



Universidad Nacional Autónoma de México

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN
PSICOLOGÍA

RESIDENCIA EN NEUROPSICOLOGIA CLINICA

“ALTERACIONES NEUROPSICOLOGICAS EN LA
ENFERMEDAD DE PARKINSON DE INICIO TEMPRANO”

TESIS
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
MAESTRA EN PSICOLOGÍA
PRESENTA
LIC. EN PSIC. ANA NATALIA SEUBERT RAVELO

Directora de Tesis:

Dra. Ma. Guillermina Yáñez Téllez

Comité tutorial:

Dr. Rodrigo Erick Escartín Pérez

Dra. Hermelinda Salgado Ceballos

Mtra. Adela Hernández Galván

Dr. Gabriel Adolfo Neri Nani

México DF, Agosto 2012



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.

El presente trabajo se realizó en el Servicio de Neurología del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda G.” del Centro Médico Nacional Siglo XXI, bajo la dirección de la Dra. Guillermina Yáñez Téllez, la supervisión de la Mtra. Adela Hernández Galván, la asesoría del Dr. Rodrigo Erick Escartín Pérez y de la Dra. Hermelinda Salgado Ceballos, y con la colaboración del Dr. Gabriel Adolfo Neri Nani.

DEDICATORIA

A mis padres, por su ejemplo y guía siempre presentes. Por enseñarme el valor de la disciplina y la constancia, pero sobre todo la satisfacción de hacer las cosas con amor y pasión. Por creer y confiar en mí siempre, por su apoyo incondicional.

A mi amor compañero de vida, con quien compartí mañanas, tardes y madrugadas de estudio. Por acompañarme en estos dos años de aventura, durante todos los momentos arduos y todas las dichas. Por tu gran ejemplo de dedicación y entrega.

AGRADECIMIENTOS

A todos mis maestros: Mario, Belén, Helena, Martha, Sulema, Lulú, Elizabeth; al Dr. Bernal, la Dra. Marosi, el Dr. Silva y el Dr. Guerrero, por ser parte de estos dos inolvidables años de aprendizaje. Pero sobre todo a Guille, por su guía, su apoyo y su confianza; a Erick, por su disposición e interminable paciencia; y a Adela por enseñarme el arte de la neuropsicología, y por guiarme y apoyarme al inicio de lo que culminó en este trabajo.

A los médicos y residentes de del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda G.” del Centro Médico Nacional Siglo XXI por abrirnos las puertas y formar parte esencial de mi formación. En cada uno de los servicios, Neurología, Neurocirugía y Psiquiatría, aprendí cosas muy valiosas tanto en el ámbito profesional como personal, que llevaré conmigo siempre.

A la Dra. Salgado, por revisar en diversas ocasiones el anteproyecto del cual surgió la presente investigación; por la alegría que contagia y por su apoyo.

Agradezco especialmente al Dr. Gabriel Neri y al Dr. Salvador Velázquez por darme la oportunidad de iniciar junto con ellos este proyecto, por su gran disposición y sus enseñanzas. Por darme la oportunidad de crecer y de aprender, por permitirme formar parte de su equipo de trabajo. Sin su colaboración este proyecto no hubiera sido posible.

Recordaré siempre con cariño mi estancia en el servicio de Psiquiatría. Gracias Dra. Corlay, Dr. Vázquez, Paty y todos los residentes por las oportunidades que me dieron y por hacerme sentir parte del grupo.

RESUMEN

En la enfermedad de Parkinson de inicio temprano (diagnóstico antes de los 50 años) se ha descrito de manera muy general que el deterioro cognitivo es menor al reportado en pacientes con Parkinson de inicio tardío y que la probabilidad de desarrollar complicaciones cognitivas mayores o demencia es mucho menor. Sin embargo, son pocos los estudios que han abordado a fondo el análisis neuropsicológico de esta patología. El presente estudio analiza los procesos atencionales, mnésicos, visuoespaciales y ejecutivos de esta población. Se estudió una muestra de 30 pacientes diagnosticados con EP de inicio temprano. Se utilizaron instrumentos neuropsicológicos que permiten la evaluación de la atención, memoria, funcionamiento ejecutivo y habilidades visuoespaciales. Un porcentaje importante de pacientes presentaron puntuaciones por debajo de lo normal en la evaluación de la memoria, funciones visuoespaciales y memoria de trabajo. Cualitativamente se realizó un análisis neuropsicológico de los errores en el test del reloj y el test de imágenes superpuestas. En el test del reloj se observaron errores que sugieren alteración del análisis y síntesis visuoespacial. Al analizar los errores del test de imágenes superpuestas, éstos sugieren dificultades ejecutivas y de escaneo visual. A pesar de que en la literatura se reporta que esta población no presenta déficit cognitivo significativo, en este estudio se hallaron alteraciones en dominios cognitivos concretos, que pueden constituir un factor determinante de discapacidad.

SUMMARY

In early onset Parkinson's disease (diagnoses before age 50) it has been generally described that cognitive decline is less than that reported in late onset Parkinson's disease, and that the probability of developing major cognitive complications or dementia is much lesser. However, there are few studies that approach comprehensively the neuropsychological analysis of this condition. The current study analyses attention, memory, visuospatial and executive functioning in the discussed population. A sample of 30 patients diagnosed with early onset Parkinson's disease was tested. Neuropsychological tests that allow the evaluation of attention, memory, executive and visuospatial functions were used. A considerable percentage of patients disclosed below normal scores in the evaluation of memory, visuospatial function and working memory. Qualitatively, a neuropsychological analysis of errors committed in the clock drawing test and the superimposed images test was performed. In the clock drawing test we observed errors that suggest a disturbance in visuospatial analysis and synthesis. When errors in the superimposed images test were explored, the errors suggested difficulties in executive functioning and visual scanning. Even though literature generally reports that early onset Parkinson's disease population does not present significant cognitive decline, in this study alterations in concrete cognitive domains were found, which could constitute an important contributing factor to disability.

INDICE

RESUMEN	iv
SUMMARY	v
Capítulo 1. Características Clínicas, Patológicas y Neuropsicológicas de la Enfermedad de Parkinson de Inicio Temprano	1
1.1 Características de la Enfermedad de Parkinson	1
1.1.1 Diferencia entre parkinsonismo y enfermedad de Parkinson	2
1.1.2 Características clínicas de la enfermedad de Parkinson	3
1.1.2.1 Características motoras	3
1.1.2.2 Características motoras en la EP de inicio temprano	5
1.1.2.3 Características no motoras	5
1.1.2.4 Síntomas no motores en la EP de inicio temprano	8
1.1.3 Epidemiología	8
1.1.4 Patología y fisiopatología	9
1.1.4.1 Diferencias fisiopatológicas reportadas en la EP de inicio temprano	11
1.1.5 Causas de la EP	11
1.2 Aspectos Neuropsicológicos de la Enfermedad de Parkinson	12
1.2.1 Los circuitos frontoestriatales y la neuroanatomía funcional del déficit ejecutivo en la EP	15
1.2.2 Alteración de las funciones ejecutivas en la enfermedad de Parkinson	16
1.2.3 El concepto de deterioro cognitivo leve en la EP	17
1.3 Tratamiento de la Enfermedad de Parkinson	18
1.4 Planteamiento del Problema	20
1.5 Objetivos	20
Capítulo 2. Método	21
2.1 Sujetos	21
2.1.1 Criterios de inclusión	21
2.1.2 Criterios de exclusión	21
2.1.3 Características de la muestra final	21
2.2 Instrumentos	22
2.3 Diseño y procedimiento	26

2.4 Análisis de los datos	26
Capítulo 3. Resultados.....	27
3.1 Estado Cognitivo General	27
3.2 Atención.....	27
3.3 Memoria.....	29
3.4 Discriminación Visual y Funciones visuoespaciales.....	33
3.4.1 Test del Reloj.....	33
3.4.2 Cubos	39
3.4.3 Imágenes superpuestas.....	41
3.5 Funciones Ejecutivas	45
3.5.1 Abstracción	45
3.5.2 Fluidez verbal semántica	45
3.5.3 Memoria de trabajo	46
3.5.4 Inhibición cognitiva	47
3.6 Resumen	51
Capítulo 4. Discusión y Conclusiones.....	52
4.1 Discusión de Resultados	52
4.2 Conclusiones.....	54
4.3 Limitaciones del estudio	55
4.4 Perspectivas.....	55
Referencias.....	57

Capítulo 1. Características Clínicas, Patológicas y Neuropsicológicas de la Enfermedad de Parkinson de Inicio Temprano

La Enfermedad de Parkinson (EP) es un padecimiento crónico-degenerativo que constituye la causa más frecuente de parkinsonismo y es el segundo trastorno neurodegenerativo más común después de la enfermedad de Alzheimer (Olanow y Schapira, 2012). Su característica principal es una pérdida de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra y clásicamente se ha considerado a esta enfermedad, por sus síntomas cardinales (temblor de reposo, bradicinesia, rigidez y pérdida de reflejos posturales), como un desorden del movimiento; sin embargo en la actualidad se conoce que sus manifestaciones clínicas son variadas y complejas, e incluyen una serie de disfunciones no motoras entre las que se encuentran alteraciones sensoriales, autonómicas, psiquiátricas y cognitivas, mismas que pueden contribuir tanto a la discapacidad de estos pacientes como las más conocidas alteraciones motoras. En conjunto todas estas manifestaciones hacen del entendimiento y el tratamiento de la enfermedad algo complejo. Aunque la prevalencia de la EP aumenta con la edad, se ha descrito una variante de inicio temprano (antes de los 45-50 años), la cual se ha asociado a formas de herencia autosómica dominante y autosómica recesiva, aunque también existen casos idiopáticos. La variante de inicio temprano ha sido menos estudiada y existen pocos estudios que analicen a fondo sus características neuropsicológicas. Aunque la prevalencia de esta variante es menor, es importante tomar en cuenta que estos pacientes se encuentran en el pico de su edad productiva, por lo que adquiere importancia entender su estado cognitivo, la posible contribución de éste a la discapacidad que muchos pacientes presentan y las implicaciones que su estado neuropsicológico pudieran tener para algunas opciones de tratamiento, como por ejemplo, la estimulación cerebral profunda.

En el presente capítulo se abordarán las características generales de la enfermedad de Parkinson, y en los casos en que se hayan descrito, las peculiaridades de su variante de inicio temprano.

1.1 Características de la Enfermedad de Parkinson

La EP es la más común de un grupo de desórdenes neurodegenerativos progresivos englobados como parkinsonismo, y se caracteriza por bradicinesia (movimiento lento y pausado), temblor de reposo (4-6 Hertz), rigidez muscular, marcha con pasos cortos y arrastrando los pies, además de postura flexionada y pérdida de los reflejos posturales en las fases tardías de la enfermedad (DeLong y Juncos, 2008; Lees, Hardy y Revesz, 2009).

1.1.1 Diferencia entre parkinsonismo y enfermedad de Parkinson

Es importante comprender el parkinsonismo antes de estudiar la enfermedad de Parkinson (EP) en cualquiera de sus variantes. El parkinsonismo se define como cualquier combinación de seis características motoras específicas e independientes: temblor de reposo, bradicinesia, rigidez, pérdida de reflejos posturales, postura flexionada y fenómeno de congelamiento (el cual suele describirse como si los pies estuvieran pegados al suelo). No tienen que encontrarse presentes estas seis características cardinales, pero deben presentarse al menos dos antes de hacerse el diagnóstico de parkinsonismo, siendo al menos una de ellas temblor de reposo o bradicinesia. El parkinsonismo se divide en 4 categorías (Tabla 1). La más común y estudiada es el parkinsonismo primario o Enfermedad de Parkinson; ya sea que su etiología sea genética o idiopática, el denominador común se centra en que este grupo de parkinsonismo primario no es causado por lesiones al cerebro (la característica principal del parkinsonismo secundario) y no se asocia con otras características neurológicas motoras (característica principal de los síndromes de Parkinson-plus) (Fanh, 2009), un resumen de los estados parkinsonianos tomada de este mismo autor se presenta en la Tabla 1. Tres claves útiles para sospechar que se trata de otra categoría de parkinsonismo diferente a la EP serían: un inicio simétrico de los síntomas (EP suele comenzar en un lado del cuerpo), falta sustancial de respuesta clínica a una terapia con levodopa adecuada y ausencia de temblor de reposo. Cualquiera de estas características no forzosamente excluye el diagnóstico de EP, pero la probabilidad de que se tratara de otra categoría de parkinsonismo es alta (Fanh, 2009).

Tabla 1. Clasificación de los estados parkinsonianos	
Parkinsonismo primario (enfermedad de Parkinson)	Esporádico
	Etiología genética conocida
Parkinsonismo Secundario	Drogas
	Bloqueadores de los receptores de dopamina (comúnmente medicación antipsicótica)
	Depletores de las reservas de dopamina (reserpina)
	Postencefalítico
	Toxinas
	Monóxido de carbono
	Manganeso
	Cianuro
	Vascular
	Tumores cerebrales
Traumatismo craneoencefálico	
Hidrocefalia normotensa	
Síndromes Parkinson-Plus	Parálisis supranuclear progresiva (PSP)

	Atrofia multisistemas (MSA)
	Degeneración corticobasal ganglionar
	Enfermedad por cuerpos de Lewy difusos
	Complejo de Guam Parkinson- demencia Alzheimer
	Atrofia palidal progresiva
Enfermedades heredo-degenerativas	Enfermedad de Alzheimer
	Enfermedad de Wilson
	Enfermedad de Huntington

Tomada de Fanh, 2009, capítulo 66, “tabla 66-1 Classification of the Parkinsonian States”

1.1.2 Características clínicas de la enfermedad de Parkinson

La EP, ya sea de inicio temprano o tardío, inicia de manera insidiosa y empeora gradualmente, síntomas como el temblor de reposo pueden ser intermitentes en un inicio haciéndose presentes en una situación estresante. Los pacientes con EP pueden vivir 20 o más años con la enfermedad, dependiendo de la edad de inicio. Los síndromes Parkinson-plus típicamente progresan a un ritmo más rápido y comúnmente causan la muerte en alrededor de 9 años (Fanh, 2009).

El diagnóstico de EP puede realizarse con cierta confianza en pacientes que presentan al menos dos de los tres signos cardinales de la enfermedad –temblor de reposo, rigidez y bradicinesia. El temblor es particularmente importante, ya que se presenta hasta en un 85% de los pacientes con EP; el diagnóstico de la enfermedad es particularmente difícil cuando no se halla este signo. Un inicio de los síntomas gradual y unilateral apoya el diagnóstico. Facies acartonadas (inexpresivas), disminución en el parpadeo, postura encorvada y disminución en el braceo completan el cuadro inicial. El comienzo de los signos también puede ser precedido por una sensación vaga de debilidad, fatiga, dolor y malestar (DeLong y Juncos, 2008).

1.1.2.1 Características motoras

Los síntomas motores tempranos de la enfermedad incluyen típicamente el temblor de reposo, la bradicinesia y la rigidez, y se relacionan a la pérdida progresiva de dopamina nigroestriatal (Fahn, 2009). De acuerdo a la revisión clásica realizada por Hoehn y Yahr de 1967, hasta el 70% de los pacientes debutan con temblor de reposo como primer síntoma, sin embargo se ha reportado que hasta en la mitad de los casos algún miembro de la familia ya habrá notado el enlentecimiento en los movimientos de su familiar (Ropper y Samuels, 2009). La característica motora mas invalidante es la bradicinesia, la cual interfiere con todos los aspectos de la vida diaria desde levantarse de una silla, caminar, rodar en la

cama, hasta vestirse. El control motor fino también se encuentra alterado, como lo evidencian una disminución de la destreza manual y la micrografía. Un discurso suave (hipofonía) y la sialorrea son otras manifestaciones problemáticas de la bradicinesia (bulbar). El temblor en reposo, a una frecuencia de 4-6 Hz, típicamente aparece unilateralmente comenzando distalmente en dedos y muñeca, donde suele caracterizarse como “conteo de monedas”. El temblor usualmente se extiende proximalmente, y en ocasiones a la pierna ipsilateral antes de aparecer en el lado contrario tras un año o más. Puede aparecer posteriormente en los labios, lengua y mandíbula, pero respeta la cabeza y cuello. La rigidez es semejante a una resistencia uniforme al movimiento pasivo en relación a una articulación a lo largo de todo el rango de movimiento, acompañado por una cualidad “plástica” característica del movimiento. Interrupciones regulares breves de la resistencia durante el movimiento pasivo, debido a un temblor subclínico, dan pie a la sensación de “rueda dentada”. Distonía, no relacionada a la medicación, que afecta a los miembros distales puede ocurrir en etapas tempranas de la enfermedad, especialmente en pacientes de inicio temprano; puede ser también provocada por la terapia farmacológica antiparkinsoniana (DeLong y Juncos, 2008).

Conforme las alteraciones del movimiento empeoran, la mayor parte de las actividades de la vida diaria se ven afectadas, como por ejemplo la escritura, el discurso y la alimentación.

La alteración de la marcha, caracterizada por pasos cortos y arrastrando los pies, junto con la tendencia a girar en bloque es también una característica prominente de la EP. La marcha festinante, un signo clásico del parkinsonismo, resulta de una combinación de una postura flexionada y la pérdida de reflejos posturales, causando que el paciente acelere en un esfuerzo por “alcanzar” el centro de gravedad del cuerpo. El congelamiento de la marcha, característico de estadios más avanzados en la EP, ocurre comúnmente al comienzo de la locomoción, al intentar cambiar de dirección o dar la vuelta, y al entrar en un cuarto lleno de gente o un espacio estrecho como una entrada (DeLong y Juncos, 2008; Ropper y Samuels, 2009).

Las anomalías en el equilibrio y la postura tienden a incrementarse conforme el padecimiento avanza. La inestabilidad postural es una de las características más discapacitantes de la EP avanzada, contribuyendo a caídas y lesiones y siendo una importante causa de morbilidad y mortalidad. El desarrollo de inestabilidad postural y caídas en los primeros años de la enfermedad sugieren fuertemente un diagnóstico de EP atípica (DeLong y Juncos, 2008).

El diagnóstico de la EP tiene una importancia pronóstica, al igual que una significancia terapéutica, ya que en la mayoría de los casos responde al menos de manera moderada a la terapia con levodopa, mientras que los síndromes Parkinson-plus no. Puede ser difícil distinguir entre EP y síndromes Parkinson-plus en etapas tempranas de la enfermedad, pero con la progresión del cuadro a lo largo del tiempo la distinción clínica de los cuadros se vuelve más aparente con el desarrollo de otras características neurológicas como pueden ser ataxia cerebelar, pérdida de movimientos oculares descendentes y disfunción autónoma (DeLong y Juncos, 2008).

1.1.2.2 Características motoras en la EP de inicio temprano

En la enfermedad de Parkinson de inicio temprano la evidencia apunta a que existe una progresión más lenta de la enfermedad, y además de las características anteriormente descritas, se ha establecido que la incidencia de distonias (inducidas y no inducidas por la medicación), al igual que la incidencia de las discinecias secundarias al tratamiento con L-dopa, son más altas (DeLong y Juncos, 2008; Quinn, Critchley y Marsden, 1987; Wickremaratchi, Ben-Shlomo y Morris, 2008).

