



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN PSICOLOGÍA
CAMPO: NEUROCIENCIAS

ESTIMULACIÓN CEREBRAL PROFUNDA EN ENFERMEDAD DE PARKINSON DE INICIO
TEMPRANO: UN ESTUDIO NEUROPSICOLÓGICO PRE Y POST QUIRÚRGICO

TESIS QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
DOCTOR EN PSICOLOGIA

PRESENTA:

ANA NATALIA SEUBERT RAVELO

TUTOR PRINCIPAL

Dra. Ma. Guillermina Yáñez Téllez – FES IZTACALA UNAM

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR

Dr. Rodrigo Erick Escartín Pérez – FES IZTACALA UNAM

Dra. Hermelinda Salgado Ceballos – UIM EN ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS HOSPITAL DE
ESPECIALIDADES CMNSXXI IMSS

Dr. José Bargas Díaz – INSTITUTO DE FISIOLÓGÍA CELULAR UNAM

Dr. Benjamín Florán Garduño – CINVESTAV IPN

CDMX, SEPTIEMBRE 2016



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 asesoría del Dr. Rodrigo Erick Escartín Pérez y de la Dra. Hermelinda Salgado Ceballos, y con la colaboración del Dr. Gabriel Adolfo Neri Nani.

RESUMEN

La enfermedad de Parkinson (EP) incluye diversos síntomas motores y no motores. Se ha demostrado la eficacia de la estimulación cerebral profunda (DBS) sobre los síntomas motores, pero el efecto sobre los no motores ha sido materia de controversia. La EP de inicio temprano (EPIT) es una variante EP que inicia antes de los 50 años. Las características neuropsicológicas de la EPIT han sido poco estudiadas y el efecto de la DBS sobre éstas es desconocido. Objetivo: Describir las características neuropsicológicas, la frecuencia de deterioro cognitivo leve (DCL) y demencia (DEP) en la EPIT. Determinar si la DBS tiene algún efecto sobre el estado de ánimo y la cognición de estos pacientes. Material y Métodos: Se evaluó a 81 pacientes con EPIT y se describió su rendimiento en tareas de atención, memoria, funciones visuoespaciales, funciones ejecutivas y lenguaje; se determinó la frecuencia de DCL y DEP; se calculó la frecuencia de pacientes con síntomas depresivos. Un grupo de 15 pacientes sometidos a DBS fueron reevaluados un año posterior al procedimiento. Se determinó si existió un cambio significativo en alguna de las variables neuropsicológicas tras el procedimiento. Resultados: Ningún paciente presentó DEP, el 31% cumplió criterios para DCL. Los dominios más afectados fueron el visuoespacial, mnésico y la flexibilidad cognitiva. Más del 50% de la muestra presentó sintomatología depresiva. No existieron diferencias significativas entre el grupo pre y postquirúrgico en ninguna medida neuropsicológica; el porcentaje de pacientes con mayor capacidad en AVD incrementó posterior a la cirugía. Existió una tendencia a la mejoría en los niveles de ansiedad en el estado postquirúrgico. Conclusiones: el DCL es común en la EPIT pero no se asoció a los factores de riesgo reportados en pacientes con un inicio tardío. La DBS en pacientes con EPIT no tuvo efecto consistente sobre variables cognitivas y psiquiátricas, no obstante el análisis individual muestra gran variabilidad.

ABSTRACT

Parkinson's disease (PD) includes a variable group of motor and non-motor symptoms. The efficacy of deep brain stimulation (DBS) on motor symptoms has been proven, but the effect on non-motor symptoms is controversial. Early-onset Parkinson's disease (EOPD) is a PD variant in which motor symptoms start before the age 50. Neuropsychological characteristics of EOPD have been scarcely studied, and the effect that DBS has on them is yet unknown. Objective: To describe the neuropsychological characteristics, frequency of mild cognitive impairment (MCI) and dementia (PDD) in EOPD. To determine if DBS has any effect on cognition or neuropsychiatric variables of these patients. Materials and Method: 81 EOPD patients were assessed, and their performance in tasks of attention, memory, visuospatial function, executive functions and language is described. The frequency of MCI and DEP was determined. The frequency of patients with depressive symptoms was calculated. A group of 15 patients who underwent DBS surgery were reassessed one year after the procedure. Whether any significant changes occurred in neuropsychological variables after surgery was determined. Results: No patients presented PDD, 31% were diagnosed with MCI. Most affected domains were visuospatial function, memory and cognitive flexibility. Over 50% of the sample had depressive symptoms. No significant differences existed between the pre and post-surgical groups in any neuropsychological measure. The percentage of patients with greater ADL capacity increased after surgery. A tendency towards a decrease in anxiety was observed surgery. Conclusions: MCI is common in EOPD but was not related to the same risk factors commonly reported in late-onset PD. DBS in EOPD patients had no consistent effect over cognitive and psychiatric variables, nonetheless, individual assessment showed great variability.

Índice

RESUMEN	ii
ABSTRACT	iii
CAPÍTULO 1. ESTADO DEL ARTE	1
1. Características Clínicas y Patológicas de la Enfermedad de Parkinson de Inicio Temprano. 1	
1.1 Características de la Enfermedad de Parkinson	2
1.2 Epidemiología	7
1.3 Patología y fisiopatología	8
1.4 Etiología de la EP	9
2. Aspectos Neuropsicológicos de la Enfermedad de Parkinson.....	17
2.1 Disfunción Cognitiva en la EP.....	18
2.2 Características Psiquiátricas de la EP.....	28
2.3 Características Neuropsicológicas de los pacientes con EPIT	34
3. Tratamiento de la Enfermedad de Parkinson	36
3.1 Estimulación Cerebral Profunda	36
4. Planteamiento del Problema.....	42
4.1 Objetivos	44
CAPÍTULO 2. Método.....	44
1. Participantes	44
2. Instrumentos.....	45
3. Diseño y Procedimiento	47
4. Variables	47
5. Análisis de los Datos	51
6. Aspectos Éticos	56
CAPÍTULO 3. Resultados.....	57
1. Descripción del Perfil Neuropsicológico de los Pacientes con EPIT	57
1.1 Características de la muestra estudiada	57
1.2 Descripción del estado cognitivo, estado de ánimo y síntomas neuropsiquiátricos	59
1.3 Comparación del estado cognitivo y el nivel de ansiedad en función de la severidad de los síntomas depresivos	61
1.4 Comparación del desempeño cognitivo y variables psiquiátricas en función del estadio Hoehn y Yahr	63

