et al., 2010 citados en Marín, et al., 2018).

Bronstein, et al., (2011) ha propuesto las siguientes recomendaciones para llevar a cabo la ECP de una manera más efectiva:

- La ECP es mejor diseñada cuando hay un neurocirujano experto en neurocirugía estereotáctica y funcional, trabajando en conjunto con un equipo interprofesional,

incluyendo un neurólogo especialista en trastornos del movimiento, neuropsicólogo, psiquiatra y neurofisiólogo.

- Apoyo en técnicas de imagen para focalizar el punto de estimulación, como imagen por resonancia magnética, tomografía computarizada, ventriculografía o varias combinaciones de estas.
- Alguna medición neurofisiológica para guiar la correcta colocación de los cables.
- Imágenes postoperatorias (resonancia magnética o tomografía computarizada) para evaluar hemorragias y la correcta colocación de los cables.

Los principales puntos para determinar si un paciente es candidato a ECP y tener mayor probabilidad de éxito son, diagnóstico de EP idiopática, ausencia de demencia, respuesta sostenida a levodopa con una mejora del 30% de diferencia entre fase “OFF” a fase “ON”, presencia de síntomas motores no controlables con otros fármacos dopaminérgicos y un aumento en la perspectiva de calidad de vida (Díaz, et. al., 2012 citado en Álvarez, 2020).

Los blancos quirúrgicos son los mismos que en las cirugías ablativas, núcleo subtalámico (NST), globo pálido interno (GPi) y núcleo ventral intermedio del tálamo (VIM) (Fasano, et al., 2012 citado en Álvarez, 2020).

3.9 Estimulación Cerebral Profunda en VIM

En la estimulación en tálamo en la parte motora, las indicaciones no cambian en cuanto al procedimiento ablativo, siendo que el temblor debe ser el síntoma principal ante cualquier otro (Carrillo, 2007). No obstante, en estudios recientes, se ha encontrado que los blancos para la ECP más efectivos son el NST y GPi, por lo anterior el VIM es un blanco menos común y poco usado, se suele utilizar cuando hay pacientes de edad avanzada y con un temblor esencial, mientras que, en pacientes más jóvenes, es recomendable usar NST, puesto que si se estimula el VIM y surgen más síntomas cardinales puede conducir a la aparición de síntomas acinético-rígidos y fluctuaciones motoras (Hilker, et al., 2009). Por otro lado, se ha reportado que usar estimulación unilateral del VIM disminuye el riesgo de tener afectaciones cognitivas, además de poca probabilidad de hemorragia y es un procedimiento fácil (Mitchell y Ostrem, 2020).

3.10 Estimulación Cerebral Profunda en Núcleo Subtalámico

La estimulación del NST implica muchos beneficios para los pacientes, no obstante, de igual manera se debe seleccionar al mejor candidato para potenciar los efectos positivos.

Se ha reportado que tras la estimulación NST se puede reducir el tratamiento farmacológico dopaminérgico, por lo anterior, los pacientes que son la primera opción para este blanco quirúrgico son aquellos con efectos secundarios, como náusea, distonía provocada por levodopa o somnolencia (Odekerken, et al., 2013; Anderson, et al., 2005; Ramirez y Ostrem, 2018 citados en Mitchell y Ostrem, 2020). Hallazgos en la literatura científica indican una reducción de la dosis diaria de levodopa entre 48 y 50% en un tiempo de 1 a 4 años posoperatorios (Rabie, et al., 2016; Rodriguez, M., 2004 citados en Somma, 2021).

En la medición con UPDRS motor evaluado en “OFF” obtuvo mejoras, después de la cirugía tuvieron 68%, 1 año después 60 %, 5 años después 45% y 9 años después 37% (Simonin, et al., 2009; Piboolnurak, et al., 2007 citados en Limousin y Foltynie, 2019).

Otros hallazgos, indican una mejoría en la rigidez y temblor durante los periodos “OFF” y estos se mantienen durante 5 años o más. La bradicinesia y signos axiales se vieron mejorados 1 año después de la intervención y fueron declinando 5 años después (Krack, et al., 2003; Wider, et al., 2008; Gervais, et al., 2009; Kishore, et al., 2010; Li, J. y Li, Y., 2015 citados en Limousin y Foltynie, 2019).

En cuanto a los resultados negativos se han reportado disminución en velocidad de procesamiento visomotora, fluidez verbal y demencia (Follet, et al., 2010; Weaver, et al., 2012; Okun, et al., 2009 citados en Mitchell y Ostrem, 2020).

3.11 Estimulación Cerebral Profunda en Globo Pálido interno

En la estimulación del GPI se ha reportado diversos efectos positivos cuando se selecciona al paciente adecuado, por ejemplo, se ha demostrado que hay una mejoría entre el 11 y 70% en la escala UPDRS durante la estimulación. En cuanto a los síntomas que mejoran de manera sustancial, encontramos temblor contralateral, bradicinesia y rigidez, otros como las dificultades en la marcha e inestabilidad postural no se ven

claramente mejorados. Asimismo, estimular de manera bilateral no altera el lenguaje y la cognición (Carrillo, 2007). Por otro lado, hay hallazgos de mayor efectividad en reducir las discinesias inducidas por levodopa (Munhoz, et al., 2014 citado en Somma, 2021). En los síntomas no motores se ha demostrado tener un punto positivo al no generar afectación en estado de ánimo, cognición y conducta (Mirza, et al., 2017 citado en Somma, 2021).

Por los hallazgos anteriormente abordados, Wong (2020) menciona que es probable que la patogénesis del temblor se encuentre en vías que conectan con el GPi. Por lo tanto, es un blanco quirúrgico propuesto para pacientes con temblor como síntoma cardinal.

En cuanto a los efectos negativos, se encuentra que hay más probabilidad de desarrollar disfagia y afectaciones en la marcha (Skodda, 2012; Buhmann, et al., 2017; Troche, et al., 2013; Troche, et al., 2014 citados en Somma, 2021).

Consecuentemente se ha reportado que estos efectos adversos en este solo se presentan entre 1.4% a 0.5% en pacientes con EP. Estos efectos van desde permanentes a transitorios, dentro de los permanentes se ha reportado, ganancia de pesos, disartria, apraxia en párpado, apatía, disminución cognitiva o demencia, depresión, distonía, hemorragias, manía o hipomanía y suicidios, entre los transitorios hay hallazgos de confusión, infección, manía, apatía, depresión, psicosis y crisis epilépticas (Krack, et al., 2003; Schupbach, et al., 2005; Gervais, et al., 2009; Kishore, et al., 2010; Fasano, et al., 2010 citados en Limousin y Foltynie, 2019).

Por lo reportado anteriormente, sabemos que ambos blancos quirúrgicos, NST y GPi son dos opciones con resultados positivos y con gran impacto para mejorar la calidad de vida de los pacientes (Zahodne, et al., 2009 citado en Somma, 2021).

En la literatura, se ha propuesto que no es posible decir cuál es mejor para tratar a un paciente con EP, ambos tienen efectos similares, la elección se basa en los resultados esperados (Somma, 2021), por este motivo la parte cognitiva y el estado de ánimo juegan un papel importante para decir cuál es la mejor elección (Follet, et al., 2010; Weaver, et al., 2012; Okun, et al., 2009 citados en Mitchell y Ostrem, 2020).

3.12 Estimulación Cerebral Profunda en las Radiaciones Prelemniscas (Raprl)

Las consideraciones y exclusiones para seleccionar un candidato a ECP en las Raprl no cambia con respecto a las de la estimulación (tabla 14).

Los efectos reportados en una investigación llevada a cabo por Carrillo (2007), en el Hospital General de México “Eduardo Liceaga” con pacientes diagnosticados con EP, donde se les realizó una estimulación bilateral en las Raprl, indican una mejoría indiscutible del temblor entre un 85 a 90% en las 4 extremidades y cabeza, la explicación de esta mejoría radica en se ha observado la implicación de vías cerebelosas con el temblor parkinsoniano y esta lesión influye sobre esta vía.

Otro dato relevante es la propuesta de tratar el temblor con lesiones o estimulación en VIM, puesto que las fibras de las vías cerebelosas llegan a tálamo y se abren en “abanico”, no obstante, el mejor sitio para la supresión del temblor es en el reborde talámico-subtalámico, es decir, las Raprl (Tasker, 1967; Nguyen, 1993; Benabid, 1996 citados en Carillo, 2007).

En cuanto a la rigidez, se ha demostrado un efecto de disminución del 93% al 100% (Velasco, 2001; Murata, 2003 citados en Carrillo, 2007), esta disminución podría explicarse en el efecto que la estimulación también ofrece en los ganglios basales. A pesar de que el GPi se ha hecho una de las primeras opciones para tratar a pacientes rígido-acinéticos, las Raprl ha demostrado más eficacia en estos pacientes (Carrillo, 2007).

3.13 Conclusiones para el procedimiento de Estimulación Cerebral Profunda

A modo de conclusión para el procedimiento de ECP, en una guía de práctica clínica por parte del Consejo de Salubridad General (2010), se reportan las siguientes evidencias/recomendaciones:

- En términos general la ECP se recomienda en pacientes sin alteraciones cognitivas o psiquiátricas significativas (Bornstein, 2010 citado en Consejo de Salubridad General, 2010)
- El procedimiento debe llevarse acabo por un neurocirujano con entrenamiento y experiencia en cirugía estereotáxica y debe formar parte de un equipo disciplinario (Bornstein, 2010 citado en Consejo de Salubridad General, 2010)

- La ECP mejora los síntomas que responden a levodopa, en la mayoría de los casos hay un efecto prolongado (Bornstein, 2010 citado en Consejo de Salubridad General, 2010)
- Solo la ECP en NST reduce significativamente el número de medicamentos antiparkinsónicos. (Moro, 2010 citado en Consejo de Salubridad General, 2010)
- Los efectos adversos son más frecuentes en NST que en GPi. A los 24 meses de la cirugía no hay diferencia entre NST y GPi en cuanto efectos adversos (Moro, 2010; Follett, 2010 citados en Consejo de Salubridad General, 2010)
- El estándar de oro para la ECP en EP es la implantación bilateral de electrodos en NST (Consejo de Salubridad General, 2010)
- Las complicaciones más frecuentes en ECP incluyen depresión, apatía, impulsividad, disminución en fluidez verbal y funciones ejecutivas (Bornstein, 2010 citado en Consejo de Salubridad General, 2010)
- El éxito del procedimiento depende de los criterios de operabilidad. Solo el 5 a 10% de los pacientes con EP cumplen con todos los criterios que determinan una buena respuesta a la ECP (Consejo de Salubridad General, 2010)
- Con propósito de hacer buena práctica y cumplir con todos los criterios de inclusión/exclusión se debe hacer una evaluación completa al paciente con un equipo multidisciplinario integrado por neurólogos, psiquiatras, neuropsicólogos y neurocirujanos (Consejo de Salubridad General, 2010).

En un panorama general de la intervención quirúrgica para pacientes con EP en México, conocemos la experiencias del Hospital General de México “Eduardo Liceaga”, donde la unidad de neurocirugía funcional, esterotaxia y radiocirugía tiene grandes cantidades de pacientes, no obstante, a pesar de que reportes en la literatura indican que la ECP en NST es la mejor opción en esta población, lamentablemente no se cuentan con los recursos necesarios para intervenir a todos los pacientes candidatos a este procedimiento. Por otro lado, se ha indicado que el procedimiento más frecuente usado en esta unidad es la palidotomía unilateral (Sandoval, et al., 2010)

3.14 Aspectos Neuropsicológicos y Neuropsiquiátricos en la Estimulación Cerebral Profunda

Un punto relevante dentro de los criterios para seleccionar al mejor candidato a ECP es la parte cognitiva y psiquiátrica, puesto que el paciente no debe tener diagnóstico de demencia ni padecer depresión mayor no controlada o en otros casos, síntomas psiquiátricos no controlados como psicosis, alucinaciones o síntomas relacionados, es por esta razón que se sugiere la evaluación con escalas que midan estado de ánimo y baterías neuropsicológicas (Dillon, et al., 2022)

3.15 Hallazgos Neuropsicológicos en lesión del núcleo subtalámico (NST)

La ECP en NST demuestra ser un método muy seguro en cuanto a buenos pronósticos neuropsicológicos, ya que se produce disminución cognitiva muy leve y aumenta la calidad de vida del paciente (Deuschl, et al., 2006; Kleiner, et al., 2006; Follet, et al., 2010; Smeding, et al., 2011; Weaver, et al., 2012 citados en Álvarez, 2020). La estimulación en NST está asociado con disminución en las funciones ejecutivas, memoria, atención, velocidad psicomotora, fluencia verbal semántica y fonológica (Combs, et al., 2015 citado en Somma, 2021). Por otro lado, Álvarez (2020) en un estudio llevado a cabo con 43 participantes con diagnóstico de EP que se intervinieron de manera bilateral en NST mostró una mejora en el 5% de los participantes y 5% de disminución en tareas que miden fluidez verbal.

Lilleeng, et. al. (2015 citado en Limousin y Foltynie, 2019) en su estudio reporta que en una muestra de 16 pacientes sometidos a ECP de SNT hay presencia de demencia en el 31% de los pacientes después de 6 a 9 años. En otro estudio llevado a cabo por Kim, et al. (2014 citado en Limousin y Foltynie, 2019) se estimó que cada 35.7 pacientes con EP por 1,000 desarrollan demencia después de ECP en SNT. Sin embargo, Álvarez (2020) encuentra que hay una mejora del 7.69% de 43 pacientes en las funciones cognitivas, por lo anterior, concluye un cambio positivo entre la evaluación pre y post quirúrgica.