1.1.2.3 Características no motoras

Aunque la EP es definida clínicamente como un desorden del movimiento, en la actualidad se reconoce ampliamente que puede ser acompañada por una variedad de síntomas no motores presentes tanto en pacientes de inicio temprano como tardío, incluyendo de manera general alteraciones autonómicas, sensoriales como dolor o anosmia, del sueño, cognitivas y psiquiátricas como depresión o ansiedad, resultado de un proceso degenerativo multisistémico. En conjunto éstas pueden llegar a contribuir tanto a la problemática de la enfermedad como las anormalidades motoras más evidentes. Algunas de las alteraciones no motoras pueden estar presentes mucho antes del comienzo de los signos motores. Ya que las características no motoras comprenden una variedad de síntomas en diferentes aspectos, sus bases fisiopatológicas se relacionan a disfunciones cerebrales difusas o múltiples, en parte causadas por depósitos difusos de alfa-sinucleína (componente de los cuerpos de Lewy) que provocan la disfunción de distintos sistemas de neurotransmisión, entre los que se encuentran el noradrenérgico, el serotoninérgico y el colinérgico, a la vez que provoca muerte neuronal de diferentes estructuras corticales, subcorticales y del tronco cerebral (Hou y Lai, 2007; Martínez, Méndez y López-Muñiz, 2011).

Los síntomas sensoriales con frecuencia se manifiestan como una sensación angustiante de inquietud interna, la cual se cree es una forma de acatisia. El dolor e incomodidad en las

extremidades puede ser un síntoma prominente o desarrollarse cuando los medicamentos antiparkinsonianos están perdiendo el efecto. Algunos pacientes pueden desarrollar una falta de aire subjetiva, en ausencia de patologías cardiorrespiratorias subyacentes (DeLong y Juncos, 2008; Ropper y Samuels, 2009).

Las alteraciones del sueño y el déficit en la alerta diurna son comunes en la EP. Factores que interrumpen el sueño incluyen resurgimiento nocturno de bradicinesia y rigidez, causando dificultad de voltearse en la cama, al igual que temblor y movimientos involuntarios (mioclonías, movimientos periódicos de una extremidad). La inquietud en las piernas o la alteración conductual de movimientos oculares rápidos a menudo preceden el comienzo de síntomas motores. Sueños vívidos y alucinaciones relacionadas al tratamiento dopaminomimético pueden también contribuir a la interrupción del sueño. Finalmente, la apnea del sueño u otros trastornos del sueño pueden darse igualmente. La corrección de estos problemas puede mejorar el funcionamiento diurno, sin embargo con frecuencia la alteración del estado de alerta continúa, sugiriendo un desorden independiente del arousal o un problema relacionado al tratamiento farmacológico.

La disfunción autonómica puede producir diversas manifestaciones, incluyendo hipotensión ortostática, constipación, urgencia y frecuencia urinaria, sudoración excesiva y seborrea. La presión ortostática se presenta en muchos casos como resultado de un problema en los reflejos vasomotores, inervación simpática del corazón, o como un efecto secundario del tratamiento dopaminérgico; rara vez conduce a un síncope, a menos que el paciente haya desarrollado un verdadero fallo autónomo o tenga un problema cardiaco no relacionado a la EP (Ropper y Samuels, 2009).

Los cambios en el estado de ánimo, la cognición y el comportamiento son acompañantes comunes de la enfermedad, especialmente en las etapas tardías, y pueden ser el resultado directo de la EP o sus patologías comórbidas (enfermedad de Alzheimer o demencia con cuerpos de Lewy, por ejemplo); también pueden ocurrir como efecto secundario del tratamiento antiparkinsoniano o tratamientos concomitantes.

La depresión es condición psiquiátrica común asociada a la EP, cuya prevalencia, en estudios con pacientes de inicio tardío, ha sido reportada hasta en un 76% de esta población (Veazey et al., 2005), puede ocurrir en cualquier etapa de evolución de la enfermedad y a veces es difícil diagnosticarla, ya que

los síntomas somáticos y vegetativos se traslapan con los de la depresión (Veazey et al., 2005), por lo que en muchos casos esta última pasa desapercibida y no es tratada. Existe fuerte evidencia que apoya la idea de que la depresión es una parte intrínseca de la EP y no una simple reacción a la discapacidad, parte de esta evidencia proviene del hecho de que hasta la fecha no se ha hallado una relación consistente entre la severidad de la depresión y el grado de incapacidad física (Yasui, 2010). Reconocer incluso la depresión leve es de particular importancia, ya que puede contribuir a un empeoramiento no explicable de otra manera de síntomas motores reversibles, síntomas somáticos nuevos y alteraciones del sueño. En la EP pueden aparecer trastornos de ansiedad de manera aislada, como acompañantes de la depresión o del déficit cognitivo progresivo, los cuales también pueden deberse a acatisia provocada en parte por la falta de tratamiento de los síntomas motores. El desarrollo de fluctuaciones motoras inducidas por el tratamiento farmacológico puede ser parte del problema, al precipitar estados ansiosos durante los periodos "off" que, en algunos casos, pueden llevar a ataques de pánico.

Los síntomas psicóticos afectan hasta a un 40% de los pacientes con EP (Fahn, 2009; Marsh, 2005), dependiendo de la edad, duración de la enfermedad y prevalencia de demencia en la población específica. Los síntomas tempranos incluyen alucinaciones visuales (sombras en el borde del campo visual) y alucinaciones visuales formales (usualmente animales y personas), aunque puede haber conservación del *insight*. A pesar de que la depresión y la demencia son los factores de riesgo de mayor importancia para desarrollar síntomas psiquiátricos en la EP, los síntomas son a veces disparados por el tratamiento farmacológico. Los dopaminomiméticos (especialmente los agonistas de dopamina), los anticolinérgicos, la amantadina y los psicotrópicos son los principales medicamentos que tienen un efecto negativo en esta área. El pródromo de estos síntomas psicóticos suele incluir alteraciones del sueño y sutiles conductas erráticas (Fahn, 2009; Marsh, 2005).

La incidencia de demencia en la EP de inicio tardío puede ser tan alta como seis veces la de controles pareados en edad, y en centros clínicos de subespecialidad en los EUA se ha encontrado una incidencia de hasta un 70% o mayor cuando se realizan seguimientos a largo plazo (>8 años). En etapas tardías la presencia de alteración cognitiva sustancial puede limitar las opciones terapéuticas y contribuir a una mayor discapacidad que los síntomas motores en la EP. Algunos predictores de demencia incluyen edad tardía de inicio, fenotipo rígido-acinético, presencia de depresión severa, alucinaciones persistentes, y estadios avanzados de la enfermedad. De manera general, en la mayoría de las instancias, la acumulación de amiloide y alfa-sinucleína en los

lóbulos frontales, cerebro basal anterior, hipocampo y amígdala son responsables de la progresión de estos síntomas (DeLong y Juncos, 2008; Ropper y Samuels, 2009).

En años recientes se han reconocido alteraciones conductuales insidiosas en un subgrupo de pacientes con EP, referidos de manera colectiva como trastornos del control de impulsos (TCI); éstos incluyen juego patológico (ludopatía), hipersexualidad, compras compulsivas, ingesta compulsiva, y se asocian de manera primaria con el uso de agentes dopaminérgicos (DeLong y Juncos, 2008).

De acuerdo al estudio multicéntrico PRIAMO (Barone et al., 2009) realizado en Italia, un 98.6% de los pacientes con EP reportan la presencia de síntomas no motores; los más comunes en el estudio fueron fatiga (58%), ansiedad (56%), dolor en las piernas (38%), insomnio (37%), urgencia urinaria y nicturia (35%), sialorrea (31%) y dificultades para mantener la concentración (31%). De acuerdo con este estudio, la media de síntomas no motores por paciente fue de 7.8, con un rango entre 0 y hasta 32 síntomas.

1.1.2.4 Síntomas no motores en la EP de inicio temprano

En la población de inicio temprano se han realizado pocos estudios, sin embargo estos reportan que la incidencia de demencia en este subgrupo es mucho menor, al menos en los pacientes menores a 65 años (Quinn, Critchley y Marsden, 1987). En el caso de la depresión, Starkstein et al (1989) encontraron al comparar un grupo de pacientes con la variante de inicio temprano versus un grupo con inicio tardío, una frecuencia significativamente más alta de depresión en el grupo de inicio temprano. Otros síntomas no motores también se hallan presentes en los pacientes con inicio temprano, sin embargo no se ha descrito a detalle hasta el momento si existen diferencias significativas con respecto a la variante de inicio tardío.

1.1.3 Epidemiología

Se estima que la EP afecta aproximadamente a un millón de individuos en los Estados Unidos (Olanow y Schapira, 2012). El pico de edad para su comienzo es la primera parte de la séptima década de la vida, aunque se pueden ver casos desde la segunda y tercera década de vida.

La prevalencia de síndromes parkinsonianos aumenta marcadamente con la edad, se estima que es de 14.9% en personas de 65-74 años y aumenta hasta un 52.4% en personas mayores a 85 años (Bennet et al., 1996). La EP es responsable de alrededor del 75% de todos los casos de

parkinsonismo (Olanow y Schapira, 2012); los casos restantes resultan de otras enfermedades neurodegenerativas, enfermedades cerebrovasculares y consumo de drogas. En el caso de la enfermedad de Parkinson se estima una prevalencia de 128-168 casos por cada 100,000 personas, considerando el gran número de diagnósticos erróneos (Schraq, Ben-Shlomo y Quinn, 2000).

En el caso de la EP de inicio temprano, aunque no se ha establecido su prevalencia, se ha calculado que variantes familiares de las formas conocidas autosómica dominante y recesiva de la EP abarcan alrededor del 5-10% de los casos. Estas formas suelen caracterizarse por una edad más temprana de inicio (con una edad de inicio considerada en un rango de 40-50 años) y un curso más largo que la EP “esporádica”, aunque también se han documentado casos idiopáticos de inicio temprano (DeLong y Juncos, 2008; Wang et al., 2008). Una forma genética, LLRK-2, causa la EP en el mismo rango de edad que la EP esporádica. Aunque la mayoría de los pacientes parecen no tener un determinante genético fuerte, evidencia epidemiológica apunta a una compleja interacción entre vulnerabilidad genética y factores ambientales. Factores de riesgo incluyen un historial familiar positivo, ser de sexo masculino, traumatismos craneoencefálicos, exposición a pesticidas, consumo de agua de pozo y vida rural. Factores asociados con una incidencia reducida de la enfermedad incluyen el consumo de café, fumar, uso de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos y sustitución de estrógenos en mujeres postmenopáusicas (DeLong y Juncos, 2008).

1.1.4 Patología y fisiopatología

A nivel macroscópico, el examen del cerebro en la EP revela atrofia frontal leve con pérdida del pigmento melanina normal en el mesencéfalo (DeLong y Juncos, 2008). A nivel microscópico la EP y los síndromes Parkinson-plus tienen en común una degeneración de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra parte compacta (SNpc), resultando en una deficiencia de la dopamina estriatal causada por la pérdida de neuronas nigroestriales. Acompañando la pérdida neuronal nigral, se da un aumento de las células gliales y una pérdida de neuromelanina en la sustancia negra, ya que la neuromelanina es normalmente contenida en las neuronas dopaminérgicas (Fahn, 2009). Además de la degeneración de las neuronas dopaminérgicas también se han descrito de manera clásica cuerpos de Lewy en las neuronas restantes en la SNpc, el locus coeruleus, el núcleo motor dorsal del vago, el núcleo basalis de Meynert y regiones corticales como la temporal medial, límbica y frontal (Lees, 2006). Los cuerpos de Lewy tienen una alta concentración de sinucleína y son uno de los hitos patológicos de la enfermedad. Se acepta de manera general que dicha patología aparece primero en los núcleos

olfatorios anteriores y el tallo cerebral inferior (TC), extendiéndose de manera ascendente por el TC involucrando el *locus coeruleus* y el *rafé*, antes de extenderse a los núcleos magnocelulares del cerebro basal anterior, los núcleos centrales de la amígdala y la SNpc; por último, afecta al tálamo y a la corteza cerebral. Se postula que la participación de estas áreas extranigrales juegan un papel en los aspectos no motores (autonómicos, del sueño, emocionales y cognitivos) y los aspectos motores que no responden a la levodopa (inestabilidad postural, marcha y alteraciones bulbares) en la EP (DeLong y Juncos, 2008). Braak y colaboradores (2003), proponen que la fisiopatología antes mencionada sigue ciertas etapas, las cuales se resumen en la Tabla 2.

Tabla 2. Estadíos en la evolución de la patología relacionada a la EP	
Estadio 1. Médula oblongada	Lesiones en el núcleo motor dorsal del IX/X y/o zona reticular intermedia.
Estadio 2. Medula oblongada y tegmentum pontino	Patología del estadio 1 más lesiones en el núcleo del <i>rafé</i> caudal y el complejo <i>coeruleus – subcoeruleus</i> .
Estadio 3. Mesencéfalo	Patología del estadio 2 más lesiones mesencefálicas, en particular en la sustancia negra pars compacta.
Estadio 4. Prosencéfalo basal y mesocórtex	Patología del estadio 3 más lesiones prosencefálicas. La alteración cortical se circunscribe al mesocórtex temporal (región transentorrinal) y al allocórtex (plexo CA2). El neocórtex permanece sin afectación.
Estadio 5. Neocórtex	Patología del estadio 4 más lesión en áreas de asociación sensoriales de alto orden neocorticales, al igual que en la neocorteza prefrontal.
Estadio 6. Neocórtex	Patología del estadio 5 más lesión en áreas de asociación sensorial primarias de la neocorteza y áreas premotoras; ocasionalmente se observan cambios leves en áreas sensoriales primarias y en la corteza motora primaria.

La consecuencia bioquímica de la pérdida de células dopaminérgicas en la SNpc es la denervación gradual del estriado, la principal proyección de las neuronas de la SNpc. Otras regiones objetivo de dichas neuronas incluyen los núcleos intralaminares y parafasciculares del tálamo, el globo pálido y los núcleos subtalámicos (NST). La denervación dopaminérgica de la porción motora del estriado lleva a muchos de los síntomas motores de la EP. Los síntomas se desarrollan cuando la disminución de la dopamina estriatal llega a un 50–70% del nivel normal. La restauración farmacológica de la

transmisión dopaminérgica es la base para el tratamiento farmacológico sintomático de la EP (DeLong y Juncos, 2008).

1.1.4.1 Diferencias fisiopatológicas reportadas en la EP de inicio temprano

Se ha reportado que algunos pacientes no presentan cuerpos de Lewy, específicamente aquellos con mutación en el gen parkin (PARK2), principalmente pacientes con EP de inicio temprano, presentan degeneración neuronal nigral sin cuerpos de Lewy (Lucking et al., 2000; Fahn, 2009).

1.1.5 Causas de la EP

Independientemente de la predisposición genética de la EP, la etiología de dicho desorden continúa siendo desconocida; la mayoría de los casos ocurren de manera esporádica (alrededor de 85-90 %) y su causa aún no es clara (Olanow y Schapira, 2012). En algunos tipos de Parkinson-plus se han implicado alteraciones en el gen tau. Tres de los genes identificados causantes de la EP (PARK1, PARK2 y PARK5) apuntan al impedimento de la degradación proteica con una consecuente acumulación de proteínas tóxicas que no pueden ser degradadas mediante la vía ubiquitin-proteasomal. Esto ha llevado al concepto de que tal vez, la mayoría, si no todos los casos de EP esporádica tienen una alteración de la degradación proteica (Fahn, 2009). Estudios de gemelos sugieren que los factores ambientales juegan el mayor papel en pacientes con inicio tras los 50 años, mientras que los factores genéticos adquieren mayor importancia en pacientes más jóvenes (Olanow y Schapira, 2012). Aunque no todos los casos de inicio temprano tienen una causa genética, se ha establecido que la edad de inicio tiene una correlación inversa con la frecuencia de mutación genética (en específico del gen *parkin*) en ambos, los casos familiares (Lucking et al., 2000) y los casos de mutación esporádica (Periquet, et al., 2003).

En cuanto a las causas genéticas se han identificado genes asociados a formas de transmisión familiares autosómica recesiva y autosómica dominante, aunque también a la aparición esporádica de la enfermedad (Lucking et al., 2000; Olanow y Schapira, 2012; Wang et al., 2008). En la Tabla 3 se resumen los genes que se han implicado hasta el momento. La mutación en estos genes se ha relacionado a diferentes vías de neurodegeneración (Fahn, 2009), aun así se ha propuesto que la mayoría de los casos de EP se deben a una interacción entre una mutación genética que condiciona la

susceptibilidad, en conjunto con la exposición a factores ambientales, que finalmente conducen a muerte neuronal (Olanow y Schapira, 2012).

Tabla 3. Causas genéticas de la EP				
Nombre	Cromosoma	Locus	Gen	Herencia
Park 1	Chr 4	q21-23	a- sinucleína	AD
Park 2	Chr 6	q25-27	Parkin	AR
Park 3	Chr 2	p13	Desconocido	AD
Park 4	Chr 4	q21-23	a- sinucleína	AD
Park 5	Chr 4	p14	UCHL-1	AD
Park 6	Chr 1	p35-36	PINK-1	AR
Park 7	Chr 1	p36	DJ-1	AR
Park 8	Chr 12	p11-q23	LRRK2	AR/Sp
Park 9	Chr 1	p36	ATP 13A2	AR
Park 10	Chr 1	p32	Desconocido	Sp
Park 11	Chr 2	q36-37	GIGYF2	AD
Park 12	Chr X	q21-25	Desconocido	Sp
Park 13	Chr 2	p13	Omi/HtrA2	AD
Park 14	Chr 22	q13	PLA2G6	AR
Park 15	Chr 22	q12-13	FBX07	AR
Park 16	Chr 1	q32	Desconocido	Sp
AD: autosómico dominante; AR: autosómico recesivo; Sp: esporádico				

Tomado de Olanow y Schapira, 2012, "tabla 372-4 Genetic causes of PD"

1.2 Aspectos Neuropsicológicos de la Enfermedad de Parkinson

A pesar de que en sus inicios se sostenía la noción de que las habilidades sensoriales e intelectuales no se veían afectadas en los pacientes con EP (Parkinson, 1817), alteraciones cognitivas y conductuales en esta población ha sido ampliamente documentada en los últimos años, como lo mencionan Zgaljardic et al. (2006). Las alteraciones cognitivas son comunes en la EP, e incluso en ciertos casos resultan más discapacitantes que los aspectos motores (Elgh et al., 2009). El

riesgo relativo de desarrollar demencia en la EP de inicio tardío es casi seis veces la de los sujetos controles (Aarsland et al., 2001), sin embargo las alteraciones cognitivas son también comunes en los pacientes no demenciados y en ocasiones se clasifican como Deterioro Cognitivo Leve (DCL) (Foltynie, Brayane, Robbins y Barker, 2004 citados en Elgh et al., 2009).

Ya que en la literatura no se hallan reportadas las alteraciones neuropsicológicas específicas en la EP de inicio temprano, a continuación se reporta lo establecido para la EP de inicio tardío. Distintas investigaciones han reportado diferentes alteraciones neuropsicológicas en paciente con EP de inicio tardío no demenciados. En general, se ha propuesto que dichas alteraciones se relacionan con la degeneración del circuito frontoestriatal que ocurre en la EP (McKinlay, Grace et al., 2009), y que aparentemente representan una manifestación separada de la patología de la enfermedad asociada con los característicos síntomas motores (Zgaljardic et al., 2006). La evidencia concerniente a la etiología de las manifestaciones cognitivas y conductuales asociadas al padecimiento proviene de diferentes líneas de investigación. Como ya se explicó anteriormente, la principal característica neuropatológica de la EP es una reducción de las neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra, por lo que se ha sugerido que al incrementar la disponibilidad cortical de dopamina mejorarían las secuelas cognitivas y conductuales, además de los aspectos motores; sin embargo se ha demostrado que los déficits no motores por lo regular no mejoran tras la terapia dopaminérgica de sustitución (Carbon et al., 2003; Zgaljardic et al., 2006). Por otro lado, a pesar de la atención principal que se le presta al sistema dopaminérgico en la EP, existen otros sistemas neurotransmisores (acetilcolina, norepinefrina y serotonina), al igual que inclusión de Cuerpos de Lewy, que pueden jugar un papel importante en la aparición de los aspectos no motores de esta población (Zgaljardic, Foldi y Borod, 2004; Zgaljardic et al., 2006). Otro aspecto a considerar resulta de los hallazgos similares en los déficits cognitivos y conductuales encontrados en pacientes con lesiones focales del sistema frontal y aquellos pacientes con EP (Starkstein y Robinson, 1993). Por lo tanto, se ha propuesto que la disrupción de ciertos sistemas prefrontales (incluyendo sus conexiones con los núcleos de la base – circuito frontoestriatal), independientes de los circuitos que modulan los programas motores, se encuentran implicados en las secuelas no motoras de la EP (Tekin y Cummings, 2002; Zgaljardic, Borod, Foldi y Mattis, 2003; McKinlay et al., 2009).