1.5 Correlación entre síntomas motores, medidas cognitivas, síntomas psiquiátricos y otras variables clínicas.....	64
2. Comparación Pre y Postquirúrgica de las Variables Neuropsicológicas.....	66
2.1 Características de la muestra estudiada	66
2.2 Detalle de los casos estudiados	66
2.3 Comparación de los síntomas motores, estadio de la enfermedad y actividades de la vida diaria	81
2.4 Comparación de las medidas neuropsicológicas entre el estado pre y postquirúrgico	82
2.5 Cambios Clínicamente Significativos.....	84
Capítulo 4. Discusión y Conclusiones.....	86
1. Características Neuropsicológicas y del Estado de Ánimo de los Pacientes con EPIT	86
2. Comparación Pre y Postquirúrgica de las Variables Neuropsicológicas y del Estado de Ánimo en Pacientes con EPIT	92
3. Conclusiones	96
4. Limitaciones del Estudio	97
Referencias.....	98
ANEXOS.....	114
ANEXO 1. Abreviaturas	114
ANEXO 2. Escalas Motoras	115
ANEXO 3. Carta de consentimiento informado.....	116

CAPÍTULO 1. ESTADO DEL ARTE

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

La Enfermedad de Parkinson (EP) es el padecimiento crónico-degenerativo que con más frecuencia causa parkinsonismo y el segundo trastorno neurodegenerativo más común después de la enfermedad de Alzheimer (Olanow & Schapira, 2012). Su característica principal es la pérdida de neuronas dopaminérgicas en 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 sabe 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 a la discapacidad de estos pacientes tanto o más que las alteraciones motoras. En conjunto todas estas manifestaciones hacen del entendimiento y el tratamiento de la enfermedad algo complejo. Aunque la EP suele presentarse alrededor de los 65 años de edad, se ha descrito una variante de inicio temprano (antes de los 40-50 años), usualmente asociada a formas de herencia autosómica dominante y autosómica recesiva, aunque también se han descrito mutaciones esporádicas. La variante de inicio temprano ha sido la menos estudiada en cuanto a sus síntomas no motores, ya que la mayoría de sus descripciones cognitivas se centran en la baja prevalencia de demencia y existen pocos estudios que analizan 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 es relevante 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.

Tanto los síntomas motores como los no motores de la enfermedad deben tomarse en consideración al decidir la estrategia terapéutica a seguir en este tipo de pacientes, ya que las terapias farmacológicas tradicionales producen efectos secundarios que pueden incidir negativamente sobre ambos aspectos de la enfermedad. A partir de los años 80's ha venido evolucionando un tratamiento quirúrgico alternativo para la EP y algunos otros padecimientos del sistema nervioso central, denominado estimulación cerebral profunda (DBS por sus siglas en inglés: *deep brain stimulation*).

Aunque diversas investigaciones han mostrado la eficacia general de este tratamiento sobre el manejo de las manifestaciones motoras de la EP, el efecto relacionado con los aspectos no motores ha sido materia de controversia. La gran cantidad de variables que influyen en el curso de la EP hacen que el entendimiento de sus aspectos no motores y el efecto de la DBS sobre las funciones cognitivas sean aún temas poco entendidos y con muchas preguntas por responder.

Debido a lo anterior, a continuación se presenta una descripción de las características generales de la enfermedad y su tratamiento, incluyendo la DBS, para poder después ahondar en los aspectos neuropsicológicos y los cuestionamientos actuales en relación al tratamiento quirúrgico con DBS específicamente en la EP de inicio temprano (EPIT).

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 (Lees, Hardy & Revesz, 2009).

1.1.1 Diferencia entre parkinsonismo y enfermedad de Parkinson

Es importante comprender el parkinsonismo antes de estudiar la 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. No tienen que encontrarse presentes las 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), siendo la más común y estudiada el parkinsonismo primario o EP; 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 daño cerebral adquirido (la característica principal del parkinsonismo secundario) y no se asocia con otras características neurológicas motoras (característica principal de los síndromes de Parkinson-plus) (Fahn, 2009). Tres claves útiles para sospechar que se trata de otra categoría de parkinsonismo diferente a la EP serían: un inicio simétrico de los síntomas (la EP suele comenzar en un lado del cuerpo), falta sustancial de respuesta clínica a una adecuada terapia con levodopa y ausencia de temblor de reposo. Cualquiera de estas

características no forzosamente excluye el diagnóstico de EP, pero la probabilidad de que se trate de otra categoría de parkinsonismo es alta (Fahn, 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
Síndromes Parkinson-Plus	Traumatismo craneoencefálico
	Hidrocefalia normotensa
	Parálisis supranuclear progresiva (PSP)
	Atrofia multisistemas (MSA)
	Degeneración corticobasal ganglionar
	Enfermedad por cuerpos de Lewy difusos
Enfermedades heredo-degenerativas	Complejo de Guam Parkinson- demencia Alzheimer
	Atrofia palidal progresiva
	Enfermedad de Alzheimer
	Enfermedad de Wilson
	Enfermedad de Huntington
Tomada de Fahn, 2009, capítulo 66, "tabla 66-1 Classification of the Parkinsonian States"	