Por otra parte, Acera, et al. (2017) realizó un estudio longitudinal con 50 pacientes diagnosticados con EP sometidos a ECP del NST, en la evaluación después de 1 año se observó disminución leve en la puntuación global del estado cognitivo, sin embargo, no fue significativa, por otro lado, la principal dificultad radicó en el aprendizaje de nuevas

tareas, fluidez verbal fonémica y semántica, memoria diferida, memoria inmediata y memoria de trabajo. Los autores indican que después de 5 años estos mismos puntajes se reportaron con mayor disminución

3.16 Hallazgos Neuropsicológicos en lesión del Globo Pálido interno (GPi)

En estudio longitudinal en pacientes diagnosticados con EP sometidos a lesión del GPi se obtuvieron los siguientes hallazgos neuropsicológicos, en el dominio atencional se observó un decremento a los 12 meses en atención selectiva, en aspectos mnésicos, no se encontraron diferencias en material audio-verbal y visual a los 12 y 18 meses, no obstante, hubo una mejora en tareas de evocación de información a los 12 meses, en tareas que evaluaron lenguaje y fluidez verbal no se encontraron diferencias a los 12 y 18 meses, en los aspectos motores se identificó una mejora en la ejecución de tareas de secuenciación a los 12 meses, por último, las funciones ejecutivas, principalmente memoria de trabajo y flexibilidad mental se mantienen conservadas después de 12 meses (González, 2016). Asimismo, Combs, et al. (2015 citado en Somma, 2021) reporta que la lesión en GPi solo muestra déficits en fluencia verbal y atención.

En un estudio llevado a cabo por González, et al. (2016) en el Hospital General de México “Eduardo Liceaga”, se evaluó a 20 pacientes diagnosticados con EP que fueron sometidos a palidotomía. Los principales hallazgos que se encontraron en las pruebas neuropsicológicas fueron la disminución en el desempeño en la tarea de cancelación visual que mide atención selectiva, en memoria no se encontraron diferencias significativas en la curva de codificación, pero sí un aumento en la recuperación, en la fluencia verbal, evaluación psicomotora, procesamiento visoespacial y funciones ejecutivas no se reportaron cambios significativos.

3.17 Conclusiones de los resultados Neuropsicológicos con estimulación cerebral profunda (ECP)

En conclusión se han observado diferentes resultados en los estudios, sin embargo, se han reportado más resultados positivos y con mejora en el funcionamiento cognitivo en diferentes dominios, por ejemplo, en un estudio comparativo dirigido por Herrera (2021) donde se realizó una evaluación en pacientes diagnosticados con EP, donde un grupo lo conformó 27 pacientes que fueron sometidos a ECP y otro grupo conformado por 12

pacientes únicamente tratados con terapia farmacológica, se reporta que no hubo disminución y diferencia significativa entre grupos en la fluidez verbal y memoria. En una evaluación posterior, se encontró que los dominios cognitivos de atención, memoria, funcionamiento ejecutivo, habilidades visuoespaciales y visuoperceptivas se mantuvieron estables en paciente que se sometieron a ECP. No hubo desarrollo de DCL o demencia en pacientes del grupo con ECP, por lo que se puede proponer como una intervención segura para la cognición.

3.18 Hallazgos neuropsiquiátricos en intervención con estimulación cerebral profunda ECP

Como se ha mencionado previamente, la elección de pacientes candidatos a cirugía debe tener criterios de inclusión, esto para tener los mejores resultados posibles, actualmente se sabe que los aspectos no motores en la EP juegan un papel decisivo al momento de tomar la decisión para someter a un paciente a cirugía. Diversas investigaciones han encontrado resultados similares en cuanto a la eficacia de blancos quirúrgicos en aspectos motores, por lo anterior, se ha añadido tomar en consideración factores relacionados al estado de ánimo para determinar inclusive el blanco quirúrgico (Mitchell y Ostrem, 2020).

En un estudio llevado a cabo por Dillon, et. al. (2022) con 41 pacientes diagnosticados con EP candidatos a ECP, se encontró en el 65.8% de los pacientes antecedentes de trastornos psiquiátricos previos a la evaluación. En las escalas aplicadas se encontró depresión de grado leve (en la escala de Beck de Depresión y en el cuestionario PHQ9), apatía de grado leve (en la Escala de Apatía), ansiedad de grado leve-moderado (en la escala de Ansiedad de Beck y Escala de Ansiedad Generalizada GAD7), impulsividad grado leve-moderado (en la Escala de Impulsividad de Barret), se aplicó el Inventario Neuropsiquiátrico (NPI) y se encontraron los siguientes síntomas, comportamientos nocturnos, depresión, ansiedad, irritabilidad, labilidad afectiva y alteraciones del apetito

En cuanto a los hallazgos encontrados en la ECP del NST se ha encontrado que los puntajes en depresión mejoran y se mantienen por años (Krack, et al., 2003; Schupbach, et al., 2005; Wider, et al., 2008; Gervais, et al., 2009; Simonin, et al., 2009;

Kishore, et al., 2010; Castrioto, et al., 2010; Zibetti, et al., 2011; Aviles, et al., 2014; Li, J. y Li, Y., 2015; Lezcano, et al., 2016 citados en Limousin y Foltynie, 2019). Por otro lado, la apatía y la fatiga incrementan, siendo que estos puntajes son significativamente más altos en pacientes con EP que no tienen ECP en NST (Kim, et al., 2014; Abber, et al., 2018 citados en Limousin y Foltynie, 2019).

En otro estudio que evaluó a 69 pacientes con EP por 6 años mostró que las conductas hiperdopaminérgicas, como hipomanía, apuestas en juegos de azar y compras compulsivas se redujeron con la ECP en NST (Abber, et al., 2018 citado en Limousin y Foltynie, 2019).

En cuanto a los resultados reportados de intervención en el GPi, se encuentra un estudio longitudinal con pacientes diagnosticados con EP, se identifica una disminución de los síntomas de ansiedad a los 12 meses y síntomas de depresión a los 18 meses en los pacientes (González, 2016)

Asimismo, en un estudio longitudinal en pacientes con EP que se sometieron a ECP se observó que dentro del primer año hubo una mejora del 19.67% en puntajes de sintomatología depresiva (Acera, et al., 2017). Además, en un estudio de seguimiento de 12 meses de pacientes con EP que fueron sometidos al procedimiento de palidotomía, no se reportaron cambios en los inventarios que miden síntomas de ansiedad y depresión (González, et al., 2016)

En conclusión, encontramos que el sitio de intervención quirúrgica resulta relevante para los síntomas neuropsiquiátricos, tales como la depresión, ansiedad y apatía. Se ha encontrado que la depresión tiene una prevalencia del 40% en los pacientes con EP, estos síntomas depresivos usualmente se desencadenan debido a las dificultades motoras, aunado a esto, la ansiedad también suele estar presente de manera frecuente, principalmente se refleja en cuadros de ansiedad generalizada, ataques de pánico y fobia social. La apatía es otro de los síntomas frecuentes, donde puede estar presente en cuadros de depresión, deterioro cognitivo o inclusive independiente a estos factores (Chaudhuri, et al., 2006; Aarsland, et al., 2006; Aarsland, et al., 2012; Cummings, 1992; Caig, y Tolosa, 2009; Bayulkem y López, 2010; Pluck y Brown, 2002 citados en Kulisevsky, et al., 2013).

Capítulo 4

Neuropsicología de la enfermedad de Parkinson

4.1 Principales hallazgos neuropsicológicos en le enfermedad de Parkinson

La neuropsicología clínica es definida como el estudio de las relaciones entre cerebro y conducta, el enfoque moderno, abarca el estudio de problemas clásicos como, la atención, aprendizaje, percepción, cognición, personalidad y psicopatología. Para evaluar estos aspectos se usan técnicas desde pruebas psicométricas hasta estudios de imagen estructural (Hebben y Milberg, 2011).

Con base en lo anterior, podemos definir a la evaluación neuropsicológica como el proceso en el que se emplean procedimientos estandarizados para valorar distintos procesos o dominios de manera sistemática, ordenada, rigurosa, sistematizada y científica (Asociación Americana de Psicología, 1996 citado en Pérez y Ruíz, 2022). Asimismo, también puede ser definida como “la aplicación de principios de evaluación e intervención basados en el estudio científico de la conducta humana a lo largo del periodo de una vida, en la medida en que se relacionan con el funcionamiento normal y anormal del sistema nervioso central” (Hannay, et. al., 1998 citado en Hebben y Milberg, 2011).

Con lo abordado anteriormente, a lo largo de la historia se han propuesto diversas teorías para explicar el funcionamiento del cerebro y por ende, las explicaciones cuando hay afectaciones en la conducta. Principalmente, la teoría de la localización propuesta por Gall en 1835 tuvo un peso importante, ya que se hablaba de órganos separados en el cerebro especializados en funciones específicas, esta teoría fue apoyada fuertemente por el descubrimiento de Broca en el área del lenguaje, focalizando en el hemisferio frontal izquierdo la función del lenguaje. Por lo anterior, una de las perspectivas más usadas en la neuropsicología actual es la descripción y localización de una función en un área cerebral y relacionarla con las afectaciones presentadas (Hebben y Milberg, 2011).

Dentro de las teorías que explican el funcionamiento del cerebro y su relación con la conducta, como se mencionó, la forma más fuerte de esta teoría la introdujo Fodor en 1983 con el concepto de modularidad, es decir, que la idea de localización da como

consecuencia distintos requerimientos en procesos sensoriales y cognitivos, proponiendo módulos que se encargan de dar órdenes a mecanismos neurales y localizados (*ibidem*).

Por otro lado, hay otra conceptualización de la forma en que se organiza el cerebro, teniendo como autores principales a Flourens, Jackson, Goldstein y Luria, la propuesta principal es el reconocer que hay áreas que cambian su flujo sanguíneo o estructura en el cerebro y que dan como resultado un cambio en la conducta, no obstante, se propone que esto no quiere decir que si una zona se observa afectada y hay procesos sensoriales o cognitivos disminuidos se deba atribuir a esta zona. Para este principio, Goldstein introdujo el termino, holismo (*ibidem*).

Con base en lo abordado en los párrafos anteriores, dentro de la literatura científica se han identificado diversos hallazgos neuropsicológicos y perfiles característicos en la EP. Se ha propuesto que los pacientes con EP no sufren un deterioro generalizado en las funciones cognitivas, no obstante, se ha observado que unos procesos se alteran de manera más que significativa que otros. (Cárdenas, 2017).

Por ejemplo dentro del perfil neuropsicológico de los pacientes con EP, se puede dividir principalmente en dos tipos de perfiles, el primero y más característico, se destaca por un compromiso más de tipo subcortical sin disminución mnésica y con alteraciones primarias en funciones ejecutivas, habilidades visuoespaciales, atención, lentificación en velocidad de procesamiento y dificultad en la recuperación de la información, el segundo y menos frecuente, tiene un componente cortical con alteraciones principales en memoria y lenguaje. Además, se ha propuesto una división para los pacientes con déficits cognitivos de acuerdo con su atribución con zonas neuroanatómicas, esta división se basa en perfiles frontales o posteriores, siendo que la disfunción cognitiva en los pacientes posteriores se atribuye más a dificultades en la fluidez verbal semántica y habilidades visuoespaciales, donde se ha señalado que hay un peor pronóstico asociado con el deterioro cognitivo. (Goldman y Litvan, 2011, Bocanegra, et al., 2014, Williams, et al., 2017 citados en Muñoz y Orozco, 2019; Muñoz y Orozco, 2019).

Por otro lado, se ha identificado que, en pacientes diagnosticados con EP sin demencia, muestran un perfil neuropsicológico con disminución en la velocidad de procesamiento de la información, memoria verbal y capacidad viso-perceptual, por lo

anterior, se ha observado que hay más dominios cognitivos afectados y no solo se trata de un perfil puramente disejecutivo (Marañón, et al., 2011). Por lo anterior se ha propuesto tener una evaluación más compleja, de tal manera que se ha encontrado que los principales factores demográficos y clínicos que podrían diferenciar un perfil con una disminución cognitiva global y con afectaciones específicas son, la edad avanzada en el diagnóstico y años de escolaridad, siendo que se ha propuesto que la disminución en el desempeño de las tareas probablemente se deba a una inteligencia premórbida, concluyendo en la sugerencia de una evaluación neuropsicológica en cada paciente con EP para tener más detalles en los perfiles de esta población (Finkel, et. al., 2007 citado en Marañón, et. al., 2011; Marañón, et al., 2011).

Otros datos reportan que el perfil neuropsicológico más frecuente en pacientes con EP, incluyen déficits en orientación espacial, cambio de set mental, memoria, fluidez verbal y dificultades para iniciar una tarea. Algunas dificultades reflejan la disminución en las conexiones con corteza frontal, puesto que la sintomatología de disfunción de la parte frontal se caracteriza por la inhabilidad para ordenar y mantener programas de actividades dirigidas hacia una meta, además de dificultades para mantener y organizar secuencias de acciones (Ostrosky, 2000). Por lo cual es importante contar con una evaluación neuropsicológica completa, con motivo de tener herramientas que nos ayuden a la planificación de la rehabilitación del paciente, además de entender las dificultades del funcionamiento y mejorar la calidad de vida (Rossi, et al., 2021), ya que sabemos que cada paciente tiene características diferenciales en su evolución de la enfermedad.

Se ha señalado que los déficits específicos en las pruebas neuropsicológicas tienen mayor relevancia para observar el deterioro funcional en pacientes con EP. Además, se sugiere una evaluación más detallada, como la propuesta por la MDS, puesto que, cribados como el Mini Mental State Examination (MMSE) no detectan el deterioro cognitivo de manera adecuada (Marañón, et al., 2011). Así como se abordó en el capítulo 2, la MDS ha propuesto evaluar al menos 5 dominios cognitivos diferentes para hacer una evaluación de tipo 2 o profunda, en la tabla 14 se incluyen los dominios sugeridos a evaluar y los test propuestos para usar durante la evaluación.

Tabla 14.**TEST RECOMENDADOS PARA EVALUAR A PACEINTES DIAGNOSTICADOS CON EP**

Atención y memoria de trabajo	-Sucesión de Números y Letras, claves y ordenamiento de Dígitos del WAIS IV -Span de Dígitos Inversos -TrailMaking Test (TMT) -Test de Palabras y Colores Stroop
Funciones ejecutivas	-Wisconsin Card Sorting Test (CST) -Torre de Londres -Pruebas de fluidez verbal fonológica y semántica -Test del Dibujo del Reloj (orden)
Funciones visoespaciales	-Test de Orientación de Líneas de Benton -Test del Reloj (copia) -Hooper Visual Organization Test
Memoria	-Pruebas de aprendizaje de palabras con recuerdo diferido y condición de reconocimiento -Tareas de recuerdo de textos que incluyan recuerdo diferido como la tarea de Memoria Lógica de la Escala de Memoria de Wechsler IV.
Lenguaje	-Semejanzas del WAIS IV -Test de denominación de Boston

Tabla 14. Los 5 dominios propuestos para realizar una evaluación de tipo 2 y las subpruebas recomendadas para evaluarlos (Cerezo, et. al., 2019)

Un punto importante para considerar durante la evaluación y al analizar los resultados es la presencia de la bradifrenia o enlentecimiento del pensamiento, puesto que se encuentra dentro de los síntomas cognitivos frecuentes en la EP (Rodríguez et al., 2010), esto podría verse reflejado en los tiempos de respuesta más largos e incluso tener una afectación en las tareas que requieran resolverse en un tiempo determinado.