En comparación con controles sanos, los sujetos con EP no demenciados muestran deficiencias en habilidades visuoespaciales, aprendizaje de categorías, fluencia verbal, cambio de set y funcionamiento ejecutivo (Azuma, Cruz, Bayles, Tomoeda y Montgomery, 2003; McKinlay, Grace et al., 2009; Zgaljardic et al., 2006; Crucian et al., 2010). También se han descrito dificultades en el control atencional, memoria de trabajo, planeación, solución de problemas y memoria (Pillion, Boller, Levy y Dubois, 2001), deficiencias relacionadas al lenguaje como reducción en la fluencia verbal, dificultad para procesar verbos en tiempo pasado, detectar y corregir errores sintácticos (McKinlay, Dalrymple-Alford, Grace y Roger, 2009; Monetta y Pell, 2007). Elgh et al. (2009), encontraron que los pacientes diagnosticados en una etapa temprana de la enfermedad ya mostraban un desempeño disminuido en múltiples dominios incluyendo atención, memoria episódica, fluencia categorial, funciones visuoespaciales y en algunas tareas de funcionamiento ejecutivo.

McKinlay et al. (2009), reportan que en comparación con el grupo control, los sujetos con EP medicados que fueron estudiados tuvieron un peor desempeño en medidas de planeación, memoria de trabajo e inhibición. Zgaljardic et al. (2006), estudiaron un grupo de 32 pacientes con EP sin demencia con un rango de edad entre 50 y 79 años, encontrando que su desempeño en pruebas de funciones ejecutivas cognitivas fue peor que el grupo control de sujetos pareados, y que los índices de alteración eran aparentemente mayores para las tareas relacionadas con el circuito prefrontal dorsolateral.

Aunque de manera menos clara, la EP también ha sido asociada a déficits en tareas visuoespaciales (Levin y Katzen, 2005; Crucian et al., 2010). En un meta análisis de la literatura relacionada, Muslimovic, Schmand, Speelman y De Haan (2007), hallaron déficits en tareas complejas de viso-construcción como diseño con cubos, ensamble de objetos y la prueba del dibujo del reloj en pacientes sin demencia con EP. Crucian et al. (2010), describieron específicamente dificultades en tareas de desanclaje visuoespacial y concluyeron que dichos déficits visuoespaciales pueden ocurrir en pacientes no demenciados y con altos niveles de funcionalidad. De igual manera, describieron que el grupo estudiado tuvo un desempeño dentro de límites normales en la mayoría de las medidas cognitivas en la evaluación neuropsicológica, sin embargo mostraron dificultades en tests de funcionamiento ejecutivo que requerían *scanning* visual y velocidad psicomotora, en comparación con el grupo control.

Otra función que se ha descrito reiteradamente como afectada en la EP es la memoria. Existe evidencia consistente de que los pacientes no demenciados con EP se encuentran impedidos en tareas de evocación libre (Appollonio et al., 1994). En el caso de la memoria de reconocimiento la evidencia es mixta: algunos estudios afirman que se encuentra impedida (Higginson, Wheelock, Carroll, y Sigvardt, 2005), mientras otros la hallan intacta (Weiermann, Stephan, Kaelin-Lang y Meier, 2010).

Por la importancia que adquieren al analizar los déficits cognitivos que presentan los pacientes con EP, a continuación analizaremos más a fondo los circuitos implicados y las características de las alteraciones ejecutivas de esta población.

1.2.1 Los circuitos frontoestriatales y la neuroanatomía funcional del déficit ejecutivo en la EP

Los circuitos frontoestriatales no motores se originan en varios sitios de la corteza: de la corteza dorsolateral prefrontal, relacionada con la mediación cognitiva ejecutiva como el cambio de set, solución de problemas complejos, habilidades de recuperación, estrategias de organización, formación de conceptos y memoria de trabajo; de la corteza orbitofrontal, asociada con aspectos como toma de decisiones, control de impulsos, perseveración y estado de ánimo; y de la corteza cingulada anterior. Cada circuito proyecta a regiones estriatales específicas de manera topográfica y permanece separado a lo largo de los núcleos de la base y el tálamo, permitiendo de esta manera que otras áreas del cerebro se comuniquen con cada circuito a lo largo de sus respectivas vías (Zgaljardic y Eidelberg, 2003; Zgaljardic et al., 2006). Los circuitos frontoestriatales también reciben *input* de grupos celulares dopaminérgicos, noradrenérgicos, serotoninérgicos y colinérgicos, los cuales modulan aspectos del procesamiento de información (Tekin y Cummings, 2002).

Aunque existe una fuerte y bien establecida asociación entre las funciones ejecutivas y los lóbulos frontales, si es revisado a detalle, el patrón de alteraciones ejecutivas observado en los pacientes con EP en una etapa temprana difiere en algunos aspectos del observado en pacientes con daño estructural en la corteza frontal. Los pacientes con EP no muestran el mismo grado de alteración muchas veces presente en los pacientes con daño frontal; aunque hasta el momento no se han delineado del todo las

diferencias en términos específicos, una distinción radica en que los pacientes con EP en estadios tempranos no exhiben la rigidez y perseveración vista en el daño frontal; en vez de perseverar en un set o estrategia irrelevante, los pacientes con EP suelen tener problemas con la formación de nuevos sets que sean relevantes (Saling y Bradshaw, 2008).

Aunque no existe evidencia de daño en los lóbulos frontales o agotamiento dopaminérgico persistente, al menos en las etapas tempranas de la EP, tampoco existe evidencia que sugiera que los lóbulos frontales no se encuentren involucrados en las alteraciones ejecutivas en las etapas tempranas de la enfermedad; por lo tanto se ha tornado el foco de atención a las interacciones frontoestriatales. Dada la anatomía de las vías dopaminérgicas, se han propuesto dos modelos potenciales para esta interacción. La primera hipótesis, de Dimberg y colaboradores (2005), postula que la alteración subyacente se halla en la vía mesoestriatal, afectando de manera primaria al funcionamiento putamen-caudado y que la salida estriatal deficiente a la corteza frontal normal causa la disfunción ejecutiva. Dicha hipótesis sigue vigente, y es apoyada por los hallazgos de que mientras el flujo sanguíneo estriatal durante la ejecución de tareas de planeación y memoria de trabajo espacial se encuentra reducido, no existe una hipoperfusión paralela en la corteza frontal (Saling y Bradshaw, 2008). La segunda hipótesis (Owen, 2004), implica a la vía dopaminérgica mesocortical, que afecta directamente a la actividad frontal y con una degradación *top-down* del *input* prefrontal en un estriado ya disfuncional; es decir, la hipótesis mesocortical atribuye la disfunción ejecutiva en la EP a un efecto dopaminérgico directo en el córtex prefrontal mediado por la vía mesocortical; a su vez, la corteza prefrontal dorsolateral disfuncional o dañada ejerce un efecto *top-down* sobre otras partes del cerebro. Estos modelos no son mutuamente excluyentes, los hallazgos apoyan que cada uno no son necesariamente contradictorios (Saling y Bradshaw, 2008).

1.2.2 Alteración de las funciones ejecutivas en la enfermedad de Parkinson

Como ya se mencionó anteriormente, déficits neuropsicológicos se hallan en la mayoría de los pacientes con EP no demenciados. La prevalencia de los déficits neuropsicológicos (incluyendo la disfunción ejecutiva) incrementa con la duración de la enfermedad (Gunzler et al., 2011).

Desde las etapas tempranas de la EP se han identificado alteraciones ejecutivas selectivas y bien diferenciadas. Estas disfunciones ocurren tanto en el dominio visoespacial como en el verbal-simbólico. Se ha descrito impedimento en la capacidad de planeación, cambio de set y manipulación de información

en la memoria de trabajo, además de la evidente disminución en la velocidad de procesamiento (Saling y Bradshaw, 2008).

Los procesos controlados característicos del funcionamiento ejecutivo requieren atención e involucran la activación de secuencias de elementos que pueden ser manipulados rápida y flexiblemente al enfrentar problemas novedosos. Algunos aspectos clave de este procesamiento controlado, propuestos por Posner y Snyder (1975), son la inhibición *top-down* de acciones irrelevantes, la demanda significativa que requieren de los recursos atencionales y su dependencia de sistemas de capacidad limitada (Saling y Bradshaw, 2008). Así, la reducción en los sistemas de memoria de trabajo y memoria a corto plazo ejercen un efecto negativo en el funcionamiento ejecutivo. Esto adquiere importancia, ya que las alteraciones en la memoria de trabajo son prominentes incluso desde las etapas tempranas de la EP. Por ejemplo, en el dominio verbal, estas alteraciones son selectivas y se manifiestan como una alteración específica en la manipulación de información verbal en la memoria de trabajo, pero no en el mantenimiento de la misma información en la memoria. La manipulación de material en la memoria de trabajo, desde las etapas tempranas de la EP, es extremadamente sensible a un incremento en la carga de información, llevando a un agotamiento de la capacidad de memoria de trabajo y de funcionamiento ejecutivo en general (Bublak et al., 2002).

1.2.3 El concepto de deterioro cognitivo leve en la EP

El deterioro cognitivo leve (DCL) es una entidad nosológica propuesta para definir un estado transitorio entre la cognición normal y la demencia (Petersen et al., 2005), que surgió inicialmente en el estudio de la Enfermedad de Alzheimer. En general, el DCL representa un grado de deterioro cognitivo que no es normal para la edad, pero que no causa una alteración funcional significativa (como en el caso de la demencia). Aunque no todo DCL progresa a un cuadro demencial, el constructo de DCL implica que existe un *continuum* desde la cognición normal hasta la demencia, con el DCL representando un estado transicional o prodrómico (Goldman y Litvan, 2011).

Inicialmente, los criterios para DCL, como fueron propuestos por Petersen et al en 1999, requerían una alteración de la memoria y un desempeño normal en dominios cognitivos no relacionados a la memoria. Posteriormente, en la revisión de Winblad et al (2004), los criterios pasaron a incorporar dos fenotipos clínicos, uno amnésico (caracterizado por alteración de la memoria) y otro no amnésico (caracterizado

por la alteración de otros dominios cognitivos), además de especificar el número de dominios cognitivos afectados (único o múltiples), llevado así a cuatro subtipos de DCL. De acuerdo con Goldman y Litvan (2011), la importancia de la revisión de Winbald (2004) radica en que los nuevos criterios propuestos proveen un acercamiento más global a los fenotipos clínicos del DCL y reconocen que la etiología del DCL es variada y no únicamente debida a la enfermedad de Alzheimer.

El DCL en la EP (DCL-EP) ha sido reconocido cada vez con mayor frecuencia como una entidad distinta y como un potencial estado prodrómico de la demencia asociada a la EP (Goldman y Litvan, 2011). En la actualidad existen estudios que describen la frecuencia, fenotipo clínico y asociación con marcadores biológicos del DCL asociado a la EP, aunque los criterios operacionales para el diagnóstico de DCL-EP aún se encuentran en desarrollo por parte de la *Movement Disorder Society Task Force*. En un estudio multicéntrico del DCL-EP conducido por Aarsland et al (2010), se reportó que un 25.8% (IC 95% 23.5-28.2) de su muestra (n= 1364) fue clasificada dentro del grupo con DCL. Específicamente reportaron que las alteraciones de la memoria fueron las más comunes (13.3%), seguidas de las visuoespaciales (11.0%) y las alteraciones ejecutivas/atencionales (10.1%). En cuanto a los perfiles cognitivos, Aarsland et al. (2010), reportaron que el 11.3% de la muestra fue clasificada en DCL tipo no amnésico dominio único, 8.9% DCL tipo amnésico dominio único, el 4.8% DCL tipo amnésico múltiples dominios y el 1.3% DCL tipo no amnésico múltiples dominios. Hasta la fecha no se tiene claro si todo DCL-EP progresa a un cuadro demencial, o si existen distintas neuropatologías subyacentes o susceptibilidad genética asociada, sin embargo el estudio y diagnóstico del DCL-EP adquiere importancia para la identificación de casos que posiblemente se encuentren en riesgo de desarrollar demencia, y por lo tanto para su tratamiento precoz.

1.3 Tratamiento de la Enfermedad de Parkinson

Actualmente ningún fármaco o tratamiento quirúrgico ha demostrado inequívocamente enlentecer la tasa de progresión de la EP (Fahn, 2009), ya sea de inicio temprano o tardío. De tal forma, los objetivos del tratamiento en esta enfermedad son el intentar mantener la funcionalidad, la calidad de vida, y evitar las complicaciones relacionadas a la medicación. La bradicinesia, el temblor, la rigidez y las posturas anormales responden bien al tratamiento sintomático al inicio de la enfermedad. En contraste, los síntomas cognitivos, hipofonía y la disfunción autonómica tienden a responder pobremente. Además del tratamiento médico, se ha demostrado que el ejercicio físico y la actividad mental

contribuyen a que la calidad de vida no se deteriore rápidamente (Fahn, 2009; DeLong y Juncos, 2008). El tratamiento de la EP puede ser complejo debido a la naturaleza progresiva de la enfermedad y el despliegue de síntomas tanto motores como no motores, combinados con los efectos secundarios tempranos y tardíos asociados a las intervenciones terapéuticas (Rascol, Goetz, Koller, Poewe y Sampaio, 2002). Como se mencionó con anterioridad, los pacientes de inicio temprano aunque responden adecuadamente a la terapia farmacológica, suelen desarrollar más fácilmente discinecias y distonía en respuesta al tratamiento farmacológico (Lucking et.al., 2000; Wickremaratchi, Ben-Shlomo y Morris, 2009), la cuales generan complicaciones y disminución de su calidad de vida a una menor edad.

1.4 Planteamiento del Problema

La enfermedad de Parkinson de inicio temprano, ya sea de etiología genética o idiopática, no ha sido estudiada en todos sus ámbitos. Aunque se ha descrito en general que el deterioro cognitivo es menor al observado en los pacientes con EP de inicio tardío y que la probabilidad de desarrollar complicaciones cognitivas mayores (o demencia) es mucho menor, son pocos los estudios que han evaluado a fondo los aspectos neuropsicológicos de estos pacientes. En la población general con EP (inicio después de los 50 años), se ha descrito que las alteraciones cognitivas se presentan principalmente como disfunciones del lóbulo frontal; dificultades con tareas complejas, planeación a largo plazo y problemas en la memorización, así como en la recuperación de nueva información. Aunado a tales alteraciones, se encuentran afectados la memoria de trabajo, el funcionamiento ejecutivo, la atención, la flexibilidad mental, la función visuoespacial y la fluencia verbal.

Los pacientes que presentan esta variante de la enfermedad se encuentran en etapas altamente productivas de su vida, por lo que adquiere importancia entender su estado cognitivo, la posible contribución de éste a la discapacidad que muchos pacientes presentan y las implicaciones que su estado neuropsicológico pudieran tener para algunas opciones de tratamiento actuales, como por ejemplo la estimulación cerebral profunda. Además estudiar las características neuropsicológicas podría contribuir al entendimiento de la fisiopatología de esta variante, y si difiere de la del Parkinson de inicio tardío.

1.5 Objetivos

1. Describir las características neuropsicológicas de los pacientes con EP de inicio temprano en los siguientes dominios: atención, memoria, funciones visuoespaciales y funcionamiento ejecutivo.

Capítulo 2. Método

2.1 Sujetos

Se estudió una muestra de 30 pacientes diagnosticados con EP de inicio temprano (diagnosticados antes de los 50 años de edad) captada por el servicio de Neurología del Hospital de Especialidades Bernardo Sepúlveda del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

2.1.1 Criterios de inclusión

- Diagnóstico de EP de Inicio temprano (inicio de los síntomas antes de los 50 años de edad)

2.1.2 Criterios de exclusión

Que a través de la valoración médica, la historia clínica o la valoración neuropsicológica inicial se hubiera encontrado:

- Comorbilidad con otras enfermedades neurológicas como epilepsia, neurocisticercosis, hidrocefalia, enfermedad cerebro vascular o similares
- Diagnóstico de Parkinson dudoso, sospecha de un síndrome Parkinson-plus
- Presencia de alteraciones conductuales, incluyendo conductas obsesivo-compulsivas u otras alteraciones psiquiátricas
- Déficits sensoriales significativos que pudieran haber interferido con la evaluación

2.1.3 Características de la muestra final

Se evaluaron en total 38 pacientes, de los cuales 7 fueron descartados de la muestra final por alguna de las siguientes causas: duda sobre la edad de inicio de los síntomas (n=2), sospecha de parkinsonismo secundario (n=1) o un síndrome párkinson-plus (n=2), TCE severo (n=1) o ideas delirantes que no permitieron una correcta evaluación (n=1).

La muestra final estuvo constituida por 30 pacientes diagnosticados con EP de inicio temprano, en su mayoría hombres. La media de edad de la muestra fue de 51.53 años, con una edad media de diagnóstico de 40.30 años y un tiempo de evolución media del padecimiento de 11.23 años. La media de escolaridad de la muestra fue de 10.90 años. De los pacientes evaluados, la gran mayoría se

encontraban imposibilitados para su actividad laboral y por lo tanto retirados. Las características de la muestra se resumen en la tabla 3.

Tabla 3. Características de la muestra final de pacientes con EPIT a quien se les realizó evaluación neuropsicológica					
Variables cualitativas					
		Frecuencia	Porcentaje		
Sexo	Femenino	9	30%		
	Masculino	21	70%		
Situación laboral	Trabaja	8	26.7%		
	Retirado	22	73.3%		
Variables cuantitativas					
		Media	DE	Mínimo	Máximo
Edad		51.3	8.072	27	72
Edad dx		40.30	7.603	15	50
Evolución		11.23	7.267	1	33
Escolaridad		10.90	4.596	2	17

2.2 Instrumentos

Se utilizaron instrumentos que permiten la evaluación del estado cognitivo general, la atención (span atencional), memoria (memoria reciente y aprendizaje), del funcionamiento ejecutivo (fluencia verbal, memoria de trabajo, planeación e inhibición) y de las habilidades visuoespaciales (escaneo visual y habilidades visoconstructivas) ya que son las descritas como alteradas en general en la EP. Para ello se usaron las siguientes pruebas:

Mini Examen del Estado Mental (Mini Mental State Examination) – MMSE (Folstein, 1975)

Descripción general. Prueba de tamizaje inicialmente desarrollada para evaluar la función cognitiva de pacientes hospitalizados. Se han propuesto diferentes puntos de corte para la clasificación de sujetos con alteraciones cognitivas. Se ha observado que el nivel de educación, la edad, el género, la clase social, la cultura y la raza modifican el rendimiento en la prueba, y en algunos casos el punto de corte ha sido ajustado. La estandarización mexicana de Beaman et al (2004) incluye varias modificaciones de acuerdo a las características del lenguaje local y el nivel educativo. De acuerdo a la estandarización, se propone 23 como punto de corte ideal al ajustar la educación promedio.