1.1.2 Características clínicas de la enfermedad de Parkinson

La EP suele iniciar de manera insidiosa y empeorar gradualmente, síntomas como el temblor de reposo pueden ser intermitentes en un inicio haciéndose presentes en una situación estresante. Aunque los pacientes con EP pueden vivir 20 o más años con la enfermedad, dependiendo de la edad de inicio, los pacientes con síndromes Parkinson-plus típicamente progresan a un ritmo más rápido y comúnmente mueren en alrededor de 9 años (Fahn, 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, por lo

que el diagnóstico de la enfermedad es particularmente difícil cuando no se halla este signo. Sin embargo, el inicio de los síntomas en forma 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 motores (a través de los cuales se hace el diagnóstico) también puede ser precedido por diversos síntomas no motores como una vaga sensación de debilidad, fatiga, dolor y malestar general (DeLong & 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, los cuales se relacionan directamente con la pérdida progresiva de dopamina nigroestriatal (Fahn, 2009). De acuerdo a la revisión clásica realizada por Hoehn y Yahr (1967), hasta el 70% de los pacientes debutan con temblor en reposo como primer síntoma, sin embargo se ha reportado que previamente hasta en la mitad de los casos, algún miembro de la familia ya habrá notado el enlentecimiento en los movimientos de su familiar (Ropper & Samuels, 2009). La característica motora más 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 de la bradicinesia (bulbar). El temblor en reposo, a una frecuencia de 4-6 Hz, típicamente aparece de forma unilateral comenzando distalmente en dedos y muñeca, donde suele caracterizarse como **“conteo de monedas”**. El temblor por lo general 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 el cuello. La rigidez es una resistencia uniforme al movimiento pasivo en relación a una articulación a lo largo de todo el rango de movimiento, acompañada por interrupciones regulares breves debido a un temblor subclínico que dan pie a la sensación de **“rueda dentada”**. La distonía no relacionada a la medicación y que afecta a los miembros distales, puede ocurrir en etapas tempranas de la enfermedad, especialmente en pacientes con EPIT; aunque puede ser también provocada por la terapia farmacológica antiparkinsoniana (DeLong & Juncos, 2008).

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 & Juncos, 2008; Ropper & 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, lo que resulta en una importante causa de morbilidad y mortalidad. Más aún, el desarrollo de inestabilidad postural y caídas en los primeros años de la enfermedad, sugieren fuertemente un diagnóstico de EP atípica (DeLong & 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.

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

1.1.2.2 Características motoras en la EPIT

En la EPIT, la evidencia apunta a que existe una progresión más lenta de la enfermedad y se ha establecido que la incidencia de distonías (inducidas y no inducidas por la medicación), al igual que la incidencia de las discinecias inducidas por L-dopa (DIL), son más altas (DeLong & Juncos, 2008; Quinn, Critchley & Marsden, 1987; Wickremaratchi, Ben-Shlomo & Morris, 2009). Específicamente, se ha encontrado que en esta población el riesgo de desarrollar DIL en 5 años es mayor al 50% y que la incidencia disminuye conforme la edad de inicio es mayor, de tal manera que en los pacientes con inicio de la enfermedad posterior a los 70 años el riesgo en el mismo periodo de tiempo es de alrededor del 16% (Kumar, Van Gerpen, Bower, & Ahlskog, 2005). Lo anterior tiene una implicación importante en la calidad de vida y en el esquema de tratamiento, ya que hace necesario considerar otras opciones terapéuticas, entre ellas el DBS.

1.1.2.3 Características no motoras

Aunque la EP se define clínicamente como un desorden del movimiento, en la actualidad se reconoce ampliamente que puede estar acompañada por una variedad de síntomas no motores presentes en pacientes tanto con la enfermedad de inicio temprano como tardío, incluyendo de manera general alteraciones autonómicas, sensoriales (dolor o anosmia), del sueño, cognitivas y psiquiátricas (depresión o ansiedad) que son el resultado de un proceso degenerativo multisistémico que va más allá de la muerte de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra y cuyas bases fisiopatológicas se relacionan a disfunciones cerebrales difusas o múltiples, en parte causadas por depósitos de alfa-sinucleína (componente de los cuerpos de Lewy) que provocan la disfunción de distintos sistemas de neurotransmisión incluyendo el noradrenérgico, el serotoninérgico y el colinérgico, a la vez que provoca muerte neuronal de diferentes estructuras corticales, subcorticales y del tronco cerebral (Hou & Lai, 2007; Martínez-Rivera, Menéndez-González & López-Muñiz, 2011). Lo anterior puede explicar el por qué algunas de las alteraciones no motoras pueden estar presentes mucho antes del comienzo de los signos motores.

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, incluso algunos pacientes pueden desarrollar una sensación subjetiva de falta de aire, en ausencia de patologías cardiorrespiratorias subyacentes (DeLong & Juncos, 2008; Ropper & Samuels, 2009).

Las alteraciones del sueño y el déficit en el estado de alerta diurno son comunes en la EP y contribuyen a disminuir la calidad de vida de los pacientes. Diversos factores contribuyen a la interrupción del sueño incluyendo el resurgimiento nocturno de la bradicinesia y la rigidez, causando así dificultad para voltearse en la cama, al igual que temblor y movimientos involuntarios (mioclonías o movimientos periódicos de una extremidad); el síndrome de piernas inquietas y el trastorno conductual del sueño MOR, que a menudo preceden el comienzo de los síntomas motores de la enfermedad, también contribuyen a disminuir la calidad del sueño; la presencia de sueños vívidos y alucinaciones relacionadas al tratamiento dopaminérgico pueden también contribuir al problema, así como la apnea del sueño u otros trastornos del sueño . Aunque la corrección de estos problemas puede mejorar el funcionamiento diurno, con frecuencia la alteración del estado de alerta continúa, sugiriendo un

desorden independiente del *arousal* o un problema relacionado al tratamiento farmacológico (Ropper & Samuels, 2009; Trotti & Bliwise, 2014).

Por su parte, la disfunción autonómica puede producir diversas manifestaciones, incluyendo hipotensión ortostática, constipación, urgencia y frecuencia urinaria, sudoración excesiva y seborrea. La hipotensión ortostática se presenta en muchos casos como el resultado de un problema en los reflejos vasomotores, la inervación simpática del corazón o 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 cardíaco no relacionado a la EP (Ropper & Samuels, 2009).