Debido a lo expuesto anteriormente en la literatura científica sobre las dificultades cognitivas en EP, se han señalado múltiples características neuropsicológicas en esta población, por lo anterior, se describirán puntualmente las alteraciones encontradas en

cada dominio evaluado en los pacientes con EP, con motivo de crear un perfil neuropsicológico basado en lo reportado por diversos autores.

4.2 Funciones ejecutivas

Las funciones ejecutivas son el proceso cognitivo con mayores reportes de disminución en pacientes con EP. A tal grado que se ha observado una correlación entre la disminución en el desempeño cognitivo global y las dificultades en funciones ejecutivas en pacientes con EP (Creese, et al., 2018; Almeida y Hamdan, 2019). Además, Hurtado, et. al (2018) señalan que el grado de disminución cognitiva es proporcional a la magnitud de los déficits ejecutivos.

Asimismo, se ha identificado que las dificultades en diferentes dominios cognitivos podrían estar relacionados anatómicamente con las dificultades motoras, por ejemplo, se han reportado hallazgos donde pacientes que presentan congelación de la marcha tienen mayores alteraciones en funciones ejecutivas y memoria inmediata, además se observado que fallas mayores en funciones ejecutivas y la atención se asocian significativamente con síntomas motores como bradicinesia y rigidez (Wang et. al., 2017; Cancela et. al., 2018).

Se ha identificado que las principales dificultades en las funciones ejecutivas en pacientes con EP son: razonamiento, flexibilidad cognitiva, velocidad de procesamiento, memoria de trabajo, planificación, fluidez léxica, sensibilidad a la interferencia, control inhibitorio, perseveraciones, generación de estrategias internas y secuenciación de tareas (Rossi et al., 2021; Almeida y Hamdan, 2019; Cammisuli y Crowe, 2018; Muñiz y Fernández, 2007). Estas dificultades se han observado en pruebas específicas, por ejemplo, en un análisis del desempeño de pacientes con EP en la prueba de cartas de WCST-64, los investigadores encontraron una alta incidencia en errores de perseveración y baja incidencia en el nivel de respuestas acertadas en la identificación de categorías (Rossi et al., 2021), en otros análisis en pruebas como Trail Making Test y la prueba Stroop, se identifica fallas en la interferencia y control inhibitorio (Muñiz y Fernández, 2007). No obstante, estas dificultades principales se han encontrado en diferentes tareas y en diferentes situaciones, por lo que se propuesto como las fallas ejecutivas más frecuentes en EP.

Añadiendo a los hallazgos anteriores, se ha encontrado que las funciones ejecutivas son la etiología de fallas en otros dominios cognitivos. Por ejemplo, se ha encontrado que las dificultades con el juicio espacial se deben a una disfunción atencional-ejecutiva (Salazar, et. al., 2019). En otro estudio se ha reportado que los pacientes con EP tienen dificultades en tareas de secuenciación motora, estas dificultades son atribuidas a varios factores; la rigidez tiene un peso importante, no obstante, procesos cognitivos mediados por lóbulos frontales como el cambio de set, la secuenciación y la programación motora también son relevantes para llevar a cabo esta tarea, inclusive se ha planteado que la parte cognitiva tiene mayor peso en la secuenciación motora, puesto que cuando el tratamiento farmacológico disminuye la rigidez debe mejorar el desempeño, sin embargo, esto no sucede así (Fama y Sullivan, 2002).

En otro estudio, Altgassen et al. (2007), señalan que los pacientes con EP tuvieron dificultades para resolver la tarea de Torre de Londres (TOL). La planificación es el principal proceso alterado que dificultó una resolución efectiva, no obstante, estas dificultades en este proceso se explican por la falla en memoria de trabajo, donde hay una reducción en la eficiencia del ejecutivo central el cual se encarga de monitorear las metas y alternar la atención entre el problema actual y las imágenes mentales y el buffer episódico, encargado de integrar la información de diferentes modalidades y proveer una interface entre estos subsistemas y la memoria a largo plazo, de acuerdo con el modelo de Baddeley. El pobre desempeño en esta tarea se ve reflejado al usar una mayor cantidad de movimientos y uso de un mayor tiempo para la resolución.

Añadiendo a lo que se ha abordado por diversos autores, sabemos que pacientes con EP cursan con alteraciones del estado de ánimo, estas alteraciones se han visto asociadas con el desempeño ejecutivo, puesto que Petkus e. al. (2020), reporta que síntomas psiquiátricos como ansiedad, depresión y apatía tiene una asociación con un peor funcionamiento ejecutivo en esta población.

4.3 Atención

La atención juega un rol importante en el desempeño cognitivo, en pacientes con EP es necesario saber hasta qué grado la alteración en ganglios basales está afectando procesos atencionales, ya que sabemos que estas estructuras subcorticales ayudan en

los procesos de automatización de nuevas conductas. Pillon et al. (2003) reporta que en pacientes con EP la atención voluntaria se encuentra afectada y repercute en la dificultad para aprender y automatizar nuevos comportamientos debido a una falla en la selectividad de estímulos relevantes y focalización de la atención.

Añadiendo a lo anterior, se encontró en un estudio llevado a cabo por Alonso et al. (2014) que los pacientes con EP tienen disminución de manera global en las habilidades de atención selectiva, esta investigación analizó la inhibición y las habilidades de búsqueda visual de expresiones faciales y objetos sin carga emocional, en el cual, se obtuvieron omisiones en la búsqueda visual y un mejor desempeño en localizar estímulos sin carga emocional, siendo que estos resultados no se atribuyeron a la lentificación de la EP ni a la complejidad de la tarea. De tal manera que vemos una afectación directa en todas las tareas que se ejecutan, pues el atender a estímulos y discriminar aspectos relevantes es importante al momento de la efectividad en la ejecución.

Por otro lado, se ha observado que pacientes con EP no presentan alteración en la atención sostenida simple, no obstante, cuando se requiere resolver una tarea con mayor cantidad de estímulos, la atención sostenida tiende a disminuir su eficacia, donde los ganglios de la base tienen un papel importante al momento de seleccionar los programas conductuales correctos que garantizan un funcionamiento de la atención anterior, situada en la corteza prefrontal ventromedial, por lo anterior, se concluye que los pacientes no muestran dificultades para detectar el estímulo en el campo visual, sin embargo, la dificultad radica en la evaluación del estímulo y seleccionar la respuesta correcta (Alonso et al., 2003).

Un proceso atencional más complejo es la capacidad de alternar de un estímulo a otro, se ha visto que los pacientes con EP a menudo cometen errores de omisión en tareas que evalúan la alternancia atencional, se ha propuesto que es debido a una falla en la capacidad para cambiar de manera flexible el set mental, además, la disfunción de los ganglios de la base afecta directamente a que los pacientes no puedan dirigir su atención a distintos aspectos relevantes en el medio para responder tareas que así lo exijan (*ibidem*).

4.4 Aprendizaje y memoria

Se ha encontrado que los pacientes con EP que presentan un cuadro de DCL de tipo mnésico, puede ser un pronóstico de evolución a cuadros de demencia, además, se ha visto que hay un declive significativo especialmente en memoria episódica e inmediata. Estas afectaciones en el dominio mnésico suelen presentarse desde etapas tempranas, por lo que es recomendable hacer una evaluación neuropsicológica que incluya tareas que evalúen la memoria para evitar una evolución rápida a un cuadro de demencia (Muñoz, B. y Orozco, J., 2019).

En cuanto a la codificación, almacenamiento y recuperación de la información en pacientes con EP, los autores Muñoz y Fernández (2007), observaron que el recuerdo inmediato se encuentra conservado y pueden consolidar la información y mantenerla, lo que indica que son capaces de aprender información nueva, no obstante, este aprendizaje se consolida más lentamente y tienen un peor desempeño en la recuperación con y sin claves y por reconocimiento.

De manera más puntual, se ha identificado que los pacientes con EP presentan dificultades en el aprendizaje de palabras de forma verbal, en la codificación, recuerdo inmediato y diferido en el aprendizaje de un texto y en tareas de memoria visual hay dificultades en la recuperación de la Figura Compleja de Rey. Por lo anterior, se concluye una deficiencia en memoria visual y verbal, alterando la capacidad de aprendizaje de información novedosa (Sánchez, 2002).

Como se mencionó en el párrafo anterior, los pacientes con EP presentan dificultades en memoria visual y verbal, estas fallas se han atribuido a una falla primaria en funciones ejecutivas, por ejemplo, Cárdenas et al. (2011), mencionan que, al evaluar a los pacientes, observan una disminución en el proceso mnésico secundario a fallas en la memoria de trabajo, ya que los pacientes no cuentan con estrategias de organización de la información y se dificulta el almacenamiento y recuperación de la misma, en otro caso, se han encontrado fallas en la prueba Figura Compleja de Rey, esencialmente en el recuerdo a corto y a largo plazo, se ha identificado de igual manera que estas dificultades se producen de una falta de estrategias para la codificación, es decir, una mala organización y planificación de la información (Muñoz y Fernández, 2007).

Con base en su disfunción neurobiológica y las estructuras que se encuentran afectadas por la naturaleza de la enfermedad, se ha relacionado fallas cognitivas a estas zonas. Dificultades específicamente en tareas que evalúan memoria verbal, denotan dificultades para crear aprendizajes nuevos y hay disminución para el recuerdo espontáneo, con ayuda de claves y a largo plazo. Se ha propuesto que la depleción dopaminérgica del núcleo caudado afecta a la corteza prefrontal y al hipocampo, dando como resultado estas dificultades en tareas de memoria visual y verbal (Jokinen et al., 2009 citado en Marañón, et. al., 2011; Marañón, et. al., 2011). Además, en estudios tempranos con pacientes con EP se ha identificado disminución en la memoria semántica y episódica con sensibilidad a la interferencia pro-activa y se observaron afectaciones en el procesamiento de la memoria a corto plazo, posiblemente relacionada con la afectación subcortical secundaria a una patología de tipo nigroestriatal (Sagar et al., 1988; Helkala et al., 1989 citados en Panegyres, 2004).

Estas dificultades en el dominio mnésico tienen repercusiones de manera directa en la calidad de vida en los pacientes. Principalmente, se reportaron problemas en la interacción social, tales como olvidar el nombre de las personas con las que conviven y no recuerdan lo que se les dijo momentos antes, además, señalan distracciones en las conversaciones y se olvidan en donde dejaron las cosas muy frecuentemente (Poliakoff y Spark, 2008).

4.5 Lenguaje oral y escrito

La capacidad de producir un discurso es una tarea compleja, donde se produce una integración entre el sistema motor y un procesamiento cognitivo, siendo que el aparato vocal está dirigido por el control motor y debido a que también hay una participación de los ganglios de la base, este sistema se ve afectado en pacientes con EP, por lo tanto, síntomas como bradicinesia y rigidez se van a ver reflejados en las habilidades de comunicación y como resultados vamos a observar un volumen bajo de la voz, pocas variaciones en la entonación durante el discurso y disminución en articulación de las palabras de manera adecuada (Duffy, 2012 citado en Smith y Caplan, 2018).

Se debe considerar que la evaluación del lenguaje es de vital importancia para predecir el desarrollo de un cuadro de demencia, ya que estas dificultades pueden verse

expresadas en etapas previas, como DCL (Montemurro, et al., 2019). Añadiendo que la comunicación es un factor importante en la calidad de vida del paciente y si estas dificultades evolucionan, pueden afectar en más dominios funcionales.

Los pacientes con EP se caracterizan por presentar trastorno del lenguaje pragmático, principalmente caracterizado por dificultades en la producción e inferencia del discurso en historias narrativas y con carga humorística. En cuanto al lenguaje expresivo, se ha atribuido su disminución a los problemas motores y en cuanto al lenguaje impresivo, se ha dado parte a la disminución global de la cognición (Montemurro, et al., 2019)

Otra de las principales dificultades en el lenguaje en paciente con EP es el acceso al léxico, se ha señalado que estas dificultades inciden directamente en el procesamiento de información semántica y fonológica durante el procesamiento de información oral y escrita, resultados en investigación con tareas bajo el paradigma de priming han constatado una disminución en la velocidad de toma de decisión y dificultades para discriminar estímulos, por lo anterior, se ha señalado que el avance de la enfermedad y su afectación en los ganglios de la base y cuerpo estriado son el factor determinante para estas dificultades (Novoa et al., 2023).

De manera complementaria a lo anterior, se ha observado que los pacientes con EP tienen dificultades en la comprensión de oraciones, principalmente cuando se trata de oraciones estructuradas de manera compleja, varios estudios han señalado que hay una fuerte correlación entre estas dificultades en el procesamiento del lenguaje y disminución en otros dominios cognitivos, por ejemplo dificultades en el cambio de set, atención y funciones ejecutivas, por lo anterior, se ha propuesto que estas dificultades en la gramática y sintaxis tiene relación con la disfunción del loop frontoestriatal y entrada de información de los ganglios de la base (Simard et al., 2011; Simard et al., 2013; Grossman et al., 1993; Grossman et al., 1992; Grossman et al., 2002; Hochstadt, 2009; Lee et al., 2003; Grossman et al., 2003 citados en Smith y Caplan, 2018).

Como en los otros dominios cognitivos afectados, se ha encontrado una relación entre las disminuciones en funciones ejecutivas y lenguaje, por ejemplo, pacientes con un perfil rígido-acinético y con el efecto de “la palabra en la punta de la lengua” tiene un peor desempeño en funciones ejecutivas, estas dificultades se han asociado a una etiología

frontoestriatal de manera preliminar, no obstante, se sugiere incluir una evaluación que refleje la comunicación funcional en tareas de fluidez verbal, función ejecutivas y búsqueda de palabras (Smith y Caplan, 2018).