A través del MMSE fue posible contar con una medida del estado cognitivo general de la población.

Test del Reloj

Descripción general. Se trata de un instrumento muy sencillo y breve de evaluación del funcionamiento cognitivo. Consiste en que el paciente ha de dibujar la carátula de un reloj. Mediante esta prueba se evalúa el análisis visual, la percepción, la ejecución motora, la atención, el lenguaje y la comprensión, y el conocimiento numérico. Para esta prueba se han propuesto diferentes criterios de calificación. Los usados en este caso corresponden a los propuestos por Cacho et al. (1999), el cual propone calificar tanto el dibujo a la orden (TRO) como a la copia (TRC) en sus tres componentes: esfera del reloj, manecillas y números (tabla 4). Los puntos de corte propuestos por estos autores para la estimación del deterioro cognitivo asociado a demencia tipo Alzheimer son 6 para TRO y 8 para TRC. Ya que se han descrito alteraciones visuoespaciales en la población de pacientes con EP, el Test del Reloj permite hacer un análisis de este procesamiento, además de que es un buen indicador de un posible diagnóstico de demencia.

Tabla 4. Criterios de calificación de Cacho et al. (1999) para el Test del Reloj

Esfera del Reloj	
Puntos	Resultados
2	Dibujo normal. Esfera circular u ovalada con pequeñas distorsiones por temblor
1	Incompleto o con alguna distorsión significativa. Esfera muy asimétrica
0	Ausencia o dibujo muy distorsionado
Manecillas del Reloj	
4	Las manecillas están en posición correcta y con las proporciones adecuadas de tamaño (la de la hora más corta)
3.5	Las manecillas en posición correcta pero ambas de igual tamaño
3	Aguja de los minutos más corta que la de la hora, con pauta horaria correcta
2	Gran distorsión en la posición de las manecillas (incluso si marcan las once y diez), cuando los números presentan errores significativos en la localización espacial
2	Cuando las manecillas no se juntan en el punto central y marcan la hora correcta
1	Cuando las manecillas no se juntan en el punto central y marcan una hora incorrecta
1	Presencia de una sola manecilla o un esbozo de las dos
0	Ausencia de manecillas o perseveración en el dibujo de las mismas
0	Efecto en forma de "rueda de carro"
Números del Reloj	
4	Todos los números presentes y en orden correcto. Solo pequeños errores en la localización espacial en menos de 4 números (ej: colocar el 8 en el espacio del 9)
3.5	Cuando los pequeños errores de localización se dan en más de 4 números
3	Todos presentes con error significativo en la localización espacial (ej: colocar el 3 en el espacio del 6)
3	Número con algún desorden de secuencia (menos de 4 números)
2	Omisión o adición de algún número, pero sin grandes distorsiones en los números restantes
2	Números con algún desorden de secuencia (4 o más números)
2	Los 12 números colocados en sentido antihorario (rotación inversa)
2	Todos los números presentes pero con gran distorsión espacial (fuera del reloj o a media esfera, etc.)
2	Presencia de los 12 números en una línea vertical, horizontal u oblicua (alineación numérica)
1	Ausencia o exceso de números con gran distorsión espacial
1	Alineación numérica con falta o exceso de números
1	Rotación inversa con falta o exceso de números
0	Ausencia o escasa representación de números (menos de 6 números)

Neuropsi Atención y Memoria (Ostrosky-Solís et al., 2003)

Descripción general. Este instrumento fue diseñado para evaluar en detalle tipos de atención entre los que se encuentran la atención selectiva, sostenida, y el control atencional; así como tipos y etapas de memoria incluyendo la memoria de trabajo, y a corto plazo y largo plazo para material verbal y

visuoespacial. El instrumento se encuentra adaptado y validado para la población mexicana entre 6 y 85 años; divide la muestra en 9 grupos de edad y tres niveles educativos. El test permite obtener puntuaciones crudas y posteriormente normalizadas de cada test individual. Las puntuaciones normalizadas cuentan con una media de 10 y una desviación estándar de 3.

Se usaron en específico los siguientes subtests: Cubos de Corsi directos, cubos de Corsi inversos, listas de palabras y fluidez semántica. Estos subtests forman parte de la evaluación de la atención, memoria y funciones ejecutivas.

Programa Integrado de Exploración Neuropsicológica “Test Barcelona” –PIEN (Peña-Casanova, 1991)

Descripción general. El PIEN representa una sistematización de la exploración neuropsicológica creada en 1986 y revisada en 2005. Es aplicable a adultos a partir de 20 años y cuenta con una puntuación específica para cada subtest en percentiles, la cual se encuentra ajustada por grupo de edad y nivel educativo. La versión completa consta de 42 subtests que evalúan una amplia gama de funciones neuropsicológicas. Las puntuaciones individuales por subprueba permiten mayor flexibilidad al elegir las áreas a evaluar en cada paciente, dando un índice de desempeño por prueba y no una puntuación global. Se emplearán los percentiles obtenidos para población mexicana elaborados por Villa (1999). Se usaron en específico los siguientes subtests: span de dígitos directos e inversos, memoria de textos inmediata y diferida, test de cubos, semejanzas e imágenes superpuestas. Dichos subtests forman parte de la evaluación de la memoria, la atención, el funcionamiento ejecutivo, las habilidades visuoespaciales y el escaneo visual.

Stroop Color Word Test (Golden, 1978)

Descripción general. Las dimensiones básicas que evalúa se relacionan con la flexibilidad cognitiva, la resistencia a la interferencia procedente de los estímulos externos, la creatividad, la psicopatología y la complejidad cognitiva. La prueba se encuentra baremada en población española general de entre 7 y 80 años; su aplicación es individual y toma alrededor de 5 minutos concluirarla. El Stroop da como resultado puntuaciones T (con media de 50 y desviación típica de 10). Los límites considerados normales se encuentran entre 35 y 65 puntos T.

En la tabla 5 se resumen las diferentes pruebas y subpruebas utilizadas, así como las variables o funciones cognitivas que cada una mide.

Tabla 5. Descripción de las pruebas aplicadas, subpruebas y variables que cada una mide			
Autor	Prueba	Subprueba	Variable (función cognitiva que evalúa)
Folstein (1975), estandarización mexicana de Beaman et al (2004)	Mini Examen del Estado Mental (MMSE)		Estado cognitivo general
		Orientación	Memoria reciente
		Repetición	Memoria a corto plazo
		Cálculo	Memoria de trabajo, cálculo

		Seguimiento de orden	Comprensión del lenguaje
		Lectura	Comprensión escrita
		Escritura	Mecánica de la escritura
		Repeticón diferida	Memoria reciente
		Copia del modelo	Habilidades visuoespaciales, praxia constructiva
		Denominación	Denominación
		Repeticón	Repeticón
Criterios de calificación de Cacho et al.(1999)	Test del Reloj		Habilidades visuoespaciales, praxia constructiva
Ostrosky-Solís et al. (2003)	Neuropsi Atención y Memoria	Cubos de Corsi directos	Span atencional visuoespacial
		Cubos de Corsi inversos	Memoria de trabajo visuoespacial
		Aprendizaje de listas de palabras	Aprendizaje y memoria
		Fluidez verbal semántica	Fluidez verbal
Peña- Casanova (1991)	PIEN	Dígitos directos	Span atencional audioverbal
		Dígitos inversos	Memoria de trabajo audioverbal
		Memoria de textos	Memoria a corto plazo y memoria reciente. Registro, codificación y evocación
		Cubos	Análisis y síntesis visuoespacial, praxia constructiva
		Semejanzas	Abstracción
		Imágenes superpuestas	Discriminación visual, escaneo visual
Golden (1978)	Stroop Color Word Test		Inhibición cognitiva, velocidad de procesamiento

2.3 Diseño y procedimiento

El diseño de la investigación fue no experimental, transversal y de tipo descriptivo.

Se realizó la evaluación de los pacientes en un máximo de dos sesiones, ya sea en el área de consulta externa o en el área de hospitalización (cuando se trató de pacientes que hayan sido ingresados como parte del protocolo de estudio pre quirúrgico para DBS). La evaluación se llevó a cabo en "on" (con el efecto de la medicación) en todos los casos.

2.4 Análisis de los datos

- El análisis de los datos se llevó a cabo en SPSS Statistics 18, a través del cual se obtuvieron las estadísticas descriptivas.
- Además se hizo un análisis cualitativo de los errores y alteraciones que arrojaron las siguientes pruebas: test de cubos, prueba del reloj, test de memoria lógica, test de imágenes superpuestas.
- Se realizó la prueba de Wilcoxon para saber si el desempeño de la muestra difirió significativamente entre las dos condiciones de aplicación de la prueba del reloj (libre y copia).

Capítulo 3. Resultados

3.1 Estado Cognitivo General

El estado cognitivo general se evaluó a través del Mini Mental State Examination. La media de ejecución de la muestra en la prueba fue de 27.33 puntos (DE= 1.971) de los 30 puntos posibles. El 96.7% de la muestra (n = 29) puntuó igual o por encima de los 23 puntos (como se ilustra en la Tabla 6), el corte establecido para deterioro cognitivo leve en la adaptación mexicana de la prueba.

Al analizar los errores se observó que los ítems con más errores fueron el ítem de cálculo, en el que el 53.33% (n=16) de los pacientes erró, y el ítem de memoria diferida, donde de igual manera el 53.33% de la muestra no logró evocar al menos una de las tres palabras. Además, el 40% (n=12) de la muestra tuvo por lo menos un error de orientación (ya sea en tiempo o lugar): el 26.66% (n=8) tuvieron errores al evocar el día del mes, un 10% (n=3) al evocar el mes del año, otro 10% se equivocó al identificar el día de la semana, y un 3.33% (n=1) al orientarse en el año; por otro lado, los errores en orientación en lugar fueron menos comunes, únicamente el 6.66% de la muestra (n=2) erraron al identificar el piso en el que se hallaba y un 3.33% (n=1) no supo la colonia en la que se encontraba situado. Otros errores observados con menor frecuencia en el MiniMental incluyeron errores en el ítem de comprensión verbal (10% de la muestra) y en un caso (3.33% de la muestra) error en el ítem de repetición.

Tabla 6. Tabla de frecuencia de puntuaciones Mini Examen del Estado Mental

Puntaje	Frecuencia	Porcentaje	P acumulado
22	1	3.3	3.3
23	1	3.3	6.7
25	3	10.0	16.7
26	3	10.0	26.7
27	7	23.3	50
28	5	16.7	66.7
29	7	23.3	90
30	3	10	100

Puntuaciones inferiores a 23 se consideran indicativo de deterioro cognitivo leve de acuerdo a la adaptación mexicana (Beaman et al., 2004).

3.2 Atención

Se evaluó el span atencional a través de la repetición de dígitos en orden directo y los cubos de Corsi en orden directo. En cuanto al span atencional audioverbal, el 83.3% de la muestra (n= 25) fue capaz de

retener al menos 5 dígitos, mientras que el restante 16.7% (n=5) únicamente pudo retener 4 dígitos, es decir obtuvo menos de los que se considera normal (un span atencional de 7 ± 2 dígitos usualmente se considera la norma). Estos resultados coinciden con los obtenidos al estandarizar las puntuaciones de acuerdo a edad y escolaridad (puntuaciones del Test Barcelona versión Breve, estandarizadas en México por Villa, 1999) donde de igual manera el 83.3% de la muestra puntúa en o sobre el percentil 40 (el límite inferior de lo considerado normal) y el restante 16.7% puntúa en o por debajo del percentil 10. Por otro lado el 43.3% de la muestra (n=13) puntuó en o por encima del percentil 80, es decir superior a la norma para su respectiva edad y escolaridad (Tabla 7).

Tabla 7. Puntuaciones estandarizadas de dígitos directos			
Percentil	Frecuencia	Porcentaje	P acumulado
<10	1	3.3	3.3
10	4	13.3	16.7
40	5	16.7	33.3
50	1	3.3	36.7
60	6	20.0	56.7
80	10	33.3	90.0
90	3	10.0	100.0
Puntuaciones obtenidas del PIEN versión Breve estandarización mexicana (Villa, 1999).			

Las puntuaciones estandarizadas de los cubos de Corsi directos (puntuaciones obtenidas del test Neuropsi Atención y Memoria de Ostrosky, 2003) muestran que nuevamente el 16.7% de los pacientes puntuaron por debajo de lo normal, mientras que 26.6% (n=8) puntúan por arriba de lo esperado para edad y escolaridad y el restante 56.6% (n=17) puntuaron dentro de lo normal (Tabla 8).

Tabla 8. Frecuencia de puntuaciones estandarizadas de cubos de Corsi

P normalizada	Frecuencia	Porcentaje	P acumulado
5	2	6.7	6.7
6	3	10.0	16.7
8	6	20.0	36.7
9	3	10.0	46.7
10	4	13.3	60.0
11	1	3.3	63.3
12	1	3.3	66.7
13	2	6.7	73.3
14	4	13.3	86.7
16	2	6.7	93.3
17	1	3.3	96.7
19	1	3.3	100

*Puntuaciones normales se consideran de 7 a 13 puntos
Puntuaciones obtenidas del Neuropsi Atención y Memoria (Ostroski, 2003).

3.3 Memoria

Para evaluar la memoria se usó la prueba de memoria de textos del Programa Integrado de Exploración Neuropsicológica de Peña (1990) y los puntajes de la estandarización mexicana de Villa (1999); además se usó la subprueba de aprendizaje de listas de palabras del Neuropsi Atención y Memoria (Ostroski, 2003).

En el test de memoria de textos los resultados fueron los siguientes: en la fase de evocación libre inmediata el 73.3% de la muestra (n=22) puntuó por debajo del percentil 40, es decir por debajo de lo considerado normal para su edad y escolaridad; llama la atención que la mitad de los pacientes que puntuaron por debajo de la norma (el 36.7% de la muestra) puntuaron por debajo del percentil 10. Del restante 26.7% (n=8) de la muestra, el 23.4% (n=7) puntuaron dentro de parámetros normales (percentiles 40 al 70), y únicamente un paciente (3.3% de la muestra) puntuó por encima de lo normal en el percentil 80; los resultados se resumen en la Tabla 9.

Contrario a lo que se ha hallado en investigaciones realizadas en pacientes con Parkinson de inicio tardío, no se observó en la presente investigación una mejoría significativa en la muestra al otorgar claves para la recuperación. En la fase de evocación inmediata con ayuda de preguntas el 63.3% de la muestra (n=19) aún puntuó por debajo del percentil 40 de acuerdo a su edad y escolaridad. Del restante 36.7% de la muestra (n=11), el 33.4% (n=10) puntuó dentro de la norma y nuevamente solo un paciente

(3.3% de la muestra) puntuó por encima de lo normal para su edad y escolaridad; los resultados se resumen en la Tabla 10.

Tabla 9. Frecuencia de puntuaciones estandarizadas memoria de textos evocación libre inmediata

Percentil	Frecuencia	Porcentaje	P acumulado
<10	11	36.7	36.7
10	6	20.0	56.7
20	3	10.0	66.7
30	2	6.7	73.3
40	1	3.3	76.7
50	2	6.7	83.3
60	3	10.0	93.3
70	1	3.3	96.7
80	1	3.3	100.0

Puntuaciones obtenidas del PIEN versión Breve estandarización mexicana (Villa, 1999).

Tabla 10. Frecuencia de puntuaciones estandarizadas memoria de textos evocación inmediata con preguntas

Percentil	Frecuencia	Porcentaje	P acumulado
<10	7	23.3	23.3
10	1	3.3	26.7
20	10	33.3	60.0
30	1	3.3	63.3
40	3	10.0	73.3
50	2	6.7	80.0
60	3	10.0	90.0
70	2	6.7	96.7
80	1	3.3	100.0

Puntuaciones obtenidas del PIEN versión Breve estandarización mexicana (Villa, 1999).

Una modificación que se hizo al protocolo de evaluación fue que al realizar las preguntas para ayudar a la evocación con claves, se rectificó a todos los pacientes la información, ya sea que hubieran codificado erróneamente o que no hubieran codificado. Posterior a esto se dejaron transcurrir 5 minutos, en los cuales se realizaron tareas no verbales y posteriormente se pasó a la fase de evocación diferida del test. Los resultados de la fase de evocación diferida son los siguientes: en la evocación libre diferida, a comparación de la evocación libre inmediata, únicamente el 33.3% de la muestra (n= 10) puntuó por debajo del percentil 40 para su edad y escolaridad. De los pacientes que puntuaron por debajo de la norma, el 10% (n=3) puntuaron por debajo del percentil 10. De la muestra restante, el 39.9% (n=12)

puntuaron dentro de parámetros normales (percentiles 40 al 70), y el restante 26.7% (n=8) puntuaron por arriba de lo esperado para edad y escolaridad (percentiles 80 al 95); los resultados se resumen en la Tabla 11.

Por último, en la fase de evocación diferida con ayuda de preguntas solo el 20% (n=6) de la muestra puntuó por debajo de lo normal (debajo del percentil 40). De la muestra restante, el 40% (n=12) puntuó dentro de lo normal para su edad y escolaridad (percentiles 40 al 70) y el otro 40% puntuó incluso superior a lo esperado para edad y escolaridad (percentiles 80 al 95); los resultados se resumen en la Tabla 12.

Tabla 11. Frecuencia de puntuaciones estandarizadas memoria de textos evocación libre diferida (5 min después)

Percentil	Frecuencia	Porcentaje	P acumulado
<10	3	10.0	10.0
10	1	3.3	13.3
20	3	10.0	23.3
30	3	10.0	33.3
50	4	13.3	46.7
60	4	13.3	60.0
70	4	13.3	73.3
80	4	13.3	86.7
90	2	6.7	93.3
95	2	6.7	100.0

Puntuaciones obtenidas del PIEN versión Breve estandarización mexicana (Villa, 1999).

Tabla 12. Frecuencia de puntuaciones estandarizadas memoria de textos evocación diferida con preguntas (5 min después)

Percentil	Frecuencia	Porcentaje	P acumulado
10	2	6.7	6.7
20	1	3.3	10.0
30	3	10.0	20.0
40	2	6.7	26.7
50	3	10.0	36.7
60	1	3.3	40.0
70	6	20.0	60.0
80	3	10.0	70.0
90	6	20.0	90.0
95	3	10.0	100.0

Puntuaciones obtenidas del PIEN versión Breve estandarización mexicana (Villa, 1999).

Las estadísticas descriptivas del número de elementos recordados (datos crudos) por la muestra en cada fase del test se resumen en la Tabla 13. El número total de elementos a recordar fue de 23 elementos en cada fase.

		Mediana	Media	DE	Rango
Recuerdo inmediato	Libre	10.5	10.45	3.87	3.5 – 19.0
	Preguntas	14.25	14.62	3.70	6.5 – 21.5
Recuerdo diferido	Libre	15.0	13.88	5.06	0.0 – 22.0
	Preguntas	19.5	18.72	4.31	9.0 – 30.0

La segunda fase de la evaluación de la memoria, el aprendizaje de listas de palabras, arrojó los siguientes resultados. La media de la muestra del promedio de palabras aprendidas en los tres ensayos fue de 6.4 palabras, con un rango desde 4 hasta 9 palabras, y una DE 1.4. El resultado de las puntuaciones estandarizadas, resumido en la Tabla 14, muestra que la mayor parte de la muestra, el 83.3% (n=25), puntuó dentro o por encima de lo normal para su edad y escolaridad: el 66.7% (n=20) puntúan dentro de lo normal y el 16.6% (n=5) superior a lo normal; el restante 16.7% puntúa por debajo de lo esperado para su edad y escolaridad. Los resultados de esta prueba concuerdan con lo que sugieren los resultados del test de aprendizaje de textos: que al repetir la información a los pacientes, y así posiblemente mejorar su registro y codificación, la mayoría de los pacientes alcanzan un nivel de desempeño normal.