Los cambios en el estado de ánimo, en la cognición y en el comportamiento son acompañantes comunes de esta patología y pueden ser el resultado directo de la EP o de un efecto no deseado de diversos tratamientos o condiciones comórbidas.

1.1.2.4 Síntomas no motores en la EPIT

Los pacientes con EPIT pueden presentar los mismos síntomas no motores que los reportados en pacientes con EP de inicio tardío. No obstante lo anterior, las alteraciones del sueño, la anosmia, los problemas en la función sexual, la demencia y la psicosis se reportan en menor frecuencia en pacientes con EPIT (Spica, Pekmezović, Svetel & Kostić, 2013; Zhou et al., 2013).

1.2 Epidemiología

Se estima que la EP afecta aproximadamente a un millón de individuos en los Estados Unidos (Olanow & 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 (Bennett et al., 1996). La EP es responsable de alrededor del 75% de todos los casos de parkinsonismo (Olanow & Schapira, 2012), mientras que los casos restantes resultan de otras enfermedades neurodegenerativas, enfermedades cerebrovasculares y consumo de drogas. En el caso de la EP se estima una prevalencia de 128 a 168 casos por cada 100,000 personas,

considerando el gran número de diagnósticos erróneos (A Schrag, Ben-Shlomo, & Quinn, 2000). Mientras que para la EPIT, 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 al 10% de los casos. Estas formas suelen caracterizarse por una edad más temprana de inicio 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 que siguen un curso clínico similar al de las formas genéticas (DeLong & Juncos, 2008; Wang et al., 2008). 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.

1.3 Patología y fisiopatología

A nivel macroscópico, el examen del cerebro en la EP revela atrofia frontal leve con pérdida del pigmento melanina en el mesencéfalo (DeLong & 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 nigroestriatales. Aunado a lo anterior, se observa 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). También se ha descrito la presencia de cuerpos de Lewy en las neuronas restantes de 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 ha descrito que la afectación inicia en los núcleos olfatorios anteriores y el tallo cerebral inferior, extendiéndose de manera ascendente por este último e 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, hasta afectar finalmente al tálamo y a la corteza cerebral. Se postula que la participación de estas áreas extranigrales juegan un papel relevante 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 & Juncos, 2008). Braak et al. (2003), proponen que la fisiopatología antes mencionada sigue ciertas etapas, las cuales se resumen en la Tabla 2.

Tabla 2. Estadios 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. Médula oblongada y <i>tegmentum</i> pontino	Patología del estadio 1 más lesiones en el núcleo del rafé 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.

(Tomada de Braak et al., 2003)

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, aunque los síntomas se desarrollan cuando la disminución de la dopamina estriatal llega a un 50–70% del nivel normal. Por lo anterior, la restauración farmacológica de la transmisión dopaminérgica es actualmente la base para el tratamiento farmacológico sintomático de la EP (DeLong & Juncos, 2008).

1.3.1 Diferencias fisiopatológicas reportadas en la EPIT

Se ha reportado que algunos pacientes no presentan cuerpos de Lewy y se ha identificado que esto ocurre específicamente en aquellos con mutación en el gen parkin (PARK2) y principalmente en pacientes con EPIT, quienes presentan degeneración neuronal nigral sin cuerpos de Lewy (Fahn, 2009; Lücking et al., 2000).

1.4 Etiología de la EP

En las últimas décadas, la EP ha pasado de ser una enfermedad considerada como idiopática y no hereditaria a una enfermedad con un complejo escenario caracterizado por heterogeneidad tanto genética como clínica (Klein & Schlossmacher, 2006). En la actualidad se sabe que existen formas familiares de EP, en las cuales diversas mutaciones monogénicas y poligénicas pueden transmitirse tanto de forma dominante como recesiva. Sin embargo, también se ha descrito que un porcentaje considerable de pacientes portan mutaciones esporádicas y se han identificado mutaciones y polimorfismos que pueden actuar como factores de riesgo para el desarrollo de EP (Hattori, 2012; Klein & Schlossmacher, 2006; Spatola & Wider, 2014; Wider & Wszolek, 2007). No obstante lo anterior, al hablar de etiología de la enfermedad el escenario es aún más complejo, ya que diversos factores como la penetrancia de las mutaciones genéticas, la edad de las personas afectadas, los factores ambientales y la interacción entre los factores ambientales y genéticos debe tomarse en consideración.

Independientemente de la predisposición genética para la EP, la etiología de dicho desorden continúa siendo desconocida, ya que la mayoría de los casos ocurren de manera esporádica (alrededor de 85-90 %) y su causa aún no es clara (Olanow & Schapira, 2012). Sin embargo, en algunos tipos de Parkinson-plus se han implicado alteraciones en el gen tau. Más aún, tres de los genes identificados como causantes de la EP (PARK1, PARK2 y PARK5) están relacionados con el impedimento de la degradación proteica y con la consecuente acumulación de proteínas tóxicas que no pueden ser degradadas mediante la vía ubiquitina-proteosomal. Esto ha llevado a la idea de que tal vez, la mayoría, si no es que todos los casos de EP esporádica, tienen una alteración en la degradación proteica (Fahn, 2009). Estudios realizados en gemelos con EP sugieren que los factores ambientales juegan el papel principal en aquellos pacientes que presentan la enfermedad después de los 50 años, mientras que en los pacientes más jóvenes son los factores genéticos los que adquieren mayor importancia (Olanow & 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 mutaciones genéticas (en específico del gen *parkin*) tanto en los casos familiares (Lücking et al., 2000) como en los casos de mutación esporádica (Periquet, 2003).

En términos generales, los factores de riesgo para el desarrollo de EP incluyen un historial familiar positivo, ser del sexo masculino, tener antecedentes de traumatismos craneoencefálicos, exposición a pesticidas, consumo de agua de pozo y vida rural, mientras que los factores asociados con una

incidencia reducida de la enfermedad incluyen el consumo de café, fumar, el uso de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos y la sustitución estrogénica en mujeres postmenopáusicas (DeLong & Juncos, 2008).