Siendo la fluencia verbal una de las tareas más utilizadas para evaluar el área del lenguaje, donde se solicita al paciente que mencione una lista de palabras, ya sea que tengan un campo semántico, de manera fonológica o alternada. Algunos estudios en pacientes con EP se han encontrado hallazgos distintos, algunos muestran disminución en la fluencia verbal fonológica, otros en el campo semántico, también se han encontrado afectaciones en ambos e inclusive hay estudios que no reportan dificultades, sin embargo, se ha concluido que las dificultades en fluencia verbal en pacientes con EP aparecen cuando la tarea requiere hacer un cambio de set y decir palabras alternadas, es decir, nombrar palabras de un campo semántico (p.e. animales) y que comiencen por una letra en específico (p.e. letra "F"), estas dificultades apoyan la hipótesis sobre la relación entre disminución en funciones ejecutivas y lenguaje (Henry y Crawford, 2004 citado en Smith y Caplan, 2018).

4.6 Habilidades visuoespaciales y visuoconstructivas

La literatura científica reporta diversas alteraciones en habilidades visuoespaciales y visuoconstructivas en la EP, frecuentemente se ha observado que tienden a confundir más el lado derecho con el izquierdo (Poliakoff y Spark, 2008).

Conjuntamente en varios estudios donde se evalúan pacientes con EP con diferentes baterías neuropsicológicas y tareas para identificar alteraciones en habilidades visuoespaciales y visuoconstructivas se han reportado fallas en estos procesos. Por ejemplo, en una investigación llevada a cabo por Vera et al. (2006) con 111 pacientes diagnosticados con EP, se les aplicó el test de Figura Compleja de Rey-Osterrieth, donde el 63% de la muestra puntuó menos o igual a 30 puntos, concluyendo que más del 50% de los pacientes tienen dificultades visuoespaciales. De igual manera, pacientes con EP evaluados con tareas del WAIS, muestran un desempeño bajo en tareas que requieren manipulación, lo cual indica un déficit en habilidades visuoespaciales de coordinación, velocidad motora, capacidades perceptivas y constructivas (Sánchez, 2002). Coincidiendo con estos hallazgos, en la evaluación con el Test Barcelona en pacientes con EP se

observan dificultades en la tarea de gestos simbólicos, principalmente se observa que los pacientes hacen gestos en espejo o reversión espacial, por lo anterior, se ha señalado disminución en habilidades visuoespaciales y visoconstructivas por dificultades en perspectiva y lentificación (Cárdenas et al., 2011).

Siguiendo la línea de investigación con pacientes con EP donde se evaluaron las capacidades de percepción visual, funciones sensoriales básicas y cognición visual, se han atribuido fallas en funciones ejecutivas, atencionales y mnésicas, principalmente disminución en memoria visual, atención dividida, selectiva y visual alternante, planificación compleja, secuenciación de acciones y memoria de trabajo visual, no obstante, hay fallas que no se atribuyen primariamente a estas dificultades, como lo son: alteraciones posturales, equilibrio, ajuste a la sensibilidad al contraste, cancelación visual, orientación y reconocimiento de caras, patrones visuales, dibujos o escenas temáticas. Estos hallazgos se observan en la vida diaria en dificultades para apreciar la posición relativa de los objetos en el espacio e integrarlos de forma coherente y en la ejecución de operaciones mentales que implican conceptos espaciales (Uc et al., 2005; Bentin et al., 1986; Harris et al., 1992; Villardita et al., 1983; Postle et al., 1997; Cooper et al., 1991; Sharpe, 1990; Raskin et al., 1992; Postle et al., 1997 citados en Ruíz y Fernández, 2005).

Continuando con investigaciones que apoyan dificultades visuoespaciales y visoconstructivas secundarias otros dominios cognitivos, Kemps et al., (2005), indica que pacientes con EP evaluados con la tarea de cubos de Corsi, tienen un pobre desempeño, donde la memoria de trabajo juega un papel importante, ya que se exige un recuerdo de los elementos tocados espacialmente de manera simultánea y con acomodos espaciales aleatorios, se concluye que el déficit en esta tarea se debe al deterioro en procesamiento visuoespacial y al ejecutivo central en memoria de trabajo.

Añadiendo a lo anterior, en pacientes con EP también se han descrito dificultades para el reconocimiento de expresiones faciales y contenido afectivo, estos procesos ponen en marcha procesos perceptivos, ejecutivos y mnésicos, los cuales sabemos que se encuentran con alteraciones en estos pacientes, es de relevancia saber que tienen este tipo de dificultades, ya que por lo general merman la interacción social, disminuyendo la efectividad para la comunicación con las otras personas, contribuyendo a orillar a los

pacientes a un aislamiento social y por ende, disminuir su calidad de vida, por lo anterior, se sugiere evaluar este aspecto y conocer el grado de afectación, con motivo de poder plantear alternativas para un mejor desempeño en aspectos sociales (Alonso et al., 2012).

Capítulo 5.

Método

5.1 Planteamiento del problema

Dentro de los perfiles de pacientes con EP se ha propuesto dos divisiones más allá del cuadro disejecutivo: uno de características más subcorticales donde las principales alteraciones se dan en funciones ejecutivas, habilidades visoespaciales, atención, velocidad de procesamiento y recuperación de la información y sin una carga mnésica y el otro, con características más corticales con componentes mnésicos y de lenguaje (Goldman y Litvan, 2011, Bocanegra, et al., 2014, Williams, et al., 2017 citados en Muñoz y Orozco, 2019; Muñoz y Orozco, 2019).

Asimismo, se ha propuesto que los pacientes no solo tienen afectaciones ejecutivas, sino, más dominios cognitivos afectados. Por lo tanto, se propone evaluar a diferentes poblaciones con factores demográficos y manifestación clínicas, con motivo de tener más información sobre el curso de la EP. (Finkel, et. al., 2007 citado en Maraño, et. al., 2011; Maraño, et al., 2011). Por lo anterior, el propósito del presente trabajo es aportar más datos a la literatura científica sobre el perfil neuropsicológico de pacientes con EP candidatos a intervención quirúrgica.

Principalmente, este tipo de pacientes tienen con frecuencia un tratamiento dopaminérgico de dosis altas. Se han reportados distintos datos sobre el desempeño cognitivo y dosis de tratamiento dopaminérgico, donde se indica que este no ejerce ningún efecto (Taylor, 1987), otros donde se reporta un mejor desempeño cognitivo (Prieto, et al., 2004) incluyendo un efecto de “U” invertida (Kulisevsky, et al., 2020) y otros donde indican que entre más dosis menor desempeño (Ikeda, et al., 2017).

Además, es importante conocer el estado neuropsiquiátrico o del estado de ánimo, puesto que se ha reportado que el 40% de los pacientes con EP presentan síntomas de ansiedad, depresión y apatía, de tal manera que es relevante conocer estos datos para la selección del sitio de intervención quirúrgica.

Asimismo, se ha encontrado que los pacientes con EP no muestran un perfil característico de demencia inicial, sin embargo, la MDS ha reportado que pueden clasificarse como DCL. Es de relevancia conocer el porcentaje de pacientes con demencia puesto que, es una de las principales contraindicaciones para que sean candidatos a intervención quirúrgica. González, et al. (2018) en una investigación llevada a cabo en el Hospital General de México “Eduardo Liceaga” reportan que en una muestra de 43 pacientes prequirúrgicos el 88% tiene un cuadro de DCL. Es importante para el equipo multidisciplinario saber si pacientes con la clasificación de DCL tienen un buen pronóstico postquirúrgico según los datos reportados en la literatura.

5.2 Objetivo general

Realizar una evaluación neuropsicológica a pacientes diagnosticados con EP candidatos a intervención quirúrgica y describir el desempeño cognitivo de la muestra.

5.3 Objetivos específicos

- 1- Describir el perfil neuropsicológico de pacientes con EP candidatos a intervención quirúrgica.
- 2- Describir el desempeño cognitivo de los pacientes con EP en relación con la ingesta de dosis alta de dopamina.
- 3- Describir las características neuropsiquiátricas de la muestra.
- 4- Identificar el porcentaje de pacientes dentro de la muestra que presentan un cuadro de DCL y describir el tipo de deterioro presentado.

5.4 Preguntas de investigación

¿Los pacientes diagnosticados con EP candidatos a intervención quirúrgica tendrán un pobre desempeño cognitivo?

H1: Si habrá un pobre desempeño cognitivo en la mayoría de la muestra de pacientes diagnosticados con EP candidatos a intervención quirúrgica. Esto debido a la evolución de la enfermedad y las estructuras cerebrales afectadas

¿Los pacientes diagnosticados con EP candidatos a intervención quirúrgica presentan síntomas neuropsiquiátricos elevados?

H2: Los pacientes con EP candidatos a intervención quirúrgica presentan síntomas de leves a moderados en ansiedad y depresión.

¿Hay presencia de DCL en pacientes diagnosticados con EP candidatos a intervención quirúrgica?

H3: Si hay presencia de DCL en pacientes diagnosticados con EP candidatos a intervención quirúrgica y hay presencia de todos los tipos de DCL.

5.5 Diseño de estudio.

Descriptivo. Retrospectivo simple. Transversal

5.6 Muestra

Se seleccionó a 20 pacientes (13 hombres y 7 mujeres) por conveniencia, diagnosticados con EP candidatos a intervención quirúrgica, con rango escolar entre 5 a 9 años y con ingesta de dosis altas de dopamina.

5.7 Criterios de inclusión

Pacientes que fueron diagnosticados con EP candidatos a intervención quirúrgica, evaluados neuropsicológicamente con la batería NEUROPSI breve.

Tener un tratamiento farmacológico con ingesta de dosis altas de levodopa (>600 mg por día).

Tener una evaluación del estado de ánimo (ansiedad y depresión) con IDB, IAB y GDS.

Tener entre 5 a 9 años de escolaridad.

5.8 Criterios de exclusión

Pacientes tratados quirúrgicamente previo a la evaluación neuropsicológica.

Síntomas de ansiedad y/o depresión severa.

5.9 Variables

Tabla 15

TIPOS DE VARIABLES A CONSIDERAR

Variables	
-----------	--

Organísmica	Enfermedad de Parkinson
Independientes atributivas	Pacientes candidatos a intervención quirúrgica
Independientes atributivas discretas	-Edad y escolaridad -Síntomas de ansiedad y depresión
Independientes atributivas continuas	Dosis diaria de dopamina
Dependientes	Desempeño cognitivo

Tabla 15. Se muestran las variables a considerar para el análisis de los datos y responder la pregunta de investigación.

5.10 Procedimiento

Los pacientes se diagnosticaron con EP por neurocirujanos expertos en trastornos del movimiento en la Unidad de Neurocirugía Funcional, Estereotaxia y Radiocirugía del Hospital General de México “Eduardo Liceaga”. Posteriormente se inició el protocolo para candidatos de intervención quirúrgica por medio de un grupo multidisciplinario conformado por neuropsicólogos y médicos psiquiatras expertos en trastornos del movimiento.

Como parte del protocolo, se evaluó a los pacientes en la clínica de Neuropsicología que forma parte de la misma unidad. Los pacientes fueron evaluados por estudiantes a cargo del Psicobiol. David Trejo Martínez, mismo que proporcionó los datos de los expedientes para la realización de los análisis estadísticos por parte de quien suscribe esta tesis. Esta evaluación se dividió en 3 etapas, en la primera etapa se le aplica una entrevista neuropsicológica al paciente y familiares, con motivo de conocer su historia de vida, antecedentes patológicos, heredofamiliares, neuropsiquiátricos y cognitivos. En la segunda etapa se les aplicó la batería neuropsicológica NEUROPSI breve e inventarios de estado de ánimo (GDS, IDB y IAB, según su rango de edad). Y por último se les entregó resultados neuropsicológicos y los cuales fueron analizados por el equipo multidisciplinario para proceder con la intervención quirúrgica de manera más precisa.

5.11 Instrumentos

- NEUROPSI breve (Ostrosky, Ardilla y Rosselli, 2000). Esta batería consiste en una serie de pruebas donde se evalúa el desempeño cognitivo global, incluyendo los dominios de orientación, atención, memoria, lenguaje, visuoespacialidad, visuopercepción y funciones ejecutivas. Permite la evaluación en un rango de edad entre 16 a 85 años y con 0 a 24 años de escolaridad. Se ha reportado una sensibilidad del 91.5% para identificar cuadros de demencia leve y moderada.
- Inventario de Ansiedad y Depresión de Beck (IDB; Beck, et al., 1987; IAB; Beck, et al., 1985). Estos instrumentos nos permiten evaluar la presencia y gravedad de la sintomatología ansiosa y depresiva, respectivamente, de manera auto informada a través de 21 ítems en un rango de edad de 16 a 65 años. Ambos inventarios han sido validados para población mexicana (BDI; Jurado, et al., 1998; BDA; Blázquez, et al., 2020).
- Escala de depresión geriátrica (GDS; Brink, Yesavage, Lum, Heersema, Adey y Rose, 1982). Esta escala se ha diseñado especialmente para evaluar síntomas de depresión para adultos mayores, agrupando los síntomas en 3 grandes dominios; afectivos (llanto, tristeza y apatía), cognitivos (pensamientos de desesperanza, suicidio, inutilidad y culpa) y somáticos (alteración del nivel de energía, apetito, sueño y libido). Se ha recomendado usar este inventario en su modalidad de 30 ítems, ya que es un tamizaje rápido y cuenta con una sensibilidad del 90% y una especificidad del 80%.

5.12 Análisis de datos

Se analizaron las características de toda la población a través de estadística descriptiva, incluyendo las variables demográficas (edad y escolaridad), equivalencia de ingesta diaria de levodopa (Cervantes, et al., 2009), síntoma de inicio de la EP (Bradicinesia, rigidez, temblor y marcha), inventarios de estado de ánimo (BDI, BDA y GDS) y cognitivas (NEUROPSI breve).

Se evaluó el desempeño cognitivo general conforme su rango de edad y escolaridad en la batería NEUROPSI breve.

Capítulo 6

Resultados

6.1 Características demográficas

Tabla 16.

DATOS DESCRIPTIVOS DE LA MUESTRA

Muestra	Sexo (H/M)	Síntoma de inicio	Escolaridad X (DE)	Edad X (DE)	Equivalencia dopamina mg/día X (DE)
n=20	H: 13 M: 7	B: 0 T: 12 R: 7 M: 1	7 (1.4)	65 (12.3)	879.4 (293.2)

Tabla 16. Se muestran las características demográficas de la muestra, sexo, edad y escolaridad, así como la equivalencia de dosis por día de dopamina y síntoma de inicio de la EP (B; bradicinesia, T; temblor, R; rigidez y M; marcha).