P normalizada	Frecuencia	Porcentaje	P acumulado
4	1	3.3	3.3
5	3	10.0	13.3
6	1	3.3	16.7
7	4	13.3	30.0
8	2	6.7	36.7
9	2	6.7	43.3
10	6	20.0	63.3
12	5	16.7	80.0
13	1	3.3	83.3
14	4	13.3	96.7
16	1	3.3	100.0

Puntuaciones obtenidas del Neuropsi Atención y Memoria (Ostrosky et al., 2003)

3.4 Discriminación Visual y Funciones visuoespaciales

Para evaluar de manera general la función visuoespacial se usaron dos pruebas: el Test del Reloj, usando los criterios de calificación de Cacho et al (1999), y la subprueba de construcción con cubos del Programa Integrado de Exploración Neuropsicológica (PIEN) (Peña, 1999), puntuaciones de la estandarización mexicana (Villa, 2001). Además a 15 pacientes (ya que la prueba se agregó posteriormente a la batería) se les aplicó la subprueba de imágenes superpuestas igualmente del PIEN (puntuaciones de la estandarización mexicana de Villa, 1999), la cual valora la capacidad de discriminación visual.

3.4.1 Test del Reloj

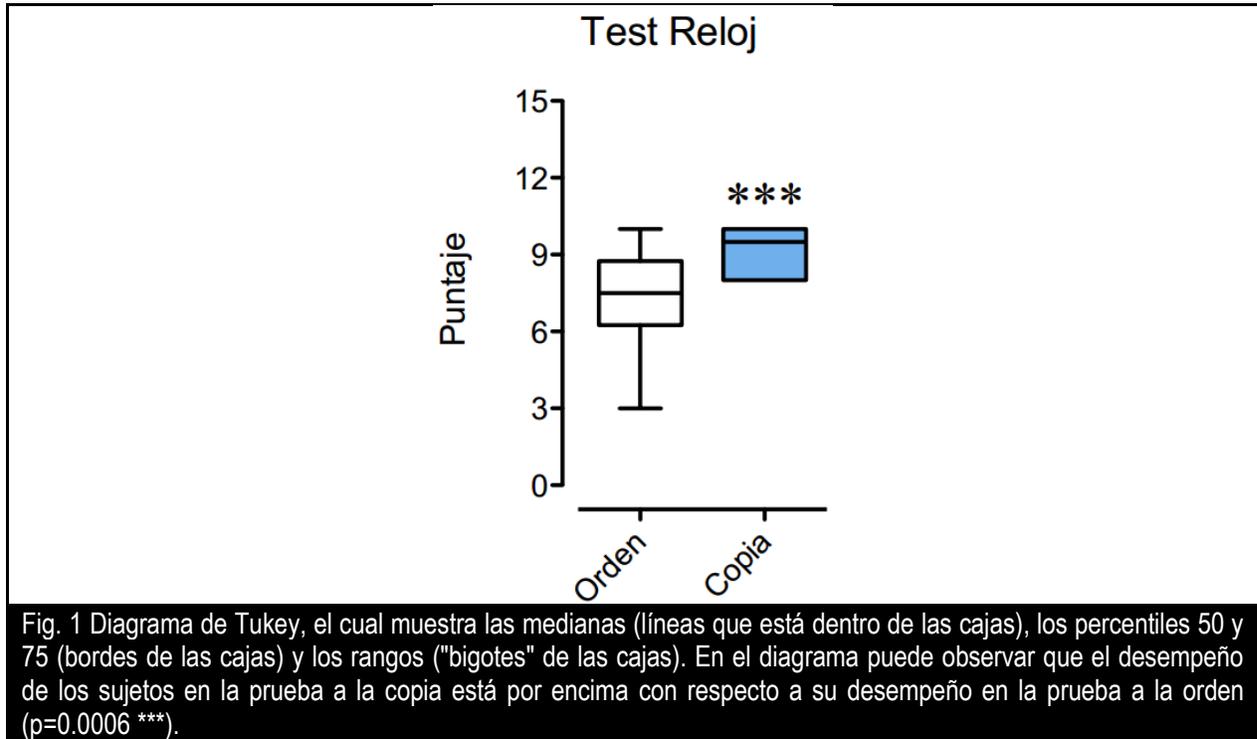
El Test del Reloj se aplicó en dos modalidades, a la orden (n=30) y a la copia (n=20). En la Tabla 4 (Capítulo 2) se resumen los criterios de calificación de Cacho y García, según los cuales el máximo de puntos a obtener son 10 y se califican tres aspectos: la esfera del reloj, las manecillas, las cuales debían marcar las 11:10 hrs., y los números. Antes de realizar la prueba se indagó que todos los pacientes supieran leer el reloj y lo hicieran habitualmente. Se le especificó a cada paciente que dibujara la carátula de un reloj, con todos sus números, y con las manecillas marcando las 11:10.

En la fase de dibujo libre la muestra obtuvo una media de ejecución de 7.37 puntos y un rango de puntuaciones entre 1 y 10 puntos. En la fase de copia la muestra obtuvo una media de ejecución de 9.13 puntos y un rango de puntuaciones entre 8 y 10 puntos; los estadísticos descriptivos se resumen en la Tabla 15. En general los pacientes mostraron más errores espaciales en la construcción de a figura en la fase de dibujo libre, los cuales se detallan más adelante.

Tabla 15. Estadísticos descriptivos Test del Reloj ejecución libre y copia				
	Mínimo	Máximo	Media	DE
Ejecución libre	1.0	10.0	7.367	2.0466
Copia	7.0	10.0	9.125	.8867

Ya que los datos provenientes de la fase de copia no se distribuyen de manera semejante a lo normal (de acuerdo al test de Kolmogorov-Smirnov) se realizó una prueba no paramétrica, la prueba de Wilcoxon (para muestras relacionadas) para determinar si el desempeño de los pacientes difiere significativamente entre las dos condiciones (el dibujo libre y el dibujo a la copia). Los resultados (Figura

1) indican que efectivamente, la ejecución entre ambas condiciones difiere significativamente ($p=0.0006^{***}$), siendo superior en la fase de copia.



La inspección detallada de los errores observados en el Test del Reloj resulta rica, ya que permite observar los errores en el análisis y la planeación visuoespacial que algunos pacientes de la muestra presentan. A continuación se detallarán los errores observados tanto en el dibujo de la esfera, como de las manecillas y los números; se usaron los mismos criterios de calificación de Cacho et al. (1999), presentados en la Tabla 14 para clasificar los errores.

La esfera del reloj, tanto en la fase de dibujo libre como de copia, fue el elemento que menos errores presentó; en la fase de dibujo libre el 93.33% ($n=28$) de los pacientes la dibujaron adecuadamente (se tomaron como correctas esferas ligeramente ovaladas o con problemas en el trazo por temblor), únicamente un paciente (3.33%) realizó una esfera con distorsión significativa y otro paciente no dibujó la esfera. En la fase de copia el 100% de la muestra dibujó adecuadamente la esfera. En la Figura 2 se muestran ejemplos de esferas dibujadas por los pacientes.

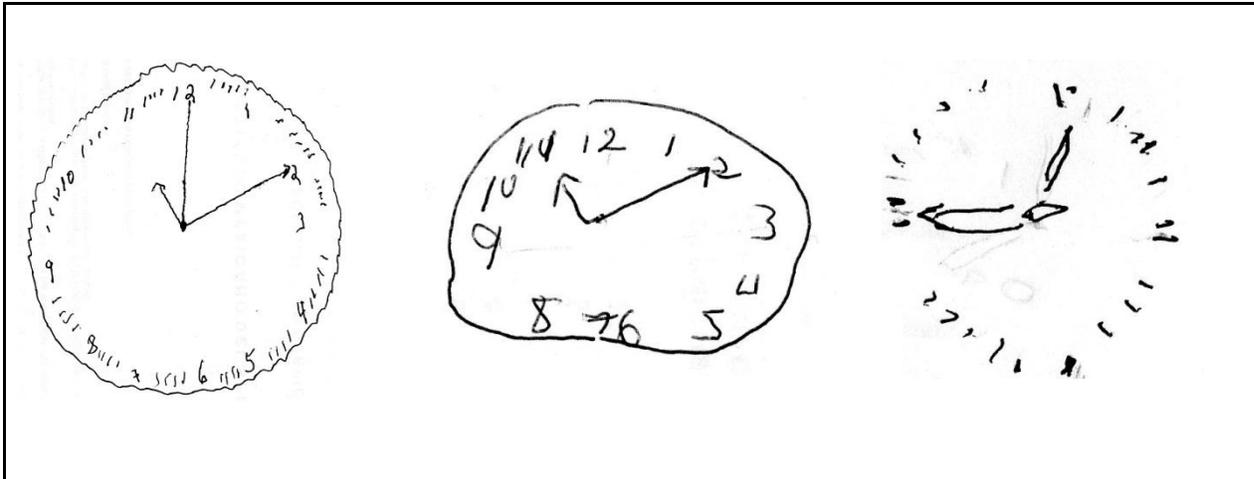
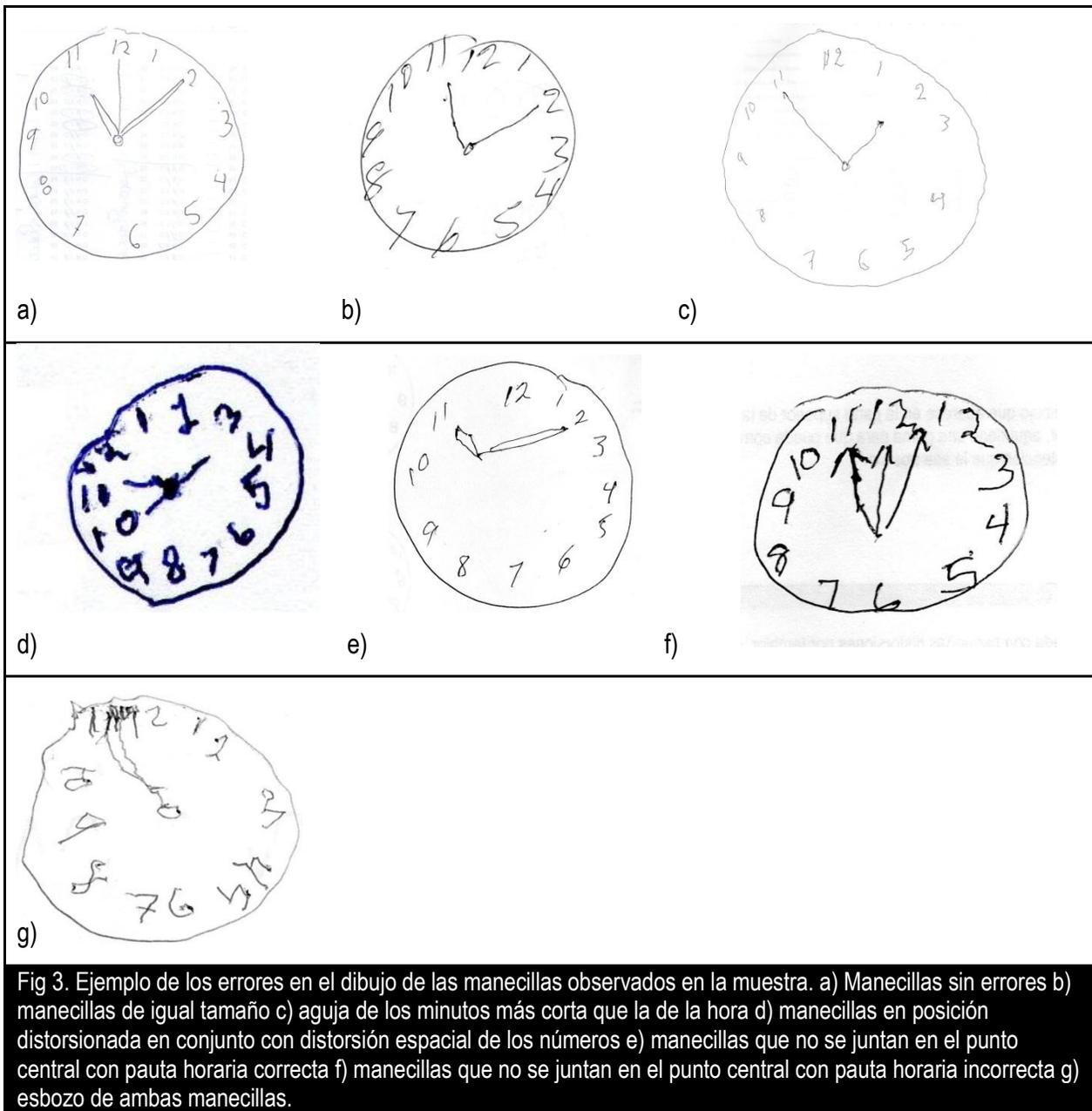


Fig. 2 Ejemplos de esferas dibujadas por los pacientes. De izquierda a derecha se muestran: a) una esfera adecuada con distorsiones por temblor b) una esfera significativamente asimétrica y 3) un reloj con ausencia de esfera.

El siguiente elemento, las manecillas, fue el que mayor cantidad de errores presentó. En la fase de dibujo libre sólo el 16.66% (n=5) de la muestra las dibujó adecuadamente, es decir, ambas manecillas, siendo la de la hora más corta que la de los minutos, marcando la hora correcta y uniéndose en el centro del reloj. En el restante 83.34% de la muestra se observó al menos alguno de los errores siguientes: el 10% (n=3) de la muestra dibujó ambas manecillas de igual tamaño, otro 10% dibujó la aguja de los minutos más corta que la de la hora (con pauta horaria correcta), 20% presentaron error significativo en la posición de las manecillas en conjunto con errores significativos en localización espacial de los números; 36.66% (n=11) de la muestra dibujaron manecillas que no se unen en el punto central de la esfera (con pauta horaria correcta), otro 10% dibujaron manecillas que no se unen en el punto central de la esfera a demás de marcar una pauta horaria incorrecta y en el caso de un paciente (3.33%) se observó únicamente un esbozo de ambas manecillas. En la Figura 3 se muestran ejemplos de algunos de los errores anteriormente mencionados.

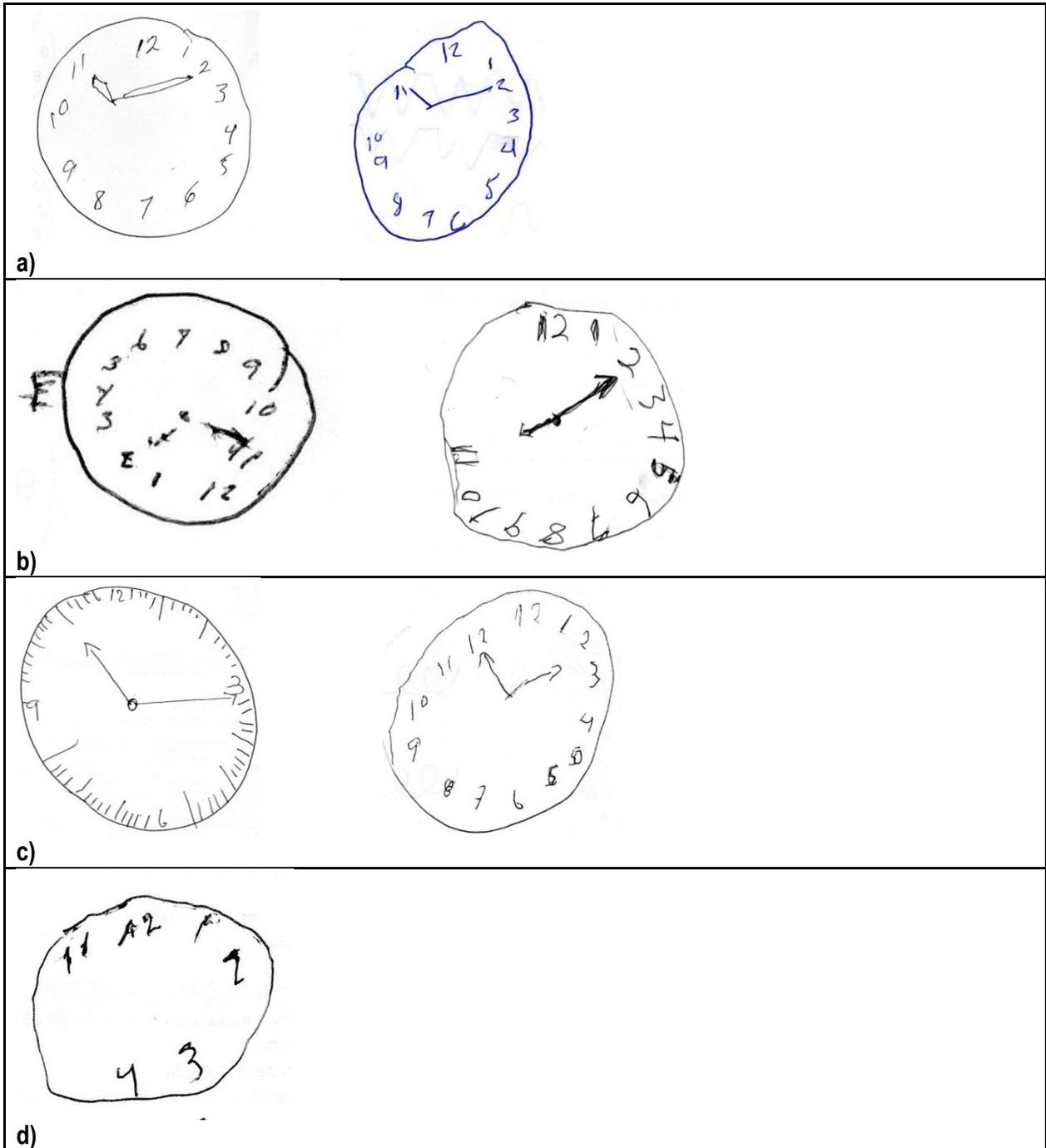
En la fase de copia los errores fueron menores. El 40% de la muestra (n=8) dibujo adecuadamente las manecillas; el 25% (n=5) dibujaron ambas manecillas de igual tamaño, el 5% (n=1) dibujó la aguja de los minutos más corta que la de la hora y un 30% (n=6) dibujó las manecillas sin juntarlas en el punto central (con pauta horaria correcta).



El último elemento evaluado, los números del reloj, se observaron con más errores nuevamente en la fase de dibujo libre que en la fase de copia. En la fase de dibujo libre el 50% de los pacientes presentaron algún error en la colocación de los números: el 16.66% (n=5) de la muestra presentaron pequeños errores de localización en más de 4 números; otro 10% (n=3) dibujó todos los números con errores significativos en la localización espacial; un 6.66% (n=2) presentó omisión o adición de algún número (sin distorsión en los restantes); otro 6.66% dibujó todos los números pero con gran distorsión en la localización espacial (fuera del reloj); otro 6.66% presentó rotación inversa de los números con falta de

números y un 3.33% (n=1) omitió todos los números. En la Figura 4 se ejemplifican los errores mencionados.

En el dibujo a la copia el 85% de la muestra (n=17) no presentaron errores significativos en la colocación de los números. En 10% (n=2) presentó pequeños errores de localización en más de 4 números y el 5% (n=1) dibujó todos los números pero con errores significativos de localización espacial.