1.4.1 Formas autosómico dominante de la EP

La forma autosómica dominante de la EP ha sido vinculada a diversos genes causales, entre los que destacan el LRRK2 – PARK 8 (*leucine-rich repeat kinase 2*) y el SNCA – PARK 1/4 (Spatola & Wider, 2014; Wider & Wszolek, 2007). Sin embargo, existen otras formas de EP autosómico dominante consideradas de baja frecuencia y relacionadas con genes como el PARK 5-UCH-L1, que hasta el 2012 solo se había identificado en una familia; el gen PARK 11- GIGYF2 (*Grb10-interacting GYF Protein-2 gene*), que ha sido hallado en familias italianas y francesas; y el PARK 13 – Omi/HtrA2 (Hattori, 2012). Por lo anterior, se requiere de mayor investigación en relación a estos últimos tres genes para asegurar su rol causal en la EP.

1.4.1.1 SNCA

Las mutaciones del gen SNCA, que codifica para α -sinucleína, son la segunda causa más común de EP autosómico dominante (Spatola & Wider, 2014). Si bien la frecuencia de mutaciones en el gen SNCA es en realidad baja (<0.5% de los casos familiares de EP), el rol que tiene el producto de este gen es esencial para la formación de los cuerpos y las neuritas de Lewy, inclusiones axonales de α -sinucleína (Volpicelli-Daley et al., 2014), hitos neuropatológicos de la EP, por lo que se le considera un gen mayor en la etiología de la EP autosómica dominante (Hattori, 2012; Klein & Schlossmacher, 2006; Nuytemans, Theuns, Cruts & Van Broeckhoven, 2010).

El gen SNCA fue el primero en ser identificado como causal en la EP al ser hallado en una familia italiana, los Contursi (Polymeropoulos, 1997), en la cual se registraron más de 60 individuos con EP en 5 generaciones (Golbe et al., 1996). Hasta el año 2012, únicamente 5 familias con mutaciones en este gen habían sido identificadas, los estudios neuropatológicos pos-mortem realizados en miembros de dos de las familias reportan la presencia de cuerpos de Lewy, lo que sugiere un sustrato neuropatológico similar al de la EP esporádica (Tsuboi, 2012).

Hasta el momento se han identificado diversas mutaciones en el gen SNCA, incluyendo tres mutaciones *missense* (A53T, A30P y E46K), duplicaciones y triplicaciones. En el caso de las mutaciones A53T y A30P, el fenotipo clínico se ha descrito como similar al observado en la EP esporádica, aunque con algunas excepciones como una edad de inicio menor y una progresión más

rápida de los síntomas. Por otro lado, en pacientes con la mutación E46K la demencia es común y suele ser severa, incluso algunos casos son diagnosticados como DLBD, ya que neuropatológicamente estos pacientes muestran cuerpos de Lewy corticales (Hattori, 2012; Wider & Wszolek, 2007). Respecto a los pacientes con duplicaciones y triplicaciones del gen SNCA asociadas a EP (Nishioka et al., 2009), aquellos con triplicaciones en el gen presentan un inicio más temprano y un curso más rápido de la enfermedad, además de neurodegeneración más extensa consistente con DLBD, en comparación con los pacientes que presentan duplicaciones (Simón-Sánchez et al., 2009; Wider & Wszolek, 2007). Dicha diferencia clínica entre los dos grupos de pacientes sugiere un efecto de dosis gen/proteína de la α -sinucleína (Klein & Schlossmacher, 2006; Wider & Wszolek, 2007).

La α -sinucleína se encuentra expresada principalmente en las terminales presinápticas del sistema nervioso central y, aunque su función exacta no es del todo clara, se ha sugerido que participa en la maduración de vesículas presinápticas y que funciona como un co-regulador negativo de la liberación de neurotransmisor (Vekrellis, Rideout, & Stefanis, 2004). La forma fosforilada de α -sinucleína se encuentra en abundancia en los cuerpos y neuritas de Lewy, los cuales forman parte esencial de la neuropatología no solo de la EP, sino de otras enfermedades neurodegenerativas en conjunto llamadas alfasinucleinopatías, como la enfermedad por cuerpos de Lewy difusos (DLBD por sus siglas en inglés) y la atrofia de múltiples sistemas (MSA), entre otras (Klein & Schlossmacher, 2006). Comparada con las formas normales de la proteína, modelos *in vitro* e *in vivo* muestran que la forma mutada se agrega fácilmente dentro de las neuronas (Giasson et al., 2000; Hattori, 2012; Krüger, Eberhardt, Riess & Schulz, 2002). No obstante lo anterior, aún no queda claro si la agregación de α -sinucleína es un epifenómeno, un factor causal o un intento protector para evitar la toxicidad celular inducida por proteínas (Wider & Wszolek, 2007).

1.4.1.2 LRRK2

El gen de la *leucine-rich repeat kinase 2*, también conocido como PARK 8, fue el segundo gen causal ligado a la EP heredada de manera autosómica dominante y es la forma más común de EP hereditaria, al igual que la causa genética más común de EP esporádica a nivel mundial (Hattori, 2012; Nuytemans et al., 2010; Schiesling, Kieper, Seidel, & Krüger, 2008). Las mutaciones en este gen son responsables de aproximadamente el 10% de la EP hereditaria o familiar y del 2% de los casos esporádicos (Schiesling et al., 2008).

El LRRK2 es un gen grande constituido por 51 exones y codifica una proteína de 2527 aminoácidos también llamada LRRK2 o dardarina, que proviene del vasco *temblor* (Paisán-Ruiz et al., 2004). La proteína LRRK2 comprende diversos dominios funcionales que sugieren, por un lado, actividad kinasa dependiente de la función GTPasa del dominio Roc, y por otro lado, una función de proteína *andamio* (*scaffold*) implícita por las múltiples regiones de interacción proteína-proteína, aunque su función biológica no es aún clara (Nuytemans et al., 2010). Intracelularmente, la proteína LRRK2 se encuentra presente principalmente en la membrana plasmática, aunque también está presente en los organelos membranosos, incluyendo el retículo endoplásmico, el aparato de Golgi, los lisosomas, las vesículas sinápticas y las mitocondrias (Hattori, 2012). Experimentos *in vitro* muestran que mutaciones dentro de los dominios GTPasa, COR y kinasa afectan la actividad enzimática de la proteína, alterando así vías celulares que son importantes para la regulación de la formación y crecimiento dendrítico (Cookson, 2010).