6.2 Características neuropsicológicas

Para obtener un rango de desempeño global de cada paciente en la batería NEUROPSI breve, se obtiene un puntaje total obtenido y se asigna una impresión diagnóstica de acuerdo con el rango de edad y escolaridad. Según las puntuaciones totales de la batería NEUROPSI breve, se reporta 1 paciente con alteraciones severas, 3 con alteraciones moderadas, 7 con alteraciones leves y 9 con desempeño normal.

Se analizó el desempeño de cada subtest que conforma la batería NEUROPSI breve, de acuerdo con el rango de edad y escolaridad. Se encontraron alteraciones moderadas en la codificación de la figura semicompleja (habilidades visuoespaciales), recuperación de palabras por reconocimiento, evocación de la figura semicompleja y en la comprensión de un texto, además de alteración severa en la prueba de identificar una secuencia de figuras (Tabla 17 y figura 4).

Tabla 17**PUNTUACIONES DE CADA SUBTEST DEL NEUROPSI BREVE DE ACUERDO CON EL RANGO DE EDAD Y ESCOLARIDAD**

Variable	Media (DE)	Rango
NEUROPSI. Orientación tiempo	2.7 (0.57)	Normal
NEUROPSI. Orientación lugar	2 (0)	Normal
NEUROPSI. Orientación persona	1 (0)	Normal
NEUROPSI. Dígitos	3.2 (0.69)	Normal
NEUROPSI. Detección visual	8.95 (3.25)	Normal
NEUROPSI. 20-3	4.35 (0.98)	Normal
NEUROPSI. Codificación de palabras	4.55 (1.14)	Normal
NEUROPSI. Codificación figura semicompleja	8.35 (1.52)	Alteración moderada
NEUROPSI. Recuperación espontánea	2.05 (1.60)	Normal
NEUROPSI. Recuperación por categorías	3 (1.5)	Normal
NEUROPSI. Recuperación por reconocimiento	5.25 (1.48)	Alteración moderada
NEUROPSI. Evocación figura semicompleja	5.67 (2.21)	Alteración moderada
NEUROPSI. Denominación	7.95 (0.22)	Normal
NEUROPSI. Repetición	4 (0)	Normal
NEUROPSI. Comprensión	4.3 (1.38)	Alteración moderada
NEUROPSI. Fluidez verbal semántica	15.65 (4.30)	Normal
NEUROPSI. Fluidez verbal fonológica	7.75 (4.49)	Normal
NEUROPSI. Lectura	1.9 (1.16)	Normal
NEUROPSI. Dictado	0.9 (0.30)	Normal
NEUROPSI. Copia	0.9 (0.30)	Normal
NEUROPSI. Semejanzas	4 (1.33)	Normal
NEUROPSI. Cálculo	2.1 (0.96)	Normal
NEUROPSI. Secuenciación	0.45 (0.51)	Alteración severa
NEUROPSI. Movimientos motores. Mano derecha	1.05 (0.88)	Normal
NEUROPSI. Movimientos motores. Mano izquierda	1.1 (0.71)	Normal
NEUROPSI. Movimientos motores. Alternos	1.15 (0.67)	Normal
NEUROPSI. Movimientos motores. Reacciones opuestas	1.35 (0.58)	Normal

Tabla 17. Se representa la media de las puntuaciones del desempeño en cada subtest de la batería NEUROPSI breve. Se resalta en rojo el desempeño por debajo del promedio (-2 y -3 DE).

Figura 4.

PERFIL GRÁFICADO DE LA MUESTRA EN LA BATERÍA NEUROPSI BREVE

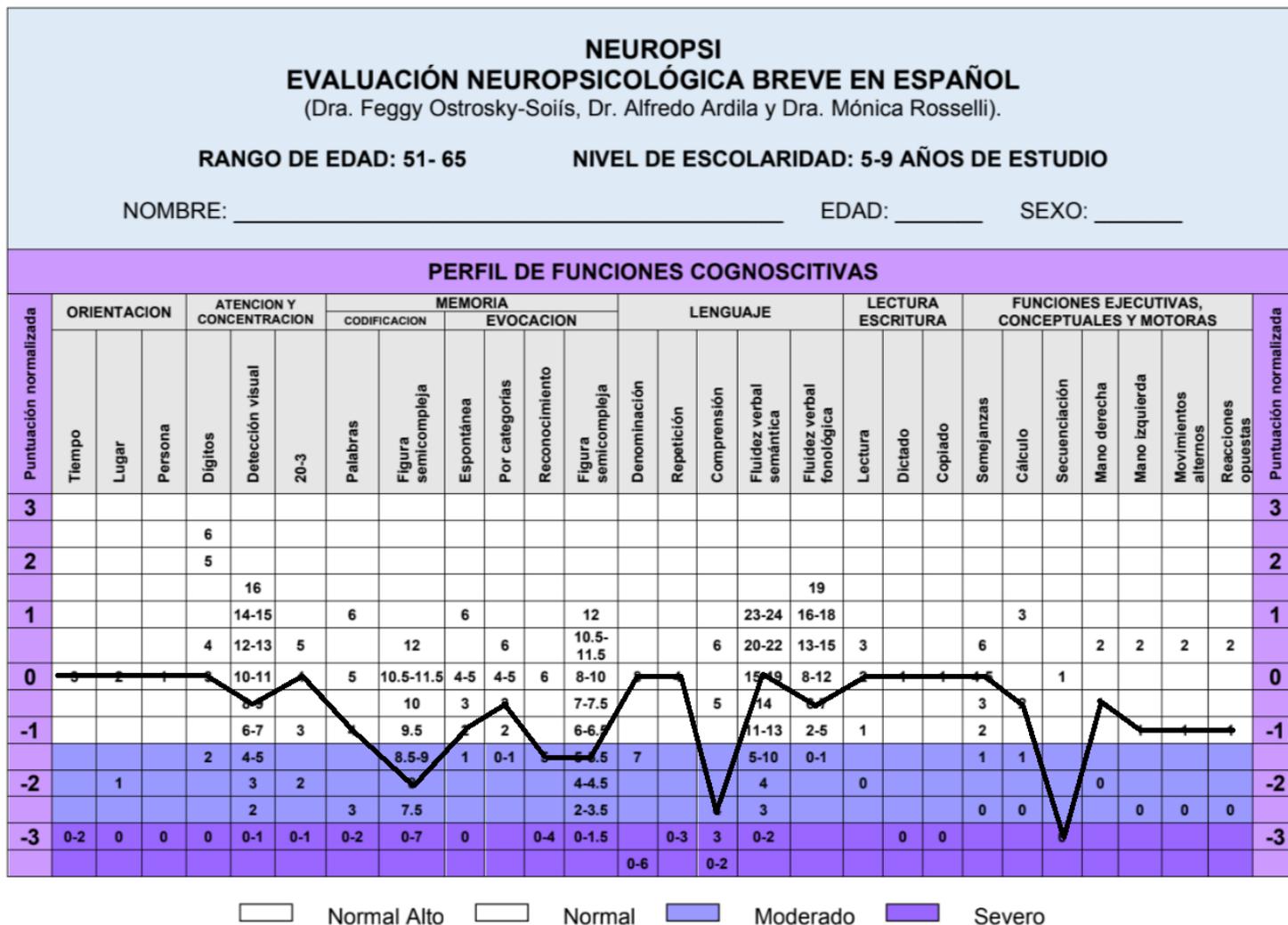


Figura 4. Se gráfica con la línea color negro el perfil de la muestra en la batería NEUROPSI breve de acuerdo con su rango de edad y escolaridad con puntajes normalizados expresados en puntajes Z. Normal alto +1.5 a 3 DE, normal -1 a +1 DE, alteraciones de leves a moderadas -1.5 a -2 DE y alteraciones severas < -3 DE.

Se analizó el perfil de cada paciente para determinar la presencia de deterioro cognitivo leve (DCL) y en que subtipo se podrían clasificar. Para clasificar a los pacientes se tomó en cuenta los criterios de la MDS, donde se considera que hay presencia de DCL cuando hay un desempeño en -2 DE por debajo del promedio en 3 pruebas neuropsicológicas que evalúen un mismo o diferente dominio cognitivo, además de detectar si hay disminución en el dominio mnésico y si hay afectación en 3 o más dominios cognitivos diferentes. Se encontró que 90% de la muestra presenta un cuadro de DCL, donde 50% presenta DCL

no amnésico dominio múltiple, 40% DCL amnésico dominio múltiple y el 10% sin presencia de DCL (figura 5).

Figura 5.

PORCETAJE DE DCL EN LA MUESTRA

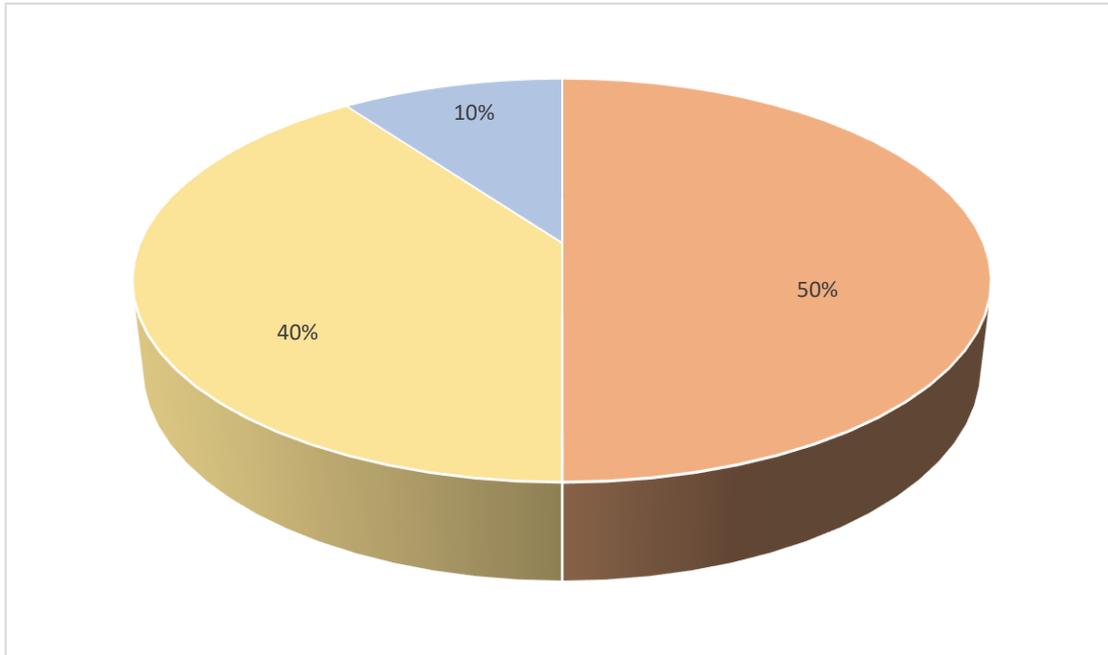


Figura 5. Se reconoció que el 90% de la muestra presenta un cuadro de DCL. Donde el 50% presenta DCL no amnésico dominio múltiple (color naranja), 40% DCL amnésico dominio múltiple (color amarillo) y el 10% sin presencia de DCL (color azul).

De manera más detallada y para conocer si hubo una frecuencia más alta en alguna prueba donde el desempeño se encontraba por debajo del promedio (-2 y -3 DE) en cada subtest del NEUROPSI breve, lo cual se reporta en la figura 6. En general se observa que las fallas más frecuentemente observadas fueron, en codificación de la figura semicompleja (60%), comprensión (50%), secuenciación (50%), movimientos motores reacciones opuestas (50%), evocación de figura semicompleja (40%). Mientras que las menos observadas fueron, evocación espontanea (35%), movimientos motores mano derecha (35%), serie 20-3 (30%), fluidez fonológica (25%), movimientos motores mano izquierda (25%), evocación por categorías (25%), detección visual (20%), evocación por reconocimiento (20%), lectura (20%), movimientos motores alternos (20%), dígitos (15%), codificación de una lista de palabras (15%), fluidez verbal semántica (15%), semejanzas

(15%), cálculo (15%), dictado (10%), orientación en tiempo (5%) y copia de una frase (5%) (Figura 6).

Figura 6

GRÁFICA DE PORCENTAJE DE LA MUESTRA DONDE SE PRESESENTA MAYOR FRECUENCIA DEL DESEMPEÑO EN AL MENOS -2 DE

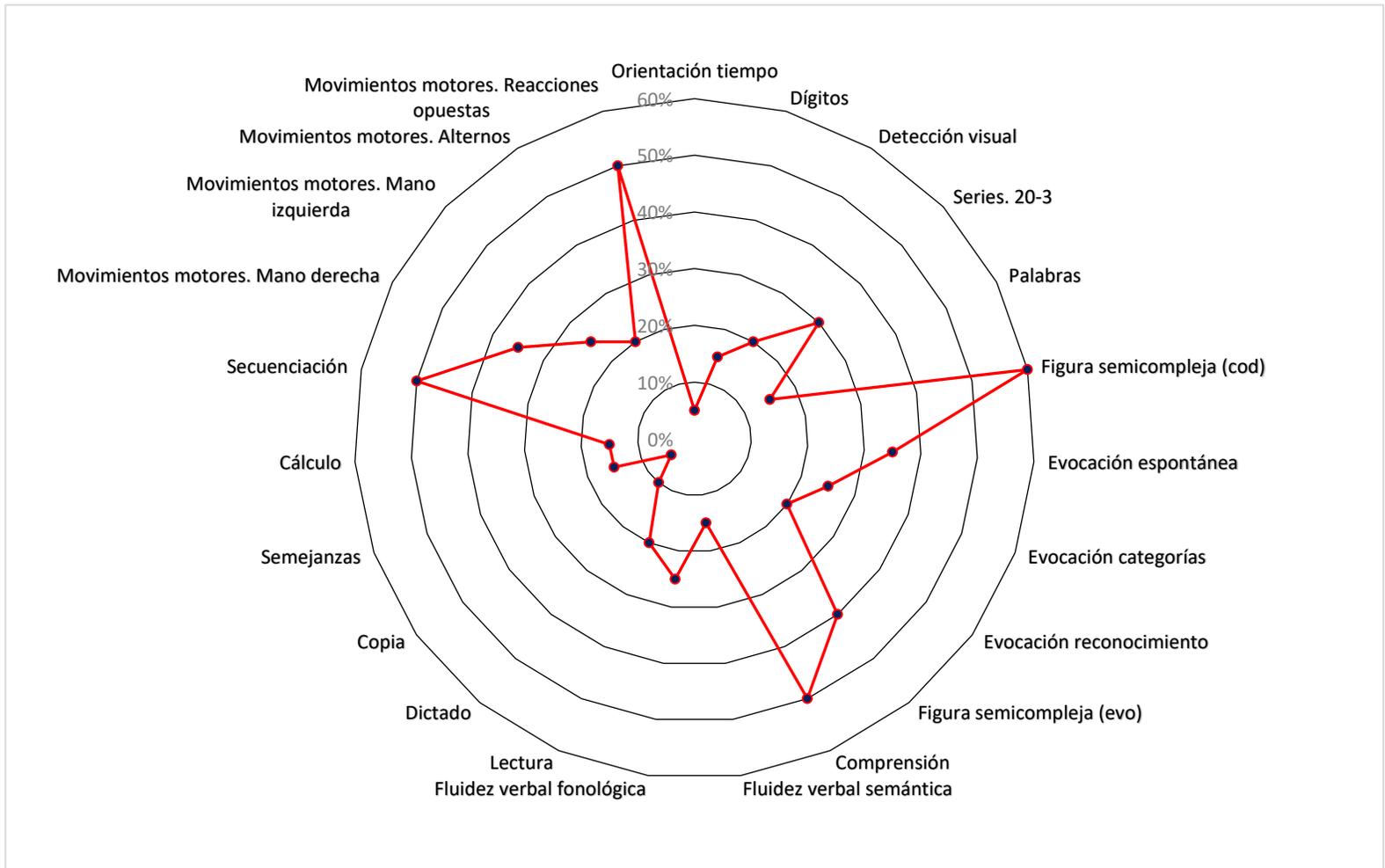


Figura 6. Perfil de los porcentajes donde hubo mayor frecuencia de cada prueba del NEUROPSI breve donde los pacientes muestran un desempeño por debajo de al menos -2 DE debajo del promedio.