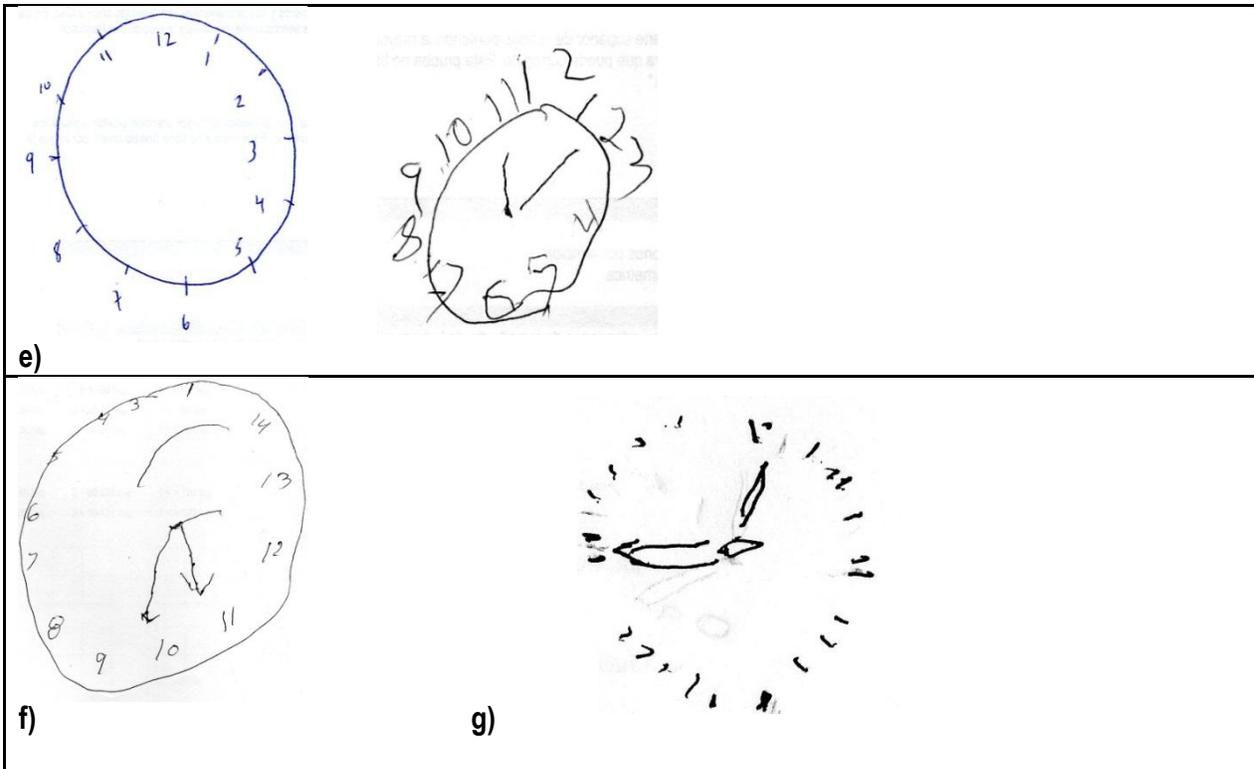
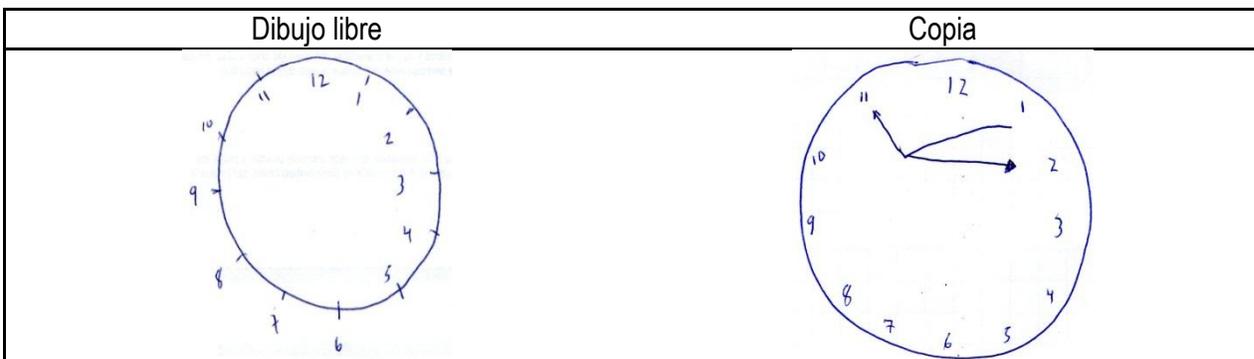


Fig. 4 Ejemplo de los errores en el dibujo de los números observados en la muestra. a) pequeños errores de localización en más de 4 números b) todos presentes con error significativo de localización c) omisión o adición de algún número, sin distorsión en los números restantes d) ausencia de números con gran distorsión espacial e) números fuera del reloj f) rotación inversa con falta de números g) ausencia de números.

En la Figura 5 se muestran ejemplos del contraste entre los dibujos realizados en la fase libre y de copia por algunos pacientes de la muestra, donde se puede apreciar la mejoría entre las dos condiciones.



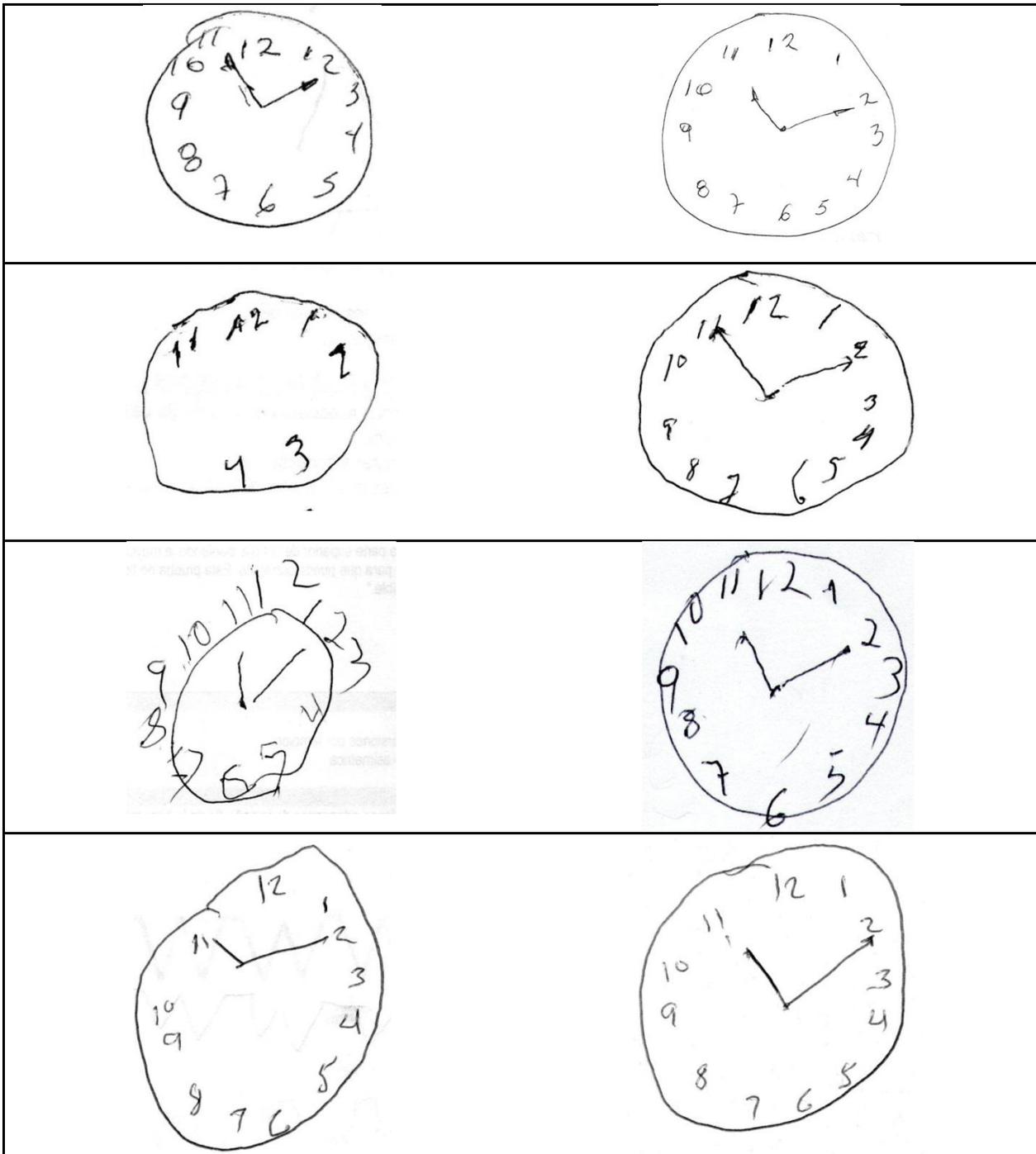


Figura 5. Ejemplos de la diferencia entre dibujos realizados en la fase libre y de copia, en la cual se les proporciona a los pacientes un modelo del cual copiar el reloj.

3.4.2 Cubos

La prueba de construcción con cubos es una tarea con componentes de análisis y síntesis visuoespacial importantes, sin embargo no hay que olvidar que existen otras funciones altamente involucradas en esta

tarea, como por ejemplo la capacidad de planeación y una correcta ejecución motora, las cuales también se han reportado como alteradas en el proceso patológico de la enfermedad de Parkinson y que por lo tanto también pueden verse reflejadas en los resultados siguientes.

Únicamente se presentan las puntuaciones estandarizadas, ya que es una prueba que puede variar significativamente de acuerdo a la edad y escolaridad. En los puntajes sin tiempo, resumidos en la Tabla 16, el 66.7% (n=20) de la muestra puntúa por debajo del percentil 40, es decir por debajo de lo considerado normal; el 9.9% (n=3) de la muestra puntuó dentro de parámetros normales y el restante 23.3% de la muestra puntuó por encima del promedio (n=7).

Tabla 16. Frecuencia de puntuaciones estandarizadas del test de cubos sin tiempo

Percentil	Frecuencia	Porcentaje	P acumulado
<10	9	30.0	30.3
10	1	3.3	33.3
20	5	16.7	50.0
30	5	16.7	66.7
40	1	3.3	70.0
60	1	3.3	73.3
70	1	3.3	76.7
95	7	23.3	100.0

Puntuaciones obtenidas del PIEN versión Breve estandarización mexicana (Villa, 1999).

Al considerar los tiempos de ejecución, el porcentaje de pacientes que tiene un desempeño por debajo de la norma incrementa ligeramente. El 70% (n=21) de la muestra se sitúa por debajo del percentil 40 y el restante 30% (n=9) se encuentra dentro de lo esperado (percentiles 40 al 70); ningún paciente puntúa por arriba de lo normal; puntuaciones resumidas en la Tabla 17.

Tabla 17. Puntuaciones estandarizadas del test de cubos con tiempo

Percentil	Frecuencia	Porcentaje	P acumulado
<10	7	23.3	23.3
10	4	13.3	36.7
20	7	23.3	60.0
30	3	10.0	70.0
40	1	3.3	73.3
50	2	6.7	80.0
60	3	10.0	90.0
75	4	10.0	100.0

Puntuaciones obtenidas del PIEN versión Breve estandarización mexicana (Villa, 1999).

Cualitativamente fue común que los pacientes reconocieran, sobre todo en el caso de las figuras más complejas, aunque en algunos casos también en las sencillas, que su construcción no era igual al modelo y sin embargo se declararan incapaces de identificar su error y encontrar la manera de manipular los cubos para corregir los errores.

3.4.3 Imágenes superpuestas

El test de imágenes superpuestas, como se mencionó con anterioridad, evalúa la discriminación visual y requiere, además de un proceso perceptivo adecuado, una correcta estrategia de exploración visual.

Los resultados del test sin tiempo son los siguientes: el 40% (n=6) de la muestra puntúa por debajo de lo esperado para edad y escolaridad, más específicamente en o por debajo del percentil 20. 20% de la muestra puntúa en los percentiles 40 y 50; el restante 40% de la muestra obtiene los máximos puntajes, los cuales se encuentran dentro del percentil 95 (las puntuaciones se resumen en la Tabla 18).

Tabla 18. Puntuaciones estandarizadas del test de imágenes superpuestas sin tiempo

Percentil	Frecuencia	Porcentaje	P acumulado
<10	1	6.7	6.7
10	4	26.7	33.3
20	1	6.7	40.0
40	2	13.3	53.3
50	1	6.7	60.0
95	6	40.0	100.0

Puntuaciones obtenidas del PIEN versión Breve estandarización mexicana (Villa, 1999).

Al tomar en cuenta el tiempo de ejecución, el 73.3% (n=11) de la muestra se sitúa por debajo del percentil 40, un 20% (n=3) en los percentiles 40 y 50, y únicamente un 6.7% (n=1) puntúa por arriba del percentil 95 (Tabla 19). La respuesta motora necesaria en esta prueba (indicar con el dedo las imágenes correctas), es mínima, por lo que es poco probable que la lentificación motora que pudieran presentar algunos pacientes como parte de su cuadro parkinsoniano, explique por sí sola las bajas puntuaciones que la mayoría de los pacientes presentan.

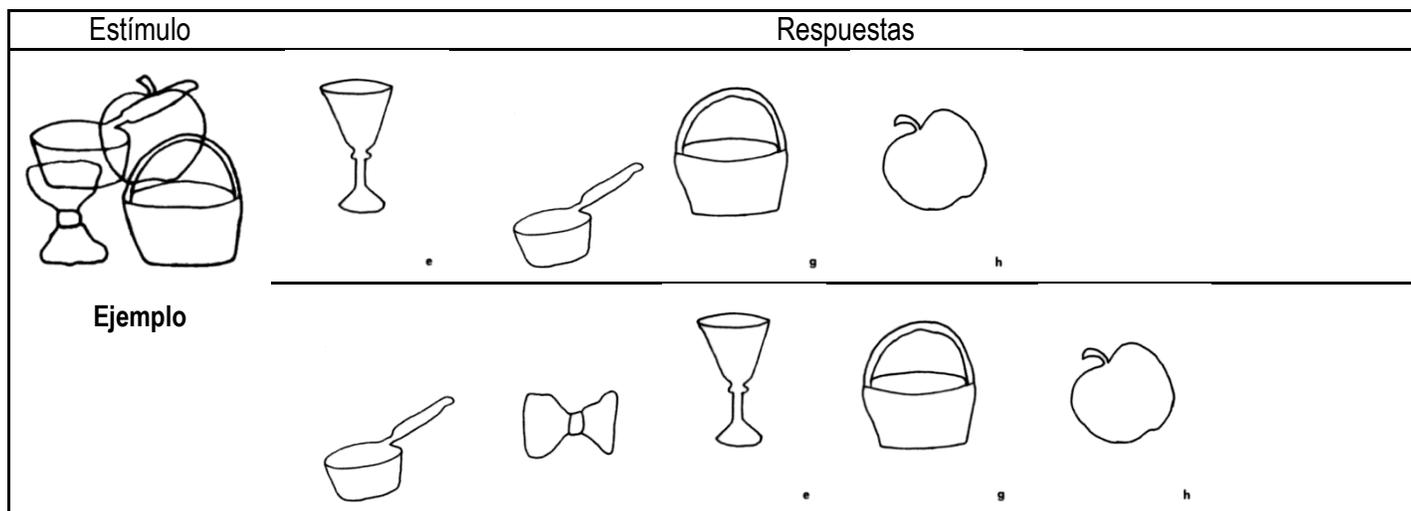
Tabla 19. Puntuaciones estandarizadas del test de imágenes superpuestas con tiempo

Percentil	Frecuencia	Porcentaje	P acumulado
<10	6	40.0	40.0
10	2	13.3	53.3
20	2	13.3	66.7
30	1	6.7	73.3
40	1	6.7	80.0
50	2	13.3	93.3
95	1	6.7	100.0

Puntuaciones obtenidas del PIEN versión Breve estandarización mexicana (Villa, 1999).

Cualitativamente se observaron diversos fenómenos que sugieren problemas de índole ejecutivo más que una alteración en el sistema perceptivo; en específico los errores cometidos por la muestra sugieren problemas con la exploración visual (los cuales ya han sido reportados en la EP de inicio tardío) que se traducen en respuestas a partir de fragmentos perceptivos, además de poca conducta crítica o comprobación de sus respuestas, y en algunos casos perseveraciones.

En la Figura 6 se ilustra la lámina estímulo y las respuestas (en orden) dadas por algunos pacientes, las cuales ilustran los errores anteriormente mencionados.





Reactivo 1



d



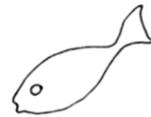
c



f



d



a



f



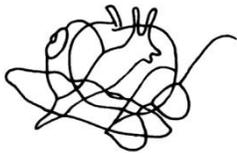
a



d



h



Reactivo 2



d



f



e



f



e



b



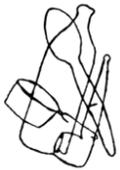
f



d



b



Reactivo 3

Ningún paciente presentó errores en el reactivo 3



Reactivo 4



a



f



h



c



b



c



a



f



h



b



b



c



f



g



h

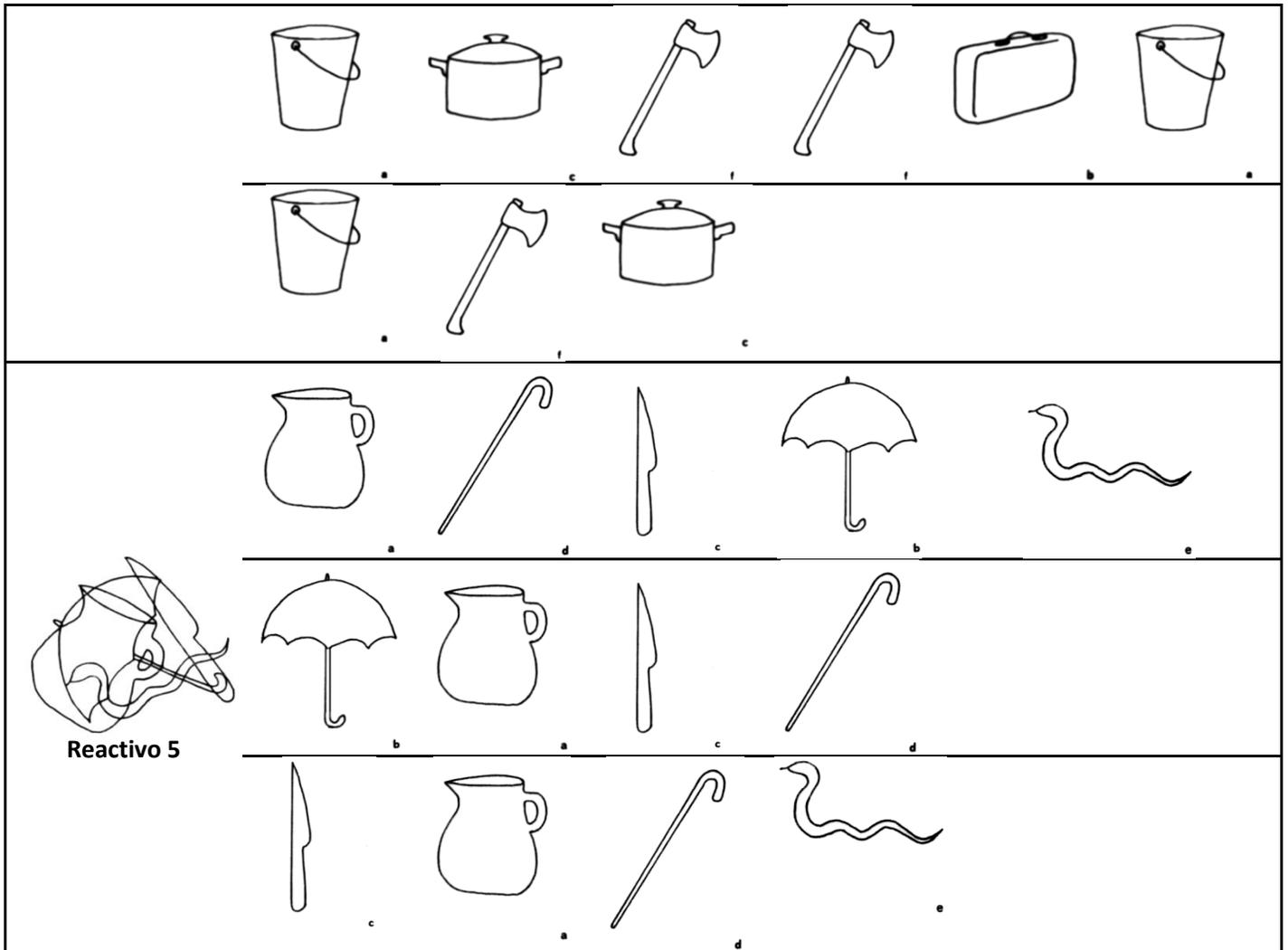


Fig. 6 Ejemplos de respuestas de la muestra en el test de imágenes superpuestas. A la izquierda se muestra el estímulo y a la derecha las respuestas en el orden dadas por algunos pacientes.