Hasta el momento, más de 80 variantes del gen han sido reportadas. Debido a una penetrancia reducida y a la presencia de fenocopias, el rol de algunas variantes de LRRK2 es poco claro, sin embargo, al menos entre 8 y 16 variantes parecen ser patogénicas. Dichas variantes, que incluyen diversas mutaciones, ocurren con mayor frecuencia en 10 de los 51 exones de la proteína (Klein & Schlossmacher, 2006; Paisán-Ruiz et al., 2004; Spatola & Wider, 2014).

Más de 20 mutaciones *missense* o *nonsense* han sido reportadas y su frecuencia depende de la población estudiada. Una de las mutaciones más estudiadas es la G20192, que es la más común en países europeos, en los judíos Ashkenzi y en sujetos árabes del norte de África, sin embargo su frecuencia es menor en otras poblaciones como la asiática (Hattori, 2012; Nuytemans et al., 2010). La frecuencia de esta mutación específica en la población general con EP se estima en alrededor del 1%, aunque se eleva al 20% y 40% en los judíos Ashkenazi y en los árabes, respectivamente (Paisán-Ruiz, 2009; Schiesling et al., 2008). La penetrancia de la enfermedad en portadores de mutaciones en el gen LRRK2 es incompleta y se ha visto que es edad-dependiente, elevándose al 75% a los 80 años de edad. También se ha sugerido que las interacciones gen-gen juegan algún papel en el riesgo de enfermedad y edad de inicio de síntomas motores asociados a LRRK2, por ejemplo, con polimorfismos del gen MAPT (*microtubule-associated protein Tau gene*) (Spatola & Wider, 2014).

El fenotipo clínico asociado a mutaciones en el gen LRRK2 es, por lo general, indistinguible del encontrado en pacientes con EP esporádica con una edad de inicio tardía (Schiesling et al., 2008;

Spatola & Wider, 2014; Wider & Wszolek, 2007). Sin embargo, existen ciertas excepciones, en las que algunos portadores de la mutación Y1699C sufren de distonía, amiotrofia y/o temblor postural (Wszolek et al., 1997).

Por otro lado, aunque la neuropatología más comúnmente reportada en la EP asociada a LRRK2 se caracteriza por depósitos de α -sinucleína en cuerpos de Lewy de manera similar a la observada en la EP esporádica (Hattori, 2012; Wider & Wszolek, 2007), otros hallazgos diferentes han sido reportados, entre los que destacan las lesiones tau-positivas y las placas amiloides (Schiesling et al., 2008).

1.4.2 Formas autosómico recesivas de EP

Diversos genes se han asociado a las formas autosómico recesivas de EP. Entre los genes implicados, la mutación más común se da en el gen de la Parkina o PARK 2, mientras que mutaciones en PINK1 (*pten-induced kinase 1*) y DJ-1 (oncogen DJ-1) tienen una prevalencia menor (Spatola & Wider, 2014). En general, las formas autosómico recesivas suelen asociarse a EPIT, mientras que las formas dominantes tienden a asociarse al inicio tardío de la enfermedad. Cabe resaltar que la Parkina normal, al igual que PINK-1 y DJ-1, juegan un papel importante en funciones mitocondriales como la mitogénesis y la mitofagia, al igual que en la homeostasis y el transporte mitocondrial.

1.4.2.1 Parkina

Las mutaciones en el gen de la Parkina representan la causa genética más común de EPIT, al asociarse con alrededor del 10-20% de los casos en general y con casi el 50% de los casos de EPIT familiar recesivo (Lücking et al., 2000; Marder et al., 2010).

Se han reportado más de 100 mutaciones en el gen de la Parkina, incluyendo mutaciones puntuales homocigotas y heterocigotas compuestas, al igual que deleciones y multiplicaciones. También se han reportado mutaciones heterocigotas en pacientes con EP esporádica de inicio tardío (Marder et al., 2010; Spatola & Wider, 2014; Wider & Wszolek, 2007). Un hallazgo consistente entre estudios es que la frecuencia de mutaciones en el gen de la Parkina está inversamente correlacionada con la edad de inicio del padecimiento (Lücking et al., 2000; Marder et al., 2010; Thobois et al., 2003), es decir, que a menor edad de inicio, mayor prevalencia de mutaciones en este gen. Sin embargo, el rol de las mutaciones heterocigotas en el gen de la Parkina es aún un tema controversial debido a que algunos autores las consideran como no patogénicas a pesar de que existe evidencia de que constituyen un factor de susceptibilidad para padecer EP. Más aún, los pacientes con mutaciones heterocigotas tienden a tener una edad de inicio de la enfermedad más temprana que los pacientes sin mutaciones,

aunque una edad más tardía que los pacientes con mutaciones homocigotas o heterocigotas compuestas (Marder et al., 2010).

Se ha descrito que el gen de la Parkina o PARK 2 codifica para una proteína de 456 aminoácidos también llamada parkina, la cual cuenta con 4 dominios funcionales principales que corresponden a una función de E3 ubiquitín ligasa (Imai, Soda, & Takahashi, 2000). Su rol dentro del sistema ubiquitina-proteosomal consiste en etiquetar proteínas disfuncionales o excesivas para ser degradadas, función que es alterada a tal grado que puede provocar la pérdida de la misma debido a las mutaciones del gen asociadas a la EP (Klein & Schlossmacher, 2006). Además, la parkina se encuentra involucrada en funciones de mantenimiento mitocondrial y puede inducir autofagia de mitocondrias disfuncionales (Nuytemans et al., 2010). Aunado a lo anterior, modelos animales basados en la pérdida de función de la parkina muestran un fenotipo mitocondrial con un estrés oxidativo elevado, lo que sugiere que la parkina juega un rol neuroprotector (Greene, Whitworth, Andrews, Parker & Pallanck, 2005; Palacino et al., 2004; Vercammen et al., 2006).