6.3 Características neuropsicológicas y neuropsiquiátricas

En cuanto a la evaluación de síntomas neuropsiquiátricos para evaluar a la muestra de 20 pacientes, en los síntomas de depresión se evaluaron a 11 pacientes con el inventario Escala de Depresión Geriátrica (GDS) y 9 con el Inventario de Depresión de Beck (BDI), debido a la característica de la edad en la muestra. Para los síntomas de ansiedad se evaluaron a todos los pacientes con el Inventario de Ansiedad de Beck (BDA).

Se reporta que, dentro de la muestra en los síntomas de depresión 40% presentan síntomas normales, 45% leves y 15% moderada. En los síntomas de ansiedad 5% presentan niveles de ansiedad normales, 35% leves y 60% moderados (figura 7).

Figura 7.

PORCENTAJE DE GRADO DE SEVERIDAD DE LOS SÍNTOMAS DE DEPRESIÓN Y ANSIEDAD

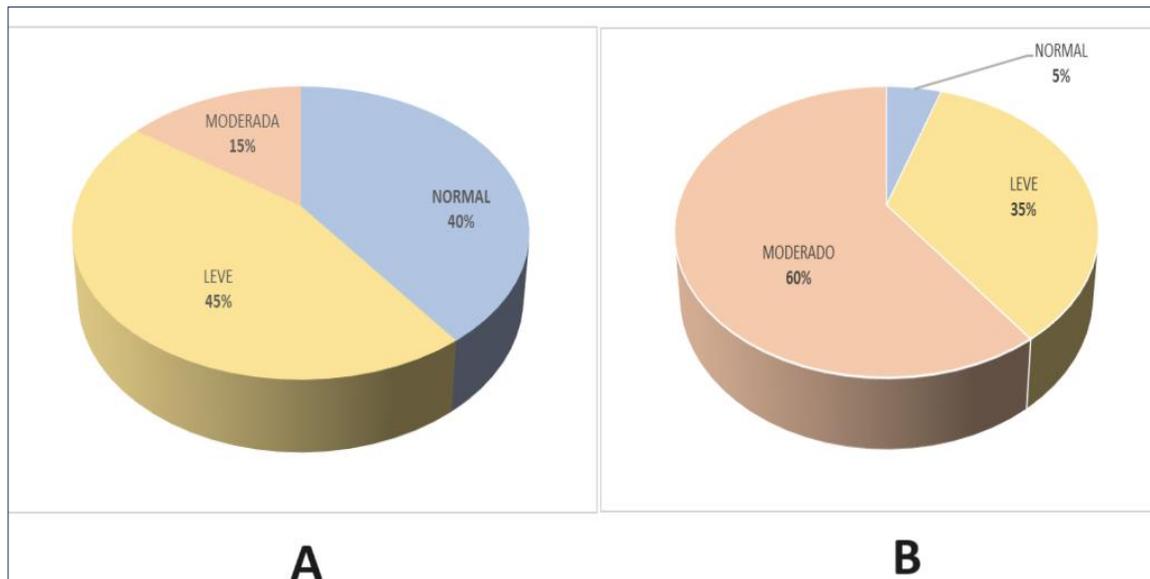


Figura 7. Gráfica del grado de severidad en los síntomas de depresión (A) y ansiedad (B) en toda la muestra (n=20)

Capítulo 7

Discusión

El **objetivo general** de la presente investigación fue realizar una evaluación neuropsicológica a pacientes diagnosticados con EP candidatos a intervención quirúrgica mediante la batería NEUROPSI breve y describir el desempeño cognitivo de la muestra. Este objetivo se planteó a partir de las propuestas dentro de la literatura científica sobre tener distintos perfiles de pacientes con EP debido a su característica de ser una enfermedad neurodegenerativa (Finkel, et. al., 2007 citado en Marañón, et. al., 2011; Marañón, et al., 2011). Este objetivo se cumplió y el mayor aporte del presente trabajo es el tener datos del perfil neuropsicológico de pacientes con EP con características demográficas específicas siendo candidatos a intervención quirúrgica.

Siguiendo el **primer objetivo específico**; *describir el perfil neuropsicológico de pacientes diagnosticados con EP candidatos a intervención quirúrgica*, en los resultados presentados se encontró que la muestra presenta una disminución en el desempeño en tareas que requieren habilidades visuospaciales (copia de figura semicompleja), en el dominio amnésico se encontraron dificultades para recuperar información por medio del reconocimiento y evocación de memoria visual (evocación figura semicompleja), así como dificultades en la comprensión de un texto y problemas en el análisis de la información (secuencia).

En cuanto a las dificultades en **habilidades visuoespaciales** en la copia de la figura semicompleja, se han reportado casos similares en pacientes con EP (Ostrosky, 2000). Por ejemplo, se ha indicado que más del 50% de pacientes con la enfermedad presentan un pobre desempeño en este dominio (Sánchez, 2002). Estas dificultades se han atribuido a disminución en otros dominios cognitivos, principalmente en funciones ejecutivas, atencional, mnésicas, memoria visual, atención dividida, selectiva y alternante, planificación compleja, secuenciación de acciones y memoria de trabajo (Uc et al., 2005; Bentin et al., 1986; Harris et al., 1992; Villardita et al., 1983; Postle et al., 1997; Cooper et al., 1991; Sharpe, 1990; Raskin et al., 1992; Postle et al., 1997 citados en Ruíz y Fernández, 2005), donde en estos resultados si se obtuvieron dificultades en procesos atencionales, amnésicos, secuencia y planificación. También se han reportado fallas en la

evocación de esta figura, debidos a fallas en la producción de estrategias de codificación, donde hay mala organización y planificación (Muñiz y Fernández, 2007; Sánchez, 2002).

En el dominio **mnésico**, la muestra reporta dificultades principalmente en la recuperación de la información por reconocimiento. En la literatura científica se reporta que no existen fallas en la consolidación de la información, aunque se lleva a cabo más lentamente. Sin embargo, si se han reportado dificultades en la recuperación con y sin claves y por reconocimiento, lo cual concuerda con los resultados en esta investigación (Muñiz y Fernández, 2007; Bocanegra, et al., 2014). Asimismo, se ha visto fallas en la memoria a corto plazo (Sagar et al., 1988; Helkala et al., 1989 citados en Panegyres, 2004), lo cual es similar a lo encontrado en estos resultados con fallas en la comprensión de un texto, donde se tenían que resolver preguntas referentes a este. Por otro lado, se reportan fallas en el aprendizaje de palabras (Jokinen et al., 2009 citado en Marañón, et. al., 2011; Marañón, et. al., 2011), lo cual no concuerda con la muestra de esta investigación.

En el dominio de la **atención**, si bien no hay tareas atencionales que muestren un desempeño bajo, sí hay dificultades al momento de analizar la información y seleccionar las respuestas correctas, esto se ha reportado como fallas en la atención sostenida simple cuando hay muchos estímulos presentes, puesto que se detecta el estímulo en el campo visual pero no hay una selección adecuada para resolver una tarea (Alonso, et al., 2003).

En cuanto al **lenguaje**, de manera expresiva no se encontraron dificultades en la muestra, sin embargo, hay estudios que confirman dificultades en la fluidez verbal y semántica, relacionado en parte a la selección de la información y la velocidad de procesamiento (Novoa, et al., 2023). La muestra presenta dificultades en el lenguaje impreso, se observa dificultad para comprender información de un texto, dificultades que ya han sido expresadas, manifestándose principalmente en historias narrativas con carga humorística (Montemurro, et al., 2019).

Dentro de las **funciones ejecutivas**, se ha reportado muchas investigaciones mencionando que este es el dominio cognitivo más frecuentemente afectado en EP. En esta investigación no se evaluaron a detalle las funciones ejecutivas, sin embargo, se detectaron dificultades en la planificación, memoria de trabajo, organización de la

información, generación de estrategias internas y coordinación psicomotora. Estas dificultades se observaron principalmente en tareas como la copia y evocación de la figura semicompleja, comprensión, secuenciación y movimientos motores. Estos resultados concuerdan con hallazgos en diferentes perfiles de pacientes con EP (Rossi et al., 2021; Almeida y Hamdan, 2019; Cammisuli y Crowe, 2018; Muñiz y Fernández, 2007; Altgassen, et al., 2007).

Como conclusión del primer objetivo, podemos destacar que los pacientes se encuentran en el estadio 5 de Braak, caracterizado por afectaciones en la corteza prefrontal y áreas de asociación (Morales et al., 2011). En conjunto, se puede añadir que de acuerdo con la teoría modular de Fodor (Hebben y Milberg, 2011), sabemos que hay requerimientos en distintos procesos cognitivos y sensoriales, por lo tanto, al estar afectadas estas áreas, hay fallas evidentes en procesos específicos. Por otro lado, la propuesta holística también se hace presente para explicar los hallazgos en esta muestra, puesto que hay un desempeño bajo en diversas tareas que no relacionan directamente con la corteza prefrontal y aún así, se encuentran afectaciones en más procesos. Por lo anterior, respondiendo a la pregunta de investigación; *¿Los pacientes diagnosticados con EP candidatos a intervención quirúrgica tendrán un pobre desempeño cognitivo?*, aceptando la hipótesis propuesta, la muestra se caracteriza por afectaciones fisiológicas propias de la enfermedad que afectan a múltiples procesos cognitivos debido a la evolución de la enfermedad.

El **segundo objetivo específico** fue *describir las características neuropsiquiátricas de la muestra*. Este objetivo es relevante debido a que uno de los puntos principales para seleccionar a un paciente como candidato para intervención quirúrgica e incluso el blanco quirúrgico es la presencia de síntomas de ansiedad o depresión severos (Mitchell y Ostrem, 2020). Los síntomas de ansiedad y depresión están presentes en al menos 40% de los pacientes con EP (Chaudhuri, et al., 2006; Aarsland, et al., 2006; Aarsland, et al., 2012; Cummings, 1992; Caig, y Tolosa, 2009; Bayulkem y López, 2010; Pluck y Brown, 2002 citados en Kulisevsky, et al., 2013). Respondiendo a la pregunta de investigación; *¿Los pacientes diagnosticados con EP candidatos a intervención quirúrgica presentan síntomas neuropsiquiátricos elevados?*, en esta muestra se reportan síntomas de depresión de grado leve a moderado en 60% de la muestra y síntomas de ansiedad de

grado leve a moderado en 95% de la muestra. Por lo anterior, se acepta la hipótesis propuesta, ya que se encuentran síntomas de ansiedad y depresión de leve a moderado en la mayoría de la muestra.

Profundizando más sobre las decisiones al momento de la intervención quirúrgica, se ha demostrado que hay técnicas que favorecen a síntomas de ansiedad y depresión, por ejemplo, en la intervención con la técnica de ECP en NST y GPI se ha demostrado que mejoran los síntomas de ansiedad y depresión a largo plazo (Krack, et al., 2003; Schupbach, et al., 2005; Wider, et al., 2008; Gervais, et al., 2009; Simonin, et al., 2009; Kishore, et al., 2010; Castrioto, et al., 2010; Zibetti, et al., 2011; Aviles, et al., 2014; Li, J. y Li, Y., 2015; Lezcano, et. al., 2016 citados en Limousin y Foltynie, 2019; González, 2016).

Por ende, sabemos que en la mayor parte de la muestra presentan síntomas de leves a moderados en ansiedad y depresión, por lo tanto, se propone que para esta población, la mejor técnica de intervención quirúrgica es la ECP y los mejores sitios son el NST y el GPI, esto debido a su impacto sobre estos factores.

El tercer objetivo específico fue *identificar el porcentaje de pacientes dentro de la muestra que presentan un cuadro de DCL y describir el tipo de deterioro presentado*. En las investigaciones llevadas a cabo con pacientes con EP intervenidos quirúrgicamente con ECP en NST se ha reportado disminución en diferentes dominios cognitivos, como funciones ejecutivas, memoria, atención, velocidad psicomotora, fluencia verbal semántica y fonológica, aprendizaje de nuevas tareas, memoria diferida, inmediata y de trabajo, además que se estimó que cada 35.7 paciente con EP por 1,000 desarrollan demencia. Por otro lado, se observó una mejora del 7.69% en el desempeño cognitivo global (Combs, et al., 2015 citado en Somma, 2021; Acera, et al., 2017; Kim, et al., 2014 citado en Limousin y Foltynie, 2019; Álvarez, 2020).