En la Tabla 20 se resume la cantidad de pacientes de la muestra que presentó, en al menos un reactivo, perseveraciones (señalar dos veces la misma figura), intrusiones (señalar una figura que no forma parte del estímulo) y respuestas incompletas (no señalar alguna de las figuras que aparecen en el estímulo).

Error	Cantidad (n=15)	
	Número	Porcentaje
Perseveraciones	4	26.66%
Intrusiones	9	60.00%
Respuestas incompletas	9	60.00%

3.5 Funciones Ejecutivas

Se evaluó la abstracción a través del subtest de semejanzas del PIEN (puntuaciones obtenidas del PIEN versión Breve estandarización mexicana de Villa, 1999), la fluidez verbal semántica a través del número de animales que los pacientes pudieron denominar en un minuto (puntuaciones estandarizadas del Neuropsi Atención y Memoria de Ostrosky et al., 2003); la memoria de trabajo a través de la repetición de dígitos en orden inverso (PIEN versión Breve, Villa, 1999) y los cubos de Corsi en orden inverso (Neuropsi Atención y Memoria de Ostrosky et al., 2003); la inhibición cognitiva, a través del Stroop Color Word Test y la subprueba de reacciones inversas del SKT; y la flexibilidad cognitiva a través del WCST (esta última prueba solo se aplicó a la mitad de la muestra, ya que fue agregada posteriormente).

3.5.1 Abstracción

El test de semejanzas arrojó los siguientes resultados: el 26.7% (n=8) de la muestra puntuó por debajo de lo esperado para su edad y escolaridad (percentil 40); un 53.3% (n=16) puntuó entre los percentiles 40 y 70, y el restante 20% (n=6) puntuó por encima del percentil 70, es decir por encima de la norma para su edad y escolaridad; puntuaciones resumidas en la Tabla 22.

Tabla 21. Frecuencia de puntuaciones estandarizadas del test de semejanzas			
Percentil	Frecuencia	Porcentaje	P acumulado
<10	2	6.7	6.7
20	3	10.0	16.7
30	3	10.0	26.7
40	7	23.3	50.0
60	6	20.0	70.0
70	3	10.0	80.0
80	4	13.3	93.3
95	2	6.7	100.0
Puntuaciones obtenidas del PIEN versión Breve estandarización mexicana (Villa, 1999).			

3.5.2 Fluidez verbal semántica

La muestra obtuvo un promedio de 19.07 palabras emitidas en un minuto, con una desviación estándar de 4.525 palabras y un rango entre 12 y 31 palabras. Al estandarizar los puntajes por edad y escolaridad

(Tabla 22), un 13.3% (n=4) de la muestra tiene un desempeño por debajo de la norma, el 76.7% (n=23) de la muestra es normal y el restante 10% (n=3) puntúa superior a lo esperado.

Tabla 22. Frecuencia de puntuaciones estandarizadas del test de fluidez verbal semántica			
P estandarizada	Frecuencia	Porcentaje	P acumulado
6	4	13.3	13.3
7	3	10.0	23.3
8	6	20.0	43.3
9	2	6.7	50.0
10	4	13.3	63.3
11	2	6.7	70.0
12	5	16.7	86.7
13	1	3.3	90.0
14	2	6.7	96.7
15	1	3.3	100.0
Puntuaciones obtenidas del Neuropsi Atención y Memoria (Ostrosky et al., 2003)			

3.5.3 Memoria de trabajo

La muestra obtuvo una media de 3.47 dígitos repetidos verbalmente en orden inverso, con una desviación estándar de 0.9 dígitos y un rango entre 2 y 5 dígitos. Al estandarizar las puntuaciones (Tabla 23) de acuerdo a edad y escolaridad, el 46.7% (n=14) de la muestra se sitúa por debajo del percentil 40; el 33.3% (n=10) lo hace por debajo del percentil 60, y el restante 20% (n=6) por arriba del percentil 70.

Tabla 23. Frecuencia de puntuaciones estandarizadas del test de repetición de dígitos en orden inverso			
Percentil	Frecuencia	Porcentaje	P acumulado
<10	1	3.3	3.3
10	1	3.3	6.7
20	5	16.7	23.3
30	7	23.3	46.7
60	10	33.3	80.0
80	2	6.7	86.7
95	4	13.3	100.0
Puntuaciones obtenidas del PIEN versión Breve estandarización mexicana (Villa, 1999).			

Casi la mitad de la muestra presenta alteración en la memoria de trabajo de acuerdo al test de repetición de dígitos en orden inverso, lo cual concuerda con los errores observados en alrededor del 53% de los

pacientes en el ítem de cálculo del Mini Mental, el cual también implica a la memoria de trabajo audioverbal.

En cuanto a los cubos de Corsi en orden inverso, la muestra obtuvo una media de 4.83 cubos señalados de manera inversa, con una desviación estándar de .874 y un rango entre 4 y 7 cubos, superior al observado en la repetición verbal de dígitos en orden inverso. En este caso, al estandarizar los datos por edad y escolaridad, ningún paciente puntuó por debajo de la norma, el 86.7% de la muestra puntuó dentro de la norma, y el restante 13.3% puntuó superior a la media (los datos se resumen en la Tabla 24).

Tabla 24. Frecuencia de Puntuaciones estandarizadas cubos de Corsi inversos			
P estandarizada	Frecuencia	Porcentaje	P acumulado
7	6	20.0	20.0
9	8	26.7	46.7
10	4	13.3	60.0
11	5	16.7	76.6
13	3	10.0	86.7
14	1	3.3	90.0
15	1	3.3	93.3
19	2	6.7	100.0
Puntuaciones estandarizadas obtenidas del Neuropsi Atención y Memoria (Ostorsky et al., 2003)			

3.5.4 Inhibición cognitiva

El Stroop Color Word Test esta conformado por tres páginas (tres fases), cada una con cien elementos distribuidos en cinco columnas; en la primera página, formada por las palabras “rojo”, “verde” y “azul” ordenadas al azar e impresas en tinta negra, el paciente deberá leer la mayor cantidad de palabras en 45 segundos. En la segunda página, la cual consiste en 100 elementos iguales (“XXXX”) impresos con tinta azul, verde o roja, el paciente debe nombrar la mayor cantidad de colores en 45 segundos. En la tercera página, que contiene las palabras “verde”, “rojo” y “azul” impresas en un color distinto al que le corresponde la palabra escrita, el paciente debe nombrar la mayor cantidad de colores en los que se encuentran impresas las palabras en 45 segundos.

Las puntuaciones del Stroop Color Word Test que a continuación se presentan se encuentran corregidas por edad, de acuerdo a la estandarización española de TEA (2001). La Tabla 25 muestra las correcciones realizadas de acuerdo a la edad.

Tabla 25. Corrección de las puntuaciones del Stroop Color Word Test de acuerdo a la edad, según la estandarización española realizada por TEA (2001)

Rango de edad	Puntuación corregida		
	Palabra (P)	Color (C)	Palabra-Color (PC)
Adultos de 45 a 64 años	P+8	C+4	P+5
Adultos de 64 a 80 años	P+14	C+11	PC+15

De la muestra de 30 pacientes, únicamente se le aplicó la prueba a 26 de ellos. En dos casos no fue posible aplicar la prueba debido a daltonismo, en otros dos casos la aplicación fue invalidada.

El promedio de palabras leídas en la primera fase del test (P) fue de 76.62 palabras, con una desviación estándar de 22.651 palabras y un rango entre 20 y 118 palabras leídas. En la segunda fase del test (C), la muestra nombró en promedio 51.42 colores, con una desviación estándar de 10.904 y un rango entre 34 y 72 colores nombrados. En la tercera y última fase del test (PC), la muestra nombró en un promedio de 30.04 colores, con una desviación estándar de 9.837 y un rango entre 15 y 52 colores nombrados; estos resultados se resumen en la Tabla 26.

Tabla 26. Estadísticos descriptivos de las puntuaciones crudas obtenidas por la muestra en las tres fases del Stroop Color Word Test

Fase	Media	DE	Rango	Mínimo	Máximo
Palabra (P)	76.62	22.651	88	20	108
Color (C)	51.42	10.904	38	34	72
Palabra-Color (PC)	30.04	9.837	37	15	52

En el Stroop las puntuaciones directas se convierten a puntuaciones T, las cuales tienen una media de 50 y una desviación estándar de 10; de acuerdo a las indicaciones de la estandarización española los límites considerados normales se encuentran entre 35 y 65 puntos T en cualquiera de las puntuaciones (P, C o PC). Con base en lo anterior, en la primera fase del test (P), el 34.6% (n=9) de la muestra mostró un desempeño por debajo de lo esperado; el restante 65.4% (n=17) puntúa entre los 35 y 54 puntos T (dentro de la norma); la Tabla 27 muestra la frecuencia de puntuaciones obtenidas en la primera fase (P) del test.

Tabla 27. Frecuencia de Puntuaciones estandarizadas en la primera fase del Stroop (P)

PT	Frecuencia	Porcentaje	P acumulado
19	1	3.8	3.8
20	2	7.7	11.5
28	1	3.8	15.4
29	1	3.8	19.2
31	2	7.7	26.9
34	2	7.7	34.6
35	1	3.8	38.5
36	2	7.7	46.2
37	1	3.8	50.0
38	3	11.5	61.5
40	1	3.8	65.4
44	3	11.5	76.9
48	3	11.5	88.5
50	1	3.8	92.3
54	2	7.7	100.0

PT= puntuaciones típicas; $m=50$ $de=10$
Puntuaciones de la estandarización española realizada por TEA (2001)

En la segunda fase del test (C), el 61.5% ($n= 16$) de la muestra tiene un desempeño por debajo de los 35 puntos T y el restante 38.5% ($n=10$) lo hace entre los 36 y los 48 puntos T; es decir ningún paciente de la muestra puntuó en o por encima de la media. Estos resultados se resumen en la Tabla 28.

Tabla 28. Frecuencia de Puntuaciones estandarizadas en la segunda fase del Stroop (C)

PT	Frecuencia	Porcentaje	P acumulado
20	1	3.8	3.8
22	3	11.5	15.4
24	1	3.8	19.2
26	1	3.8	23.1
28	1	3.8	26.9
30	1	3.8	30.8
32	5	19.2	50.0
34	3	11.5	61.5
36	1	3.8	65.4
38	5	19.2	84.6
39	1	3.8	88.5
40	1	3.8	92.3
44	1	3.8	96.2
48	1	3.8	100.0

PT= puntuaciones típicas; $m=50$ $de=10$

En la tercera fase del test (PC), el 34.6% (n=9) de la muestra tiene un desempeño inferior a los 35 puntos T, es decir por debajo de lo esperado, y el restante 65.4% de la muestra puntúa entre los 35 y los 57 puntos T (dentro de la norma); las puntuaciones de la tercera fase se resumen en el cuadro 29.

Tabla 29. Frecuencia de Puntuaciones estandarizadas en la tercera fase del Stroop (PC)

PT	Frecuencia	Porcentaje	P acumulado
20	1	3.8	3.8
26	1	3.8	7.7
28	2	7.7	15.4
29	1	3.8	19.2
30	2	7.7	26.9
32	1	3.8	30.8
34	1	3.8	34.6
35	2	7.7	42.3
36	1	3.8	46.2
37	1	3.8	50.0
38	2	7.7	57.7
39	1	3.8	61.5
40	1	3.8	65.4
41	1	3.8	69.2
42	2	7.7	76.9
43	1	3.8	80.8
44	1	3.8	84.6
46	1	3.8	88.5
52	1	3.8	92.3
54	1	3.8	96.2
57	1	3.8	100.0

PT= puntuaciones típicas; $m=50$ $de=10$
Puntuaciones de la estandarización española realizada por TEA (2001)

Alrededor de una tercera parte de la muestra puntúa por debajo de lo esperado tanto en la primera como en la tercera fase del test, y esta cifra aumenta a más de la mitad de la muestra en la segunda etapa de la prueba. Las bajas puntuaciones en la primera y segunda fase (lectura de palabras y denominación de colores) en ausencia de problemas aléxicos o de la percepción del color, pueden ser sugestivos de una disminución en la velocidad de procesamiento.

3.6 Resumen

En la Tabla 30 se resumen los subtests de la batería aplicada, donde al menos una tercera parte de la muestra puntuara por debajo de lo esperado o presentarían errores en la valoración cualitativa.

Tabla 30. Resumen de los subtests donde al menos una tercera parte de la muestra puntuara por debajo de lo esperado o tuviera errores cualitativos. Las pruebas indicadas con Pc son donde el porcentaje de pacientes en la columna de la derecha cayó por debajo del percentil 40 (el límite inferior de lo considerado normal).

Función	Prueba	% de pacientes	
Cognición general	MMSE	Errores cálculo	53.33%
		Errores memoria diferida	53.33%
Memoria inmediata	Textos libre Pc		73.3%
	Textos preguntas Pc		63.3%
Visuoespacial	Reloj	Errores manecillas	83.34%
		Errores números	50%
	Cubos Pc		66.7%
Discriminación visual	Imágenes superpuestas	Pc Sin tiempo	40%
		Pc Con tiempo	66.7%
		Intrusiones	60.0%
		Respuestas incompletas	60.0%
FE	Dígitos inversos Pc		46.7%
		Palabra PT	34.6%
	Stroop	Color PT	61.5%
		Palabra –color PT	34.6%

En resumen, de la evaluación cuantitativa, se puede decir que un porcentaje importante de pacientes presentaron puntuaciones por debajo de lo normal en la evaluación de la memoria, de las funciones visuoespaciales y solo en algunos aspectos específicos del funcionamiento ejecutivo. Cualitativamente fue posible realizar un análisis neuropsicológico de los errores de algunas pruebas, entre ellas el test del reloj y el test de imágenes superpuestas. En el test del reloj se observan errores, sobre todo en el dibujo libre, que sugieren errores de análisis y síntesis visuoespacial, los cuales mejoran con en la fase de copia. Al analizar los errores del test de imágenes superpuestas, los errores sugieren dificultades ejecutivas y de escaneo visual.

Capítulo 4. Discusión y Conclusiones

4.1 Discusión de Resultados

Al revisar cada caso individualmente, únicamente uno de los participantes tuvo ejecuciones dentro de la norma en todos los subtests de la batería aplicada, y esto sin contar los errores cualitativos que presentó en el dibujo libre del reloj; el hallazgo anterior hace más difícil atribuir las puntuaciones bajas en algunas áreas solo a un grupo de pacientes, quienes pudieran tener una mayor afectación global. La mayor parte de los pacientes presentó dificultad focal en algunas de las áreas evaluadas.

Los hallazgos ya descritos hacen en general difícil sostener que el funcionamiento cognitivo se encuentra preservado en los pacientes con Parkinson de inicio temprano; si bien las alteraciones observadas no representan un estado demencial, se observa un gran porcentaje de pacientes con alteraciones mnésicas y visuoespaciales principalmente, y en menor grado en la memoria de trabajo. Hay que tomar en cuenta, como se describió en las características de la muestra, que la mayor parte de los pacientes estudiados se encontraban al momento de la evaluación ya incapacitados para laborar, es decir retirados, lo que implica que la muestra en general se encuentra en un estadio más avanzado de la enfermedad o bien presenta complicaciones importantes por el uso crónico de L-dopa (discinecias), una situación común en la variante de inicio temprano. En cualquier caso, surge el cuestionamiento del papel que las alteraciones neuropsicológicas halladas en la muestra pudieran haber jugado en la discapacidad laboral de los pacientes.

Aunque en algunos estudios realizados con pacientes diagnosticados con Parkinson de inicio tardío no demenciados reportan disminución en la capacidad atencional y concentración (Aarsland et al., 2010; Goldman y Litvan, 2011), en general los déficits atencionales significativos (fluctuación atencional) se han reportado con mayor frecuencia en la demencia asociada a la EP (Alberca, 2007; Meireles y Massano, 2012). Aunque la presente investigación no evaluó el sostén atencional, únicamente el span atencional, este aspecto de la atención se halló sin alteración en la mayor parte de los pacientes evaluados.

Un hallazgo importante de la presente investigación fue que un alto porcentaje de pacientes presentaron puntuaciones por debajo de lo normal para su edad y escolaridad en el test de memoria lógica, y que estas puntuaciones no mejoraron significativamente al brindar claves para la recuperación. Por otro lado, en el test de aprendizaje de listas de palabras, en el cual la información es repetida varias veces, el 83.3% de la muestra puntuó dentro o por arriba de lo esperado para su edad y escolaridad. Estos

resultados sugieren, en primer lugar, que el déficit mnésico no corresponde únicamente a un problema de recuperación de la información (ya que no mejoró con las claves); y por otro lado que la muestra se beneficia de la repetición de la información, la cual suele mejorar el registro y la codificación de la misma. Estos hallazgos no concuerdan con lo típicamente reportado en la literatura, donde se menciona que los déficits mnésicos en la EP (en estudios con pacientes de inicio tardío) suelen caracterizarse por problemas en lo que llaman memoria de evocación (Foltynie, Brayne, Robbins y Barker, 2004; Gunzler et.al., 2011) y se relacionan con el funcionamiento ejecutivo. Lo que sugieren los hallazgos del test de memoria lógica y del test de aprendizaje se acerca más a lo que ha sido también reportado, pero de manera menos consistente, es decir, que al menos en ciertos pacientes pueden existir alteraciones en la codificación de información (Foltynie, Brayne, Robbins y Barker, 2004; Weintraub et al., 2004).

Las alteraciones visuoespaciales y visoconstructivas han sido comúnmente reportadas en estudios con pacientes de inicio tardío, tanto en pacientes no demenciados (con deterioro cognitivo leve) (Levin y Katzen, 2005; Crucian et al., 2010; Muslimovic, Schmand, Speelman, y De Haan 2007), como en pacientes con demencia asociada a la EP (Alberca, 2007; Otero,2008). Los hallazgos de este estudio sugieren que la capacidad de análisis y síntesis visuoespacial también se encuentra alterada en los pacientes con Parkinson de inicio temprano. En el caso de la construcción con cubos, sobre todo, habrá que considerar que algunos déficits ejecutivos (que han sido comúnmente descritos en la EP de inicio tardío) como los problemas de planeación y flexibilidad cognitiva, también pudieron jugar un papel considerable en las bajas puntuaciones observadas en la muestra estudiada.

El escaneo visual también se ha reportado consistentemente alterado (Crucian et al., 2010; Matsumoto et al., 2011), en estudios con pacientes con EP de inicio tardío; nuevamente las fallas ya analizadas observadas en el test de imágenes superpuestas del presente estudio son sugestivas de alteraciones en el escaneo visual en pacientes con EP de inicio temprano. Diferentes etiologías han sido sugeridas para este déficit, entre ellas sacadas hipométricas, dificultad en el descanclaje visuoespacial y déficits ejecutivos; la tarea que se usó, sin embargo, no permite establecer la etiología de los errores observados, por lo que será necesaria mayor investigación al respecto.