Neuropatológicamente, la EP asociada a Parkina por lo general no involucra cuerpos de Lewy, a diferencia de la EP esporádica y autosómica dominante. En estudios *post mortem*, la mayoría de los **pacientes con esta mutación muestran degeneración nigral “pura”** (Wider & Wszolek, 2007) y sólo dos estudios han identificado cuerpos de Lewy aunque únicamente en la sustancia nigra y el locus ceruleus de pacientes portadores de mutaciones en el gen de la Parkina, los cuales presentaban mutaciones heterocigotas compuestas (Farrer et al., 2001; Pramstaller et al., 2005).

La Figura 1, tomada de Schiesling et al (2008), muestra las diversas teorías sobre el rol de las diferentes proteínas asociadas a los genes implicados en las formas familiares de EP y su relación con hallazgos neuropatológicos.

Clínicamente, los portadores de mutaciones en el gen de la parkina se caracterizan por un inicio temprano (<45-50 años) o juvenil (<20 años) de la enfermedad, con buena respuesta a levodopa, progresión más lenta, hiperreflexia, distonía, beneficio del sueño (mejoría de los síntomas motores) y mayor propensión a desarrollar discinecias en respuesta al tratamiento con L-dopa (Lücking et al., 2000; Thobois et al., 2003).

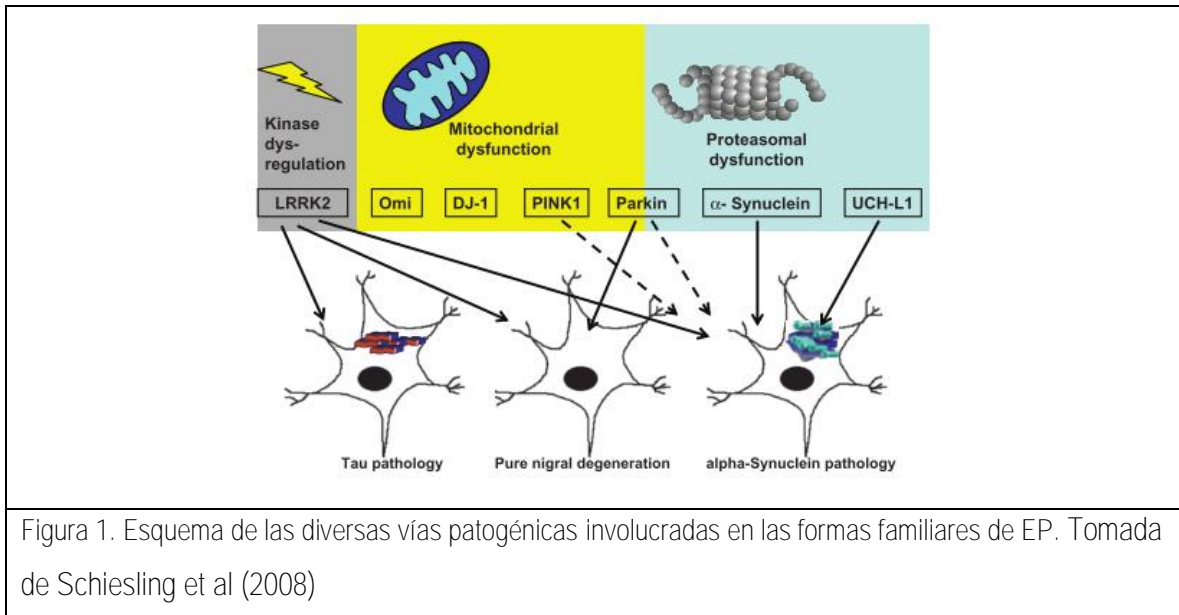


Figura 1. Esquema de las diversas vías patogénicas involucradas en las formas familiares de EP. Tomada de Schiesling et al (2008)

1.4.2.2 PINK 1

El gen PINK 1 (P-TEN induced putative kinase 1) también conocido como PARK 6 codifica para la proteína PINK 1, una cinasa involucrada en la respuesta mitocondrial al estrés oxidativo (Nuytemans et al., 2010). Esta cinasa se encuentra tanto en el espacio inter-membranal como en la membrana de las mitocondrias y se expresa ampliamente en el cerebro humano (Gandhi et al., 2006). Posee un extremo terminal-N, un dominio cinasa serina/treonina y un extremo terminal-C, pero la mayoría de las mutaciones descritas afectan el único dominio funcional conocido de la proteína, es decir, el dominio cinasa serina/threonina (Gandhi et al., 2006). Existe evidencia que apunta a que la pérdida de función PINK 1 puede inducir muerte neuronal vía estrés oxidativo (Schiesling et al., 2008) debido a que la respuesta al estrés oxidativo de la proteína normal se encuentra probablemente mediada por regulación del flujo de calcio, influenciando así procesos como el tráfico mitocondrial, formación de especies reactivas de oxígeno (conocidas como ROS), eficacia de la respiración mitocondrial y apertura del poro de transición de permeabilidad mitocondrial, al igual que por interacción con inhibidores de muerte celular y chaperones moleculares (Nuytemans et al., 2010).

En el gen PINK 1 se han hallado diversas mutaciones, incluyendo mutaciones puntuales, tanto *missense* como *nonsense*, y variación en el número de copias (CNV's) en exones únicos/múltiples y en el gen completo donde las mutaciones pueden ser tanto homocigotas como heterocigotas (Nuytemans et al., 2010). Las mutaciones heterocigotas de PINK1 son más comunes en pacientes

con EP esporádica comparado con sujetos control, por lo que se supone que también puedan actuar como factor de riesgo para desarrollar EP (Abou-Sleiman et al., 2006; Khan et al., 2002).