Además, en la intervención con la técnica ECP en GPI se reporta una disminución en atención selectiva, aspectos amnésicos y fluencia verbal y una mejora en la recuperación de la información, tareas de secuenciación motora y procesamiento visoespacial, con el beneficio de que las funciones ejecutivas se mantuvieron estables (González, 2016; Combs, et al., 2015 citado en Somma, 2021).

Respondiendo a la pregunta de investigación; *¿Hay presencia de DCL en pacientes diagnosticados con EP candidatos a intervención quirúrgica?*, en los resultados reportados con la muestra de esta investigación, se identifica que 90% de la muestra cursa con un cuadro de DCL, donde el 50% presenta DCL no amnésico dominio múltiple y 40% DCL amnésico dominio múltiple. Siendo que la muestra presenta dificultades más frecuentemente por debajo del promedio en codificación de la figura semicompleja (60%), comprensión (50%), secuenciación (50%), movimientos motores reacciones opuestas (50%), evocación de figura semicompleja (40%). De acuerdo con la hipótesis planteada, no se acepta debido a que no toda la muestra presenta DCL, además de prevalecer perfiles con DCL de múltiple dominio amnésico y no amnésico.

De acuerdo con los datos reportados en la literatura y los resultados obtenidos en esta investigación, para esta muestra es posible que pacientes que cursan con DCL sean candidatos a intervención quirúrgica, no obstante, el blanco quirúrgico es relevante para la decisión. Los principales blancos, de acuerdo con su efectividad en la cognición es en el NST y GPi (Deuschl, et al., 2006; Kleiner, et al., 2006; Follet, et al., 2010; Smeding, et al., 2011; Weaver, et al., 2012 citados en Álvarez, 2020; González, 2016).

Capítulo 8

Conclusiones

De acuerdo con el objetivo general que fue realizar una evaluación neuropsicológica a pacientes diagnosticados con EP candidatos a intervención quirúrgica y describir el desempeño cognitivo de la muestra, se concluyen los siguientes puntos:

- Los hallazgos en esta investigación confirman una disminución promedio en habilidades visuospatiales (copia de figura semicompleja), recuperación por reconocimiento, memoria a corto plazo, atención sostenida simple, lenguaje impresivo (comprensión), planificación, memoria de trabajo, organización de la información, estrategias internas y codificación psicomotora y sin disminución en la consolidación de la información.

- De acuerdo con las características neuropsiquiátricas de ansiedad y depresión de la muestra, hay 60% con síntomas de depresión leves a moderados y 95% con síntomas de ansiedad leves a moderados. Por lo tanto, se concluye que para esta muestra las mejores zonas para la intervención quirúrgica debido a la baja probabilidad de empeorar síntomas neuropsiquiátricos de ansiedad y depresión es el NST y el GPi.
- Referente al cuadro de DCL de esta muestra, se identifica presencia en el 90% de los pacientes con EP candidatos a intervención quirúrgica. Por lo anterior se propone que, de acuerdo con la literatura científica, el mejor blanco para la intervención quirúrgica en esta muestra es en el NST y GPi, ya que, se ha reportado con mejores resultados en la cognición e incluso puede haber mejoría en dominios cognitivos afectados.

IV. Limitaciones del estudio

En el presente estudio debido al método de recolección de los pacientes (retrospectivo simple), no fue posible contar con las puntuaciones de las escalas UPDRS motora y Hoehn y Yahr, por lo que no se pudo obtener una caracterización más completa y detallada de la evolución de la EP en estos pacientes.

La muestra y el alcance del estudio no permite tener conclusiones explicativas o correlacionales, por lo anterior, solo se basa en la comparación con los hallazgos reportados anteriormente en la literatura científica.

V. Implicaciones futuras

Sería un gran aporte realizar más estudios pre-post test con pacientes quirúrgicos y analizar el desempeño cognitivo.

Para conocer más sobre el impacto de la dopamina en pacientes con EP con ingesta diaria alta, sería relevante realizar un estudio correlacional entre dosis diaria y desempeño cognitivo.

Asimismo, se puede llevar a cabo un estudio longitudinal con pacientes candidatos a intervención quirúrgica, para conocer los efectos en la cognición. Abarcar distintas

evaluaciones en diferentes etapas de la enfermedad. Además de que la muestra quede conformada por pacientes intervenidos con en las técnicas y blancos quirúrgicos disponibles en México.

VI. Referencias

- Acera, M., Molano, A., Tijero, B., Bilbao, G., Lambarri, I., Villoria, R., Somme, J., Ruíz de Gopegui, E., Gabilondo, I. y Gómez, J. (2017). Impacto de la estimulación subtalámica a largo plazo sobre la situación cognitiva de los pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada. *Neurología*. Vol. 34 (9).
<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2017.05.009>
- Almeida, B. y Hamdan, A. (2019). Impulsiveness and executive functions in Parkinson's disease. *Dementia & neuropsychologia*. Vol. 13(4). pp. 410–414. doi: 10.1590/1980-57642018dn13-040007
- Alemán, L., Montero, X., Díaz, X., y Jarro, M. (2022). Enfermedad de Parkinson. Diagnóstico y tratamiento. *RECIMUNDO*, 6(2), 250-266
[https://doi.org/10.26820/recimundo/6.\(2\).abr.2022.250-266](https://doi.org/10.26820/recimundo/6.(2).abr.2022.250-266)
- Alonso, E. Esteban, E., Trujillo, C., Fernández, L., Roussó, T y Cordero, A. (2003). Alteraciones específicas de la atención en estadios tempranos de la enfermedad de Parkinson. *Revista de neurología*. Vol. 36 (11). pp. 1015-1018
- Alonso, L., Serrano, J., Carvajal, F., Loeches, A. y Martín, P. (2012). Reconocimiento de expresiones faciales de emociones en la enfermedad de Parkinson: una revisión teórica. *Revista de Neurología*. Vol. 54 (8). pp. 479-489. DOI: 10.33588/rn.5408.2011648
- Alonso, L., Serrano, J. y Martín, P. (2014). Selective Attention and Facial Expression Recognition with Parkinson's Disease. *Archives of Clinical Neuropsychology*. doi:10.1093/arclin/acu018
- Arredondo, K., Zéron, R., Rodríguez, M. y Cervantes, A. (2018) Breve recorrido histórico de la enfermedad de Parkinson a 200 años de su descripción. *Gaceta Médica de México*. Vol. 154. 10.24875/GMM.18003702
- Altgassen, M., Phillips, L., Kopp, U. y Kliegel. (2007). Role of working memory components in planning performance of individuals with Parkinson's disease. *Neuropsicología*. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2007.02.018
- Álvarez, L. (2020). Efectos de la estimulación cerebral profunda en enfermedad de Parkinson. Máster en Investigación en Neurociencias. Universidad de Oviedo.
- Álvarez, L., Macias, R., Lopez G., Alvarez, E., Pavon, N., Rodriguez, M., Juncos, L., Maragoto, C., Guridi, J., Litvan, I., Tolosa, E., Koller, W., Vitek, J., DeLong, M. y Obeso, A. (2005). Bilateral subthalamotomy in Parkinson's disease: initial and long-term response. *Brain*. Vol. 128. Pp. 570-583.

- Barker, R. y Williams, C. (2014). Mild Cognitive Impairment and Parkinson's Disease-Something to Remember. *Journal of Parkinson's Disease*. pp. 651-656. DOI10.3233/JPD-140427
- Beck, A.T., Epstein, N., Brown, G. y Steer, R.A. (1988). An inventory for measuring clinical anxiety: Psychometric properties. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. pp. 56,893–897. <https://doi.org/10.1037/0022-006X.56.6.893>.
- Beck, A., Steer, R. y Brown, G. (1985). Beck anxiety checklist. Unpublished manuscript. University of Pennsylvania.
- Blázquez, F., Montoya, K., Bravo, M. y Martínez, M. (2020). Propiedades psicométricas del inventario de Ansiedad de Beck (BAI, Beck Anxiety Inventory) en población general de México. *Sociedad Española para el Estudio de la Ansiedad y el Estrés*. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.anyes.2020.08.002>
- Bocanegra, Y., Trujillo, N. y Pineda, D. (2014). Demencia y deterioro cognitivo leve en la enfermedad de Parkinson: una revisión. *Revista neurológica*. Vol. 59 (12). pp. 555-569.
- Braak, H., Del Tredici, K., Rub, U., de Vos, R., Jansen Steur, E. y Braak, E. (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of aging*. Vol. 24 (2). pp. 197-211. doi:10.1016/s0197-4580(02)00065-9
- Brink, TL, Yesavage, JA, Lum, O., Heersema, PH, Adey, M. y Rose, TL (1982). Pruebas de detección de depresión geriátrica. *Gerontólogo clínico*, 1(1), 37–43. doi:10.1300/j018v01n01_06
- Bronstein, M., Tagliati, M., Alterman, M., Lozano, A., Volkman, J., Stefani, A., Horak, F., Okun, M., Foote, K., Krack, P., Pahwa, R., Henderson, J., Marwan, H., Bakay, R., Rezai, A., Marks, W., Moro, E., Vitek, J., Weaver, F., Gross y DeLong. (2011). Deep Brain Stimulation for Parkinson Disease. *Neurological Review*. Vol.68(2).
- Camisuli, D., y Crowe, S. (2018). Spatial disorientation and executive dysfunction in elderly nondemented patients with Parkinson's disease. *Neuropsychiatric disease and treatment*. Vol. 14. pp. 2531–2539. doi: 10.2147/NDT.S173820
- Cancela, J. M., Nascimento, C. M., Varela, S., Seijo-Martínez, M., Lorenzo-López, L., Millan-Calenti, J. C., ... y Ayan, C. (2018). Influence of cognitive impairment on the freezing of gait in non demented people with Parkinson's disease. Influencia del deterioro cognitivo en la congelación de la marcha en pacientes con enfermedad de Parkinson sin demencia. *Revista de neurología*. Vol. 66(9). pp. 289–296.
- Cárdenas, A. (2017). Neuropsicología de la enfermedad de Parkinson. Villa, M., Navarro, M. y Villaseñor, T. *Manual Moderno. Neuropsicología clínica hospitalaria*. pp. 323-399.

- Cárdenas, A., Marosi, E. y Villa, M. (2011). Caracterización Neuropsicológica de la enfermedad de Parkinson Idiopática mediante el Test Barcelona -Versión breve. *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias*. Vol. 11(2). pp. 19-34.
- Carillo, J. (2007). Estimulación eléctrica crónica bilateral de las radiaciones prelemniscas en el tratamiento de los signos clínicos de la enfermedad de Parkinson avanzada. Tesis para obtener el grado de Doctor en ciencias médicas (área de neurocirugía). Universidad Nacional Autónoma de México.
- Cervantes, A., Rodríguez, M., Villar, A. y Corona, T. (2009). Cálculo de unidades de equivalencia de levodopa en enfermedad de Parkinson. *Arch Neurocienc*. Vol. 14 (2). Pp. 116-119.
- Chaves, Padilla y Vargas. (2022). Enfermedad de Parkinson. *Revista Médica Sinergia*. Vol. 7(2). <https://doi.org/10.31434/rms.v7i2.758>
- Comité de Movimientos Anormales de la Asociación Colombiana de Neurología. (2019). Medicamentos utilizados en la enfermedad de Parkinson: guía práctica. *Acta Neurológica Colombiana*. Vol. 35 (3). doi.org/10.22379/24224022253
- Consejo de Salubridad General (2010). Guía de práctica clínica. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Inicial y avanzada en el tercer nivel de atención. CENETEC.
- Contreras, N., Quiñones, R., Ohye, C., Molina, H. y Ortega, I. (1998). Talamotomía VIM vs palidotomía pósteroventral como alternativas en el tratamiento de los movimientos anormales. Un estudio multicéntrico de 474 casos. *Revista Argentina Neurológica*. Vol. 12.
- Creese, B., Albertyn, C., Dworkin, S., Thomas, R., Min, Y. y Ballard, C. (2018). Executive function but not episodic memory decline associated with visual hallucinations in Parkinson's disease. *Journal of Neuropsychology*. Vol. 14(1). pp. 85-97. [doi/10.1111/jnp.12169](https://doi.org/10.1111/jnp.12169)
- Dillon, C., Leis, A., Castro, D., García, V., Zegarra, C., Leguizamón, P., Feldman, M., Laspiur, S., Viaggio, M. y Peralta, C. (2022). Estudio de síntomas neuropsiquiátricos y neuropsicológicos en pacientes con enfermedad de Parkinson seleccionados para la cirugía de estimulación cerebral profunda. *Sociedad Neurológica de Argentina. Filial de la Federación Mundial de Neurología*. <https://doi.org/10.1016/j.neuarg.2022.06.001>.
- Fama, R. y Sullivan, E. (2002). Motor sequencing in Parkinson's disease relationship to executive function and motor rigidity. *Cortex*. Vol. 35 (5). [https://doi.org/10.1016/S0010-9452\(08\)70042-X](https://doi.org/10.1016/S0010-9452(08)70042-X)

- Fernández de Bobadilla, R., (2017). Desarrollo y validación de nuevas herramientas para la valoración cognitiva y funcional del deterioro cognitivo leve en la enfermedad de Parkinson. Universidad de Barcelona
- García, M., Concha, L., Soto, A., Tournier, J., Aguado, Carrillo, G. y Velasco, F. (2020). Long-Term Improvement of Parkinson Disease Motor Symptoms Derivad From Lesions of Prelemniscal Fiber Tract Components. Operative Neurosurgery. Doi: 10.1093/ons/opaa186.
- Goldman, J., Holden, S., Bernard, B., Ouyang, B., Goetz, C. y Stebbins, G. (2013). Movement Disorders. Vol. 28 (14). DOI: 10.1002/mds.25655.
- González, M. (2016). Efectos Neuropsicológicos en pacientes con enfermedad de Parkinson, sometidos a lesión del GPI. [Tesis que para optar por el grado de Doctor en Psicología, UNAM].
- González, M., Ostrosky, F., Madrazo, F. y Jiménez, F. (2018). Deterioro Cognitivo en Pacientes con Enfermedad de Parkinson. Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias. Vol. 18 (3). pp. 19-27.
- González, M., Ostrosky, F., Sandoval, L., Santana, D., Reyes, H., Drisell, A., Bruggeman, B. y Jiménez, F. (2016). Long-term neuropsychological effects in patients with Parkinson's disease who have undergone unilateral pallidotomy. Revista Mexicana de Neurociencias. Vol. 17 (1).
- Gul, A. y Yousaf, J. (2019). Effect of levodopa on frontal-subcortical and posterior cortical functioning in patients with Parkinson's disease. Singapore Medical Journal. Vol. 60 (8). 10.11622/smedj.2018116
- Hebben, N. y Milberg, W. (2011). Fundamentos para la Evaluación Neuropsicológica. Manual Moderno. pp. 1-10.
- Herrera, J. (2021). Cambios cognitivos en pacientes con enfermedad de Parkinson de inicio temprano y estimulación cerebral profunda. Tesis que para optar por el grado de maestro en psicología. Universidad Nacional Autónoma de México.
- Hilker R, Benecke R, Deuschl G, Fogel W, Kupsch A, Schrader C, et al. Deep brain stimulation for Parkinson's disease. Consensus recommendations of the German Deep Brain Stimulation Association. Nervenarzt (2009) 80:646–55. doi: 10.1007/s00115-009-2695-3
- Hoehn, M. y Yahr, M. (1967) Parkinsonism: onset, progression, and mortality. Neurology. Vol. 17 (5).
- Homayoun H. Parkinson Disease. Ann Intern Med. 4 de septiembre de 2018;169(5):ITC33-48.