Al revisar la ejecución en las tareas de funcionamiento ejecutivo, se halló alteración en la memoria de trabajo audioverbal (de acuerdo al test de dígitos en orden inverso) en un porcentaje considerable de los pacientes (46.7%); este hallazgo concuerda con los reportes de alteración de la memoria de trabajo desde fases tempranas de la enfermedad en estudios con EP de inicio tardío (Bublak et al., 2002; Saling

y Bradshaw, 2008). Otras funciones evaluadas, entre ellas la fluidez verbal, la abstracción y la memoria de trabajo visuoespacial no mostraron alteración en porcentajes altos de la muestra (13.3%, 26.7%, 0% respectivamente). En el caso de la inhibición cognitiva, los resultados del Stroop (puntuaciones bajas en P, C y PC) sugieren, más que una alteración específica de la capacidad de inhibición cognitiva, una disminución en la velocidad de procesamiento en cierto porcentaje de la muestra. Otras funciones ejecutivas descritas como alteradas en la EP de inicio tardío, entre ellas la flexibilidad cognitiva (cambio de set) y la planeación, no fueron estudiadas explícitamente, aunque hay que considerar la posibilidad de que las bajas puntuaciones en el test del reloj y la construcción con cubos puedan estar reflejando cierta alteración en estos dominios. El presente estudio es sugestivo de que al menos algunos aspectos del funcionamiento ejecutivo, como la memoria de trabajo, se encuentran alterados en la EP de inicio temprano. El estudio también sugiere, de manera indirecta, que otras áreas del funcionamiento ejecutivo, entre ellas la planeación, la flexibilidad cognitiva y la velocidad de procesamiento pudieran estar alteradas, aunque se requiere mayor investigación al respecto.

La presente investigación muestra alteraciones mnésicas, visuoespaciales, de escaneo visual y ejecutivas en los pacientes estudiados en comparación con lo esperado para su respectiva edad y nivel de escolaridad; tales deficiencias se asemejan a las descritas en la enfermedad de Parkinson de inicio tardío. Aunque se requiere mayor investigación al respecto, el estudio sugiere que estas alteraciones son comunes en esta variante de la enfermedad y pudieran representar un cuadro de deterioro cognitivo leve asociado a la enfermedad de Parkinson, lo que constituye una categoría diagnóstica definida (Aarsland et al., 2010; Goldman y Litvan, 2011) y que ha adquirido importancia en los últimos años, en parte por la posibilidad de representar un estado prodrómico de la demencia asociada a la enfermedad de Parkinson (Goldman y Litvan, 2011). Aunque la literatura establece que la posibilidad de desarrollar demencia en el Parkinson de inicio temprano es menor, el antecedente de deterioro cognitivo leve en estos pacientes hace necesario la realización de estudios longitudinales para estudiar a fondo la incidencia de demencia en esta variante de la enfermedad.

4.2 Conclusiones

Considerando en conjunto los hallazgos de la presente investigación, es posible concluir que la muestra de pacientes con enfermedad de Parkinson de inicio temprano estudiados manifiesta alteraciones neuropsicológicas focales, específicamente fallos de memoria, análisis y síntesis visuoespacial, exploración visual y memoria de trabajo, los cuales se asemejan a los descritos en la población con

Parkinson de inicio tardío y pueden representar un diagnóstico de deterioro cognitivo leve asociado a la EP.

Se planteó como objetivo principal de la presente investigación describir las características neuropsicológicas de los pacientes con EP de inicio temprano en los siguientes dominios: atención, memoria, funciones visuoespaciales y funcionamiento ejecutivo; fue posible cumplir con el objetivo y la descripción detallada de los distintos dominios planteados se realizó en el capítulo 3.

4.3 Limitaciones del estudio

En retrospectiva, al considerar los puntos que pudieron haberse mejorado en el diseño y proceso de la investigación, resalta la necesidad de haber incluido un grupo control. Aunque los resultados se compararon con las normas para cada prueba, algunas de éstas no se encuentran adecuadas a la población mexicana y a las características de la muestra, por lo que un grupo control hubiera arrojado resultados con mayor solidez y hubiera permitido la realización de otro tipo de análisis estadísticos.

En cuanto a los instrumentos utilizados, algunos de ellos entre los que se encuentran el test de cubos, el test de imágenes superpuestas y el test del reloj, requieren, en mayor o menor medida, respuestas motoras; tomando en cuenta que el movimiento, ya sea por temblor, rigidez, bradicinesia o discinecias, se encuentra alterado en la EP, existe la necesidad de cuestionar la influencia de esta variable sobre el desempeño en las pruebas mencionadas. En el presente estudio se hizo un esfuerzo por controlar la influencia de las alteraciones del movimiento al calificar e interpretar los resultados de la pruebas; sin embargo, sería ideal desarrollar paradigmas que fuera posible usar en ambientes clínicos, donde se pudiera omitir totalmente la influencia de la alteración del movimiento al estudiar los distintos dominios cognitivos.

4.4 Perspectivas

Por último, los hallazgos de la presente investigación subrayan la importancia de dar seguimiento a esta población, a manera de investigar la probable progresión de los déficits hallados, la contribución de éstos a la discapacidad laboral que presentan y la posible progresión a estados demenciales.

Existen diferentes genes que pueden estar involucrados en la etiología de la EP de inicio temprano; algunas mutaciones son heredadas de manera recesiva, otras de manera dominante, algunas son esporádicas, y otros pacientes no presentan mutaciones genéticas. Es necesario, por lo tanto, también

estudiar si existen diferencias entre los perfiles cognitivos de los pacientes con EP de inicio temprano con distintos genotipos.

Finalmente, los pacientes con EP de inicio temprano se han sugerido como candidatos ideales a ciertos tratamientos como la estimulación cerebral profunda; tomando en cuenta los hallazgos de esta investigación, será necesario investigar el efecto que la estimulación cerebral profunda pudiera tener sobre los déficits cognitivos hallados en estos pacientes.

Referencias

- Aarsland, D., Andersen, K., Larsen, J.P., Lolk, A., Nielsen, H., Kragh-Sorensen, P. (2001). Risk of dementia in Parkinson's disease: A community-based, prospective study. *Neurology*, 56, 730–736.
- Aarsland, D., Bronnick, K., Williams-Gray, C., Weintraub, D., Marder, K., Kulisevsky, J ... Emre, M. (2010). Mild Cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology*, 75, 1062-1069.
- Alberca, R. (2007). Demencia en la enfermedad de Parkinson. En R. Alberca y S. López-Puosa (Eds.), *Enfermedad de Alzheimer y otras demencias: Tomo II* (pp.363-380). México: Editorial Médica Panamericana.
- Appollonio, I., Grafman, J., Clark, K., Nichelli, P., Zefiro, T., & Hallett, M. (1994). Implicit and explicit memory in patients with Parkinson's disease with and without dementia. *Archives of Neurology*, 51, 359–367.
- Azuma, T., Cruz, R. F., Bayles, K. A., Tomoeda, C. K., y Montgomery Jr., E. B. (2003). A longitudinal study of neuropsychological change in individuals with Parkinson's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 18(12), 1115-1120. doi:10.1002/gps.1022.
- Barone, P., Antonini, A., Colosimo, C., Marconi, R., Morgante, L., Avarello, T. P. ... & Dotto, P. D. (2009). The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 24: 1641–1649. doi: 10.1002/mds.22643
- Bennet, D. A., Beckett, L. A., Murray, A. M., Shannon, K. M., Goetz, C. G., Pilgrim, D. M., & Evans, D. A. (1996). Prevalence of parkinsonian signs and associates mortality in a community population of older people. *New England Journal of Medicine*, 334, 71-76.
- Braak, H., Del Tredici, K., Rub, U., de Vos, R., Jansen, E.N.H. & Braak, E. (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging*, 24: 197–211.
- Bublak, P., Muller, U., Gron, G., Reuter, M., & von Cramon, D. Y. (2002). Manipulation of working memory information is impaired in Parkinson's disease and related to working memory capacity. *Neuropsychology*, 16(4), 577-590.
- Cacho, J., García, R., Arcaya, J., Vicente, J.L. y Lantada, N. (1999). Una propuesta de aplicación y puntuación del test del reloj en la enfermedad de Alzheimer. *Revista de Neurología*, 28 (7), 648-655.
- Carbon, M., Ghilardi, M. F., Feigin, A., Fukuda, M., Silvestri, G., Mentis, M. J. ... Eidelberg, D. (2003). Learning networks in health and Parkinson's disease: Reproducibility and treatment effects. *Human Brain Mapping*, 19(3), 197–211. doi: 10.1002/hbm.10115

- Crucian, G. P., Armaghani, S., Armaghani, A., Foster, P. S., Burks, D. W., Skoblar, B., y Heilman, K. M. (2010). Visual-spatial disembedding in Parkinson's disease. *Journal of Clinical y Experimental Neuropsychology*, 32(2), 190-200. doi:10.1080/13803390902902441.
- DeLong, M. R. y Juncos, J. L. (2008). Parkinson's disease and other extrapyramidal movement disorders. En A.S. Fauci et al. (Eds.), *Harrison's Principles of Internal Medicine (17 ed)*. Recuperado de <http://www.accessmedicine.com/content.aspx?aID=2905868>
- Elgh, E. E., Domellöf, M. M., Linder, J. J., Edström, M. M., Stenlund, H. H., y Forsgren, L. L. (2009). Cognitive function in early Parkinson's disease: a population-based study. *European Journal of Neurology*, 16(12), 1278-1284. doi:10.1111/j.1468-1331.2009.02707.x
- Fahn, S. (2009). Chapter 66 Parkinson's disease and related disorders. In J.B. Halter, J.G. Ouslander, M.E. Tinetti, S. Studenski, K.P. High, S. Asthana (Eds), *Hazzard's Geriatric Medicine and Gerontology (6 ed)*. Retrieved from <http://www.accessmedicine.com/content.aspx?aID=5122920>
- Foltynie, T., Brayne, C. E. G., Robbins, T. W. y Barker, R. A. (2004). The cognitive ability of an incident cohort of Parkinson's patients in the UK, The CamPaIGN study. *Brain*, 127,550-560. doi: 10.1093/brain/awh067
- Golden, J. C (2001). Stroop Test de Colores y Palabras. Editorial TEA, 3ra edición.
- Goldman, J.G. y Litvan, I. (2011). Mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Minerva Med*, 102(6): 441-459.
- Gunzler, S.A., Schoenberg, M.R., Riley, D.E., Walter, B. & Maciunas, R.J. (2011). Parkinson's disease and other movement disorders. En M.R. Shoenberg y J.G. Scott (Eds.), *The little black book of neuropsychology: A syndrome-based approach* (pp. 567-646). NewYork: Springer Editions
- Higginson, C. I., Wheelock, V. L., Carroll, K. E., y Sigvardt, K. A. (2005). Recognition memory in Parkinson's disease with and without dementia: Evidence inconsistent with the retrieval deficit hypothesis. *Journal of Clinical y Experimental Neuropsychology*, 27(4), 516-528. doi:10.1080/13803390490515469.
- Hou, J. G. & Lai, E. C. (2007). Non-motor symptoms of Parkinson's disease. *International Journal of Gerontology*, 1(2), 53-64.
- Lees, A.J., Hardy, J., Revesz, T. (2009). Parkinson's disease. *Lancet*, Jun 13; 373(9680):2055-66.
- Levin, B. E., & Katzen, H. L. (2005). Early cognitive changes and nondementing behavioral abnormalities in Parkinson's disease. *Advances in Neurology*, 96, 84-94.
- Lees, A.J. (2006). Patología en la enfermedad de Parkinson. En F.E Micheli (Ed.), *Enfermedad de Parkinson y trastornos relacionados*. Editorial Médica Panamericana.

- Lucking, C. B., Durr, A., Bonifati, B., Vaughan, J., De Michele, G., Gasser, T. ... Brice, A. (2000). Association between early-onset Parkinson's disease and mutations in the parkin gene. *The New England Journal of Medicine*, 342, 21, 1560-1567.
- Marsh, L. (2005). Psychosis in Parkinson's disease. *Primary Psychiatry*, 12(7), 56-62.
- Martínez, M., Méndez, M. y López-Muñiz, A. (2011). Alteraciones Neuropsicológicas en las alfa-sinucleinopatías. *Archivos de Medicina*, 7,1.1. doi: 10.3823/064.
- Matsumoto, H., Terao, Y., Furubayashi, T., Yugeta, A., Fukuda, H., Emoto, M. Hanajima, R. y Ugawa, Y. (2011). Small saccades restrict visual scanning área in Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 1;26(9):1619-26. doi: 10.1002/mds.23683
- McKinlay, A. A., Dalrymple-Alford, J. C., Grace, R. C., & Roger, D. D. (2009). The effect of attentional set-shifting, working memory, and processing speed on pragmatic language functioning in Parkinson's disease. *European Journal of Cognitive Psychology*, 21(2/3), 330-346. doi:10.1080/09541440802281266
- McKinlay, A., Grace, R. C., Kaller, C. P., Dalrymple-Alford, J. C., Anderson, T. J., Fink, J., & Roger, D. (2009). Assessing cognitive impairment in Parkinson's disease: A comparison of two tower tasks. *Applied Neuropsychology*, 16(3), 177-185. doi:10.1080/09084280903098661
- Meireles, J. & Massano, J. (2012). Cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease: Clinical features, diagnosis, and management. *Frontiers in neurology*, 3(88), 1-15. doi:10.3389/fneur.2012.00088
- Muslimovic, D., Schmand, B., Speelman, J.D. y de Haan, R.J. (2007). Course of cognitive decline in Parkinson's disease: a meta-analysis. *J Int Neuropsychol Soc*. 13(6):920-32
- Olanow C.W., Schapira A.H. (2012). Chapter 372. Parkinson's Disease and Other Movement Disorders. En D.L. Longo, A.S. Fauci, D.L. Kasper, S.L. Hauser, J.L. Jameson, J. Loscalzo (Eds.), *Harrison's Principles of Internal Medicine* (18e). Recuperado de <http://www.accessmedicine.com/content.aspx?aID=9146448>
- Ostrosky-Solís et.al. (2003). Neuropsi Atención y Memoria 6 a 85 años Manual Instructivo y puntuaciones totales. American Book Store, 1ra edición.
- Otero, J.L. (2008). Dementia with Parkinson's disease: Clinical diagnosis, neuropsychological aspects and treatment. *Dementia & Neuropsychologia*, 2(4),261-266
- Parkinson, J. (1817). *Essay of the shaking palsy*. London: Whittingham y Rowland for Sherwood, Neeley and Jones.

- Peña-Casanova, J (1990). Programa Integrado de Exploración Neuropsicológica "Test Barcelona".
Editorial Masson, 1ra Edición
- Periquet, M., Latouche, M., Lohmann, E., Rawal, N., de Michele, G., Ricardd, S. ... Brice, A. (2003).
Parkin mutations are frequent in patients with isolated early-onset parkinsonism. *Brain*,
126,1271–8. doi: 10.1093/brain/awg136
- Petersen, R.C., Doody, R., Kurz, A., Mohs, R.C., Morris, J.C., Rabins, P.V. ... Winblad, B. (2001). Current
concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol*, 58,1985–92. doi:10-1001/pubs.Arch Neurol.-
ISSN-0003-9942-58-12-nsa10002
- Petersen, R.C, Smith, G.E., Waring, S.C., Ivnik, R.J., Tangalos, E.G. & Kokmen, E. (1999). Mild cognitive
impairment: Clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*, 56(3), 303-308. doi:10-
1001/pubs.Arch Neurol.-ISSN-0003-9942-56-3-noc7845
- Pillon, B., Boller, F., Levy, R., & Dubois, B. (2001). Cognitive deficits and dementia in Parkinson's
disease. En F. Boller y S. F. Cappa (Eds.), *Handbook of neuropsychology* (2 ed, Vol. 6, pp. 311-
371). New York: Elsevier Science.
- Quinn, N., Critchley, P. & Marsden, C.D. (1987). Young onset Parkinson's disease. *Movement Disorders*,
2(2), 73-91. doi: 10.1002/mds.870020201
- Ropper, A. H. y Samuels, M. A. (2009). Chapter 39: Degenerative diseases of the nervous system. In
A.H. Ropper & M.A. Samuels (Eds.), *Adams and Victor's Principles of Neurology* (9 ed).
Retrieved from <http://www.accessmedicine.com/content.aspx?aID=3639002>.
- Saling, M.M. y Bradshaw, J. (2008). From alfa-synucleinopathy to executive dysfunction: Early-stage
parkinson's disease. En V. Anderson, R. Jacobs & P.J. Anderson (Eds.), *Executive functions and
the frontal lobes: a lifespan perspective*. Taylos & Francis Group.
- Schrag, A., Ben-Shlomo, Y. & Quinn, N.P. (2000). Cross sectional prevalence survey of idiopathic
Parkinson's disease and parkinsonism in London. *British Medical Journal*, 321, 21–22
- Starkstein, S.E., Berthier, M.L., Bolduc, P.L., Preziosi, M.D. & Robinson, R.G. (1989). Depression in
patients with early versus late onset of Parkinson's disease. *Neurology*, 39(11), 1441. doi:
10.1212/WNL.39.11.1441
- Tekin, S. & Cummings, J.L. (2002). Frontal-subcortical neuronal circuits and clinical neuropsychiatry: An
update. *Journal of Psychosomatic Research*, 53, 647–654.
- Veazey, C., Aki, S. O. E., Cook, K. F., Lay, E. C. & Kunik, M. E. (2005). Prevalence and treatment of
depression in Parkinson's disease. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*,
17, 310–323

- Wang, Y., Clark, L. N., Louis, E. D., Mejía-Santana, H., Harris, J., Cote, L. J. ... Marder, K. (2008). Risk of Parkinson's disease in carriers of parkin mutations: Estimation using the Kin-Cohort method. *Arch Neurol*, 65(4), 467–474. doi:10.1001/archneur.65.4.467.
- Weiermann, B., Stephan, M. A., Kaelin-Lang, A., & Meier, B. (2010). Is there a recognition memory deficit in Parkinson's disease? Evidence from estimates of recollection and familiarity. *International Journal of Neuroscience*, 120(3), 211-216. doi:10.3109/00207450903506510.
- Wickremaratchi, M.M., Ben-Shlomo, Y. & Morris, H.R. (2009). The effect of onset age on the clinical features of Parkinson's disease. *European Journal of Neurology*, 16, 450-456. doi: 10.1111/j.1468-1331.2008.02514.x
- Yasui, N., Sekiguchi, K., Hamaguchi, H. & Kanda, F. (2010). The effect of pramipexole on depressive symptoms in Parkinson's disease. *Kobe J. Med. Sci.*, 56 (5), E214-E219
- Zgaljardic, D. J., Borod, J. C., Foldi, N. S. & Mattis, P. (2003). A review of the cognitive and behavioral sequelae of Parkinson's disease: Relationship to frontostriatal circuitry. *Cognitive and Behavioral Neurology*, 16, 193–210. Recuperado de EBSCOhost
- Zgaljardic, D. J., Borod, J. C., Foldi, N. S., Mattis, P. J., Gordon, M. F., Feigin, A., & Eidelberg, D. (2006). An examination of executive dysfunction associated with frontostriatal circuitry in Parkinson's disease. *Journal of Clinical y Experimental Neuropsychology*, 28(7), 1127-1144. doi:10.1080/13803390500246910
- Zgaljardic, D.J., Foldi, N.S., & Borod, J.C. (2004). Cognitive and behavioral dysfunction in Parkinson's disease: Neurochemical and clinicopathological contributions. *Journal of Neural Transmission*, 111, 1287–1301.