- Hurtado, M., Terol, M., Sánchez, A., Leiva, C., Peral, P., Valera, D. y Navarrete, E. (2018). "Medición de la disfunción ejecutiva en la enfermedad de Parkinson: confiabilidad y validez de la versión en español de Frontal Assessment Battery (FAB-E)". *PLoS one*. Vol. 13(11). pp. 1-16. doi:10.1371/journal.pone.0207698
- Ikedo, M., Kataoka, H. y Ueno Satoshi. (2017). Can levodopa prevent cognitive decline in patients with Parkinson's disease?. *American Journal of Neurodegenerative Disease*. Vol. 6 (2).
- Jurado, S., Villegas, M., Méndez, L., Loperana, V. y Varela, R. (1998). La estandarización del inventario de Depresión de Beck para los residentes de la ciudad de México. *Salud Mental*, 21 (3). pp 26-31.
- Juri, C. y Chaná, P. (2006). Levodopa en la enfermedad de Parkinson. ¿Qué hemos aprendido? *Revista Médica Chile*. Vol 134. Pp. 893-901.
- Kelly A. Mills, Kristyn Donohue, Aathman Swaminathan, Jeannie-Marie Leoutsakos, Gwenn Smith & Jason Brandt (2018): Neuropsychological predictors of patient-reported cognitive decline after deep brain stimulation in Parkinson's disease, *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*.
<https://doi.org/10.1080/13803395.2018.1526889>
- Kemps, E., Szmalec, A., Vandierendonck, A. y Crevits, L. (2005). Visuo-spatial processing in Parkinson's disease: evidence for diminished visuo-spatial sketch pad and central executive resources. *Parkinsonism and Related Disorders*. pp. 181-186.
- Koziol L. y Budding D. (2009). *Subcortical Structures and Cognition. Implications for Neuropsychological Assessment*. Springer.
- Kulisevsky, J., Bejr-Kasem, H, Martínez, S., Horta, A., Pascual, B., Campolongo, A., Marín, J., Aracil, I., Pérez, J., Izquierdo, C., Oriol de Fábregues, Puente, V., Crespo, A., Calopa, M. y Pagonabarraga, J. (2020). Subclinical affective and cognitive fluctuations in Parkinson's disease: a randomized double-blind double-dummy study of Oral vs Intrajejunal Levodopa. *Journal of Neurology*.
<https://doi.org/10.1007/s00415-020-10018-y>
- Kulisevsky, J., Luquin, M., Arbelo, J., Burgiera, J., Carrillo, F., Castro, A., Chacón, J., García, P., Lezcano, E., Mir, P., Martínez, J., Martínez, I., Puente, V., Sesar, A., Valldeoriola, F y Yáñez, F. (2013). Enfermedad de Parkinson avanzada. Características clínicas y tratamiento. Parte III. *Neurología*. Vol. 28 (9). DOI: 10.1016/j.nrl.2013.05.002
- Ledesma, S. (2017). Propuesta de un programa de rehabilitación neuropsicológica de las funciones ejecutivas en población mayor con enfermedad de parkinson. Universidad de Salamanca.

- Limousin, P. y Foltynie, T. (2019). Long-term outcomes of deep brain stimulation in Parkinson disease. *Nature reviews neurology*. Vol. 15.
<https://doi.org/10.1038/s41582-019-0145-9>
- Marañón, D., Amayra, I., Uterga, J. y Gómez, J. (2011). Deterioro neuropsicológico en la enfermedad de Parkinson sin demencia. *Psicothema*. Vol. 4. pp. 732-737.
- Marín, D., Carmona, H., Ibarra, M. y Gámez, M. (2018). Enfermedad de Parkinson: fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. *Revista de la Universidad Industrial de Santander. Salud*. Vol. 50 (1). DOI: <https://doi.org/10.18273/revsal.v50n1-2018008>
- Martínez, R., Gasca, C., Sanchez., A. y Obeso, J. (2016). Actualización en la enfermedad de Parkinson. *REV. MED. CLIN. CONDES* - 2016; 27(3) 363-379.
- Mitchell, K. y Ostrem, J. (2020). Surgical Treatment of Parkinson Disease. *Neurol Clin*.
<https://doi.org/10.1016/j.ncl.2020.01.001>
- Montemurro, S., Mondini, S., Signorini, M., Marchetto, A., Bambini, V. y Arcara, G. (2019). Pragmatic Language Disorder in Parkinson's Disease and the Potential Effect of Cognitive Reserve. *Front Psychol*. doi: 10.3389/fpsyg.2019.01220.
- Morales, H., Cervantes, A., Rodríguez, M. (2011). Diagnóstico premotor de la enfermedad de Parkinson. *Gaceta Médica de México*. Vol. 147. pp. 22-32.
- Moreno, C y Cerquera, S. 2019. Tratamiento de las complicaciones motoras en la enfermedad de Parkinson. *Acta Neurológica Colombiana*. Vol. 35 (3).
<https://doi.org/10.22379/24224022246>
- Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease. (2003). The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): Status and Recommendations. *Movement Disorders*. Vol. 18 (7).
- Muñiz, J. y Rodríguez, R. (2007) Déficit de memoria en pacientes con enfermedad de Parkinson inicial. *Mapfre Medicina*. Vol. 18 (1).
- Muñoz, B. y Orozco, J. (2019). Espectro clínico y tratamiento del trastorno cognoscitivo y demencia asociada a la enfermedad de Parkinson. *Acta Neurológica Colombiana*. Vol. 35(3). pp. 33-46.
- Novoa, A., Véliz, M. y Guerra, E. (2023). Efectos de la enfermedad de Parkinson en el procesamiento de información fonológica y semántica durante el acceso al léxico. Una revisión actual. *Logopedia, Foniatría y Audiología*.
<https://doi.org/10.1016/j.rlfa.2023.100314>
- Ostrosky, F. (2000). Características neuropsicológicas de la enfermedad de Parkinson. *Revista de Neurología*. Vol. 30 (8). pp 788-796.

- Ostrosky, F., Ardila, A. y Rosselli, M. (2000) NEUROPSI. Evaluación neuropsicológica breve en español. México. Publigenio.
- Panegyres, P. (2004). The contribution of the study of neurodegenerative disorders to the understanding of human memory. *Q J Med.* Vol. 97(9). pp. 555-567. doi:10.1093/qjmed/hch096
- Pérez-Jara, C. y Ruíz, Y. (2022). Evaluación neuropsicológica en niños con trastornos del neurodesarrollo. *Revista Médica Clínica las Condes.* Vol. 35 (5). pp. 502-511.
- Petkus, A., Filoteo, J., Schiehser, D., Gómez, M., Hui, J., Jarrahi, B. y Petzinger, G. (2020). Mild cognitive impairment, psychiatric symptoms, and executive functioning in patients with Parkinson's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry.* Vol. 35(4). pp. 396–404. doi: 10.1002/gps.5255
- Pillon, B., Czernecki, V y Dubois, B. (2003). Dopamina y función cognitiva. Opinión actual en neurología. doi:10.1097/00019052-200312002-00004
- Poliakoff, E. y Smith, J. (2008). Everyday cognitive failures and memory problems in Parkinson's patients without dementia. *Brain and Cognition.* Vol. 67(3). doi: 10.1016/j.bandc.2008.02.004
- Postuma, R., Berg, D., Stern, M., Poewe, W., Olanow, C., Oertel, W., Obeso, J., Marek, K., Litvan, I., Lang, A., Halliday, G., Goetz, C., Gasser, T., Dubois, B., Chan, P., Bloem, B., Adler, C. y Deuschl, G. (2015). MDS Clinical Diagnostic Criteria for Parkinson's Disease. *Wiley Online Library.* DOI: 10.1002/mds.26424
- Prieto, A., Esteban, M., Matienzo, T. y Soler, P. (2004). *Neurología.* Vol. 19 (10)
- Rodríguez, I., Cabo, I., Bellas, P. y Cebrián, E. (2010). Trastornos cognitivos y neuropsiquiátricos en la enfermedad de Parkinson. *Revista de Neurología.* Vol. 50 (2).
- Rossi, T., Bernardi, M., Santos, D., Meregalli, D., Polidoro, M., Quarti, T., Rosa, C. y Henrique, L. (2021). Executive Functions in Parkinson's Disease. *Psico-USF.* Vol. 26 (3). pp. 439-449.
- Rothlind, J., York, M., Carlson, K., Luo, P., Marks, W., Weaver, F., Stern, M., Follett, K. y Reda. (2014). Neuropsychological changes following deep brain stimulation surgery for Parkinson's disease: comparisons of treatment at pallidal and subthalamic targets versus best medical therapy. *Neurol Neurosurg Psychiatry.* doi:10.1136/jnnp2014-308119

- Roy, M., Doiron, M., Talon, J., Dupré, N. y Simard, M. (2018). Effects of Antiparkinson Medication on Cognition in Parkinson's Disease: A Systematic Review. *The Canadian Journal of Neurological Sciences*. <https://doi.org/10.1017/cjn.2018.21>
- Ruíz, J. y Fernández, S. (2005). Proceso visuoperceptivo en la enfermedad de Parkinson: de la retina a la corteza frontal. *Revista de neurología*. Vol. 40 (9). pp. 557-562.
- Salazar, R., Moon, K., Nearing, S., y Cronin-Golomb, A. (2019). Spatial judgment in Parkinson's disease: Contributions of attentional and executive dysfunction. *Behavioral neuroscience*. Vol. 133(4). pp.50–360. doi: 10.1037/bne0000329.
- Sánchez, J. (2002). Déficit neuropsicológico en la enfermedad de Parkinson. Relación con variables clínicas.
- Sandoval, L., Jiménez, F., Soto, J., Velasco, F., Carrillo, J., Gómez, P. y Suárez, R. (2010). Resultados del tratamiento quirúrgico de la enfermedad de Parkinson en la Unidad de Neurocirugía Funcional, Esterotexia y Radiocirugía del Hospital General de México en el periodo de 1992-2009. *Revista Mexicana de Neurociencias*. Vol. 11 (1).
- Smith, K. y Caplan, D. (2018). Communication impairment in Parkinson's disease: Impact of motor and cognitive symptoms on speech and language. *Brain y Language*. pp. 38-46. <https://doi.org/10.1016/j.bandl.2018.08.002>
- Somma, F. (2021). Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease: Assessing Efficacy. *Research and Reviews in Parkinsonism*. Vol. 11. <https://doi.org/10.2147/JPRLS.S306244>
- Szeto, J., Mowszowski, L., Gilat, M., Walton C., Naismith, S. y Lewis, S. (2014). Assessing the Utility of the Movement Disorder Society Task Force Level 1 Diagnostic Criteria for Mild Cognitive Impairment in Parkinson Disease. *Parkinsonism and Related Disorders*. doi: 10.1016/j.parkreldis.2014.10.020.
- Troster, A. (2014) *Clinical Neuropsychology and cognitive neurology of Parkinson's disease and other movement disorders*. Oxford University.
- Uc, E., Rizzo, M., Anderson, S., Qian, S., Rodnitzky, R. y Dawson, J. (2005). Visual dysfunction in Parkinson disease without dementia. *Neurology*. Vol. 65(2). pp. 1907-1913. doi: 10.1212/01.wnl.0000191565.11065.
- Vargas, J. y Barrios, G. (2019). Tratamiento de la enfermedad de Parkinson temprana. *Acta Neurológica Colombiana*. <https://doi.org/10.22379/24224022245>

- Velasco, F., Esqueda, M., Velasco, A. y García, M. (2018). Prelemniscal lesión for selective improvement of Parkinson disease tremor. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*. Vol. 96(1). Doi: 10.1159/000486318.
- Vera-Cuesta, H., Vera-Acosta, H., Álvarez, L., Fernández, I. y Casabona, E. (2006). Disfunción frontal en la enfermedad de Parkinson idiopática. *Revista de Neurología*. Vol. 42(2). pp. 76-84.
- Vo, A., Seergobin, K. y MacDonald, P. (2018). Independent effects of age and levodopa on reversal learning in healthy volunteers. *Neurobiology*. Vol. 69. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2018.05.014>
- Wang, Y., Zhao, J., Li, D., Peng, F., Wang, Y., Yang, K., ... y Wang, J. (2017). Associations between cognitive impairment and motor dysfunction in Parkinson's disease. *Brain and behavior*. Vol. 7(6). pp. 1-7. doi: 10.1002/brb3.719.
- Wong, J., Viswanathan, T., Nozile, K., Eisinger, R., Leone, E., Desai, A., Kelly, F., Ramirez, A., Okun, M. y Wagle, A. (2020). STN versus Gpi Deep Brain Stimulation for Action and Rest Tremor in Parkinson's Disease. *Frontiers in Human Neuroscience*. doi: 10.3389/fnhum.2020.578615.
- Zappia, M, Nicoletti, A., Muñoz, D. y Tapia-Núñez, J. (2009). Reconsideraciones en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson con levodopa: evidencias farmacodinámicas. *Revista de Neurología*. Vol. 49 (1). pp. 33-40.