1.4.2.3 DJ-1

El gen DJ-1 o PARK 7 fue inicialmente descrito en relación a oncogénesis e infertilidad en ratas macho. La proteína que produce este gen se ha asociado a actividad de tipo chaperón y funciona como un sensor intracelular de estrés oxidativo (Canet-Avilés et al., 2004). Se ha descrito que las mutaciones del gen que codifica para esta proteína tienen un efecto de pérdida de función (Klein & Schlossmacher, 2006). Clínicamente, tanto los pacientes con mutaciones en DJ-1 como PINK 1 muestran un cuadro clínico muy similar a aquellos portadores de mutaciones en el gen de la Parkina.

1.4.3 Factores de riesgo genéticos para EP

Algunas otras mutaciones genéticas se han identificado como factores de riesgo para el desarrollo de EP. Una de ellas es la presencia de mutaciones en el gen de la glucocerebrosidasa o GBA (Sidransky et al., 2009), las cuales se han encontrado hasta en el 6% de los pacientes con EPIT en EUA (Roy N Alcalay et al., 2010). Es relevante que los resultados de diversos estudios realizados a través de autopsias sugieren que la presencia de cuerpos de Lewy corticales es más común en portadores de mutaciones en GBA que en otros pacientes con EPIT y por lo tanto la mutación podría asociarse a deterioro cognitivo (Clark et al., 2009; Neumann et al., 2009).

1.4.4 Mutaciones genéticas en pacientes mexicanos con EPIT

Específicamente en la población mexicana, se ha encontrado la presencia de mutaciones en PARK 2, PINK 1 y DJ-1. Las mutaciones de PARK 2 se han hallado en un 20.5% (Monroy-Jaramillo et al., 2014) a un 50.4% (Guerrero Camacho et al., 2012) de los pacientes mexicanos con EPIT, presentándose el 61% de éstas en casos esporádicos (Guerrero Camacho et al., 2012). Por lo anterior, se ha sugerido que la frecuencia de mutaciones de PARK 2 pudiera ser más alta que en otras poblaciones, especialmente en los casos esporádicos. Respecto a las mutaciones de PINK 1, éstas se encontraron en el 9% de los pacientes, mientras que las de DJ-1 en menos del 1% de los casos. Además, se han reportado casos compuestos con mutaciones PARK 2-PINK 1 y PARK 2-LRRK2 (Monroy-Jaramillo et al., 2014).

2. Aspectos Neuropsicológicos de la Enfermedad de Parkinson

2.1 Disfunción Cognitiva en la EP

El deterioro cognitivo es una característica comúnmente asociada a la EP y puede ocurrir en diversos grados, incluyendo el Deterioro Cognitivo Leve (DCL) y la demencia asociada a la EP (DEP). Si bien los estados demenciales se asocian a etapas más avanzadas de la enfermedad (Meireles & Massano, 2012), la disfunción cognitiva puede presentarse incluso desde fases iniciales del padecimiento (Elgh et al., 2009; Foltynie, Brayne, Robbins & Barker, 2004). Los dominios cognitivos típicamente afectados en la EP incluyen el funcionamiento ejecutivo (Litvan, Mohr, Williams, Gomez & Chase, 1991; McKinlay, Grace, Dalrymple-Alford & Roger, 2010; Zgaljardic et al., 2006), la memoria episódica, específicamente codificación y evocación (Foltynie et al., 2004; Weintraub, Moberg, Culbertson, Duda & Stern, 2004) y el funcionamiento visuoespacial (McKinlay et al., 2010). En menor medida, alteraciones de algunos aspectos del lenguaje también han sido asociadas a la EP (Levin & Katzen, 1995). Dichos dominios se encuentran alterados en el DCL y tienden a empeorar en la DEP. Debido a que la gran mayoría de las investigaciones sobre la cognición en la EP se han realizado en pacientes con un inicio tardío de la enfermedad, lo que se reporta a continuación corresponde a los hallazgos encontrados en esa población.

Diversos factores neurobiológicos se han identificado como el sustrato del deterioro cognitivo en la EP de inicio tardío, entre ellos varios hallazgos neuropatológicos y la disfunción de diferentes sistemas de neurotransmisión (Halliday, Leverenz, Schneider & Adler, 2014). La base neuropatológica de la DEP ha sido más estudiada que el sustrato del DCL, y la evidencia apunta a que la presencia de cuerpos de Lewy (inclusiones intraneuronales de α -sinucleína) corticales (Mattila, Rinne, Helenius, Dickson & R oytt a, 2000), adem as de la presencia de factores asociados a la edad avanzada como patologías tipo Alzheimer (agregaciones de proteína tau y β -amiloide) y enfermedad cerebrovascular, juegan un papel clave (Halliday et al., 2014).

La muerte de neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra (grupo A9) (Rinne et al., 1989) y en menor medida del área tegmental ventral (grupo A10) (McRitchie, Cartwright & Halliday, 1997) ocasiona una disfunción de las vías mesoestriatal, mesolímbica y mesocortical asociadas al control cognitivo, los sistemas de recompensa, la selección conductual y la impulsividad (Roepner, 2013). Otros sistemas monoaminérgicos han sido menos estudiados en la EP, sin embargo, es frecuente la muerte de neuronas noradrenérgicas que inervan el cerebro anterior (A6 del locus coeruleus) en la DEP (Del

Tredici & Braak, 2013; Gaspar & Gray, 1984). Más aún, existe evidencia de mejoría en el estado cognitivo en la EP tras la administración de atomoxetina, un inhibidor selectivo de la recaptura de noradrenalina (Marsh, Biglan, Gerstenhaber, & Williams, 2009).

En estadios avanzados de la enfermedad, también existe muerte de las neuronas serotoninérgicas que proyectan a la corteza y el hipocampo (B5/8 del rafé medio) (Halliday et al., 1990), aunque su relación con la DEP ha sido poco estudiada. Asimismo, se ha reportado en pacientes con EP la degeneración de neuronas colinérgicas del núcleo basalis de Meynert (Ch4) que proyectan a la corteza frontal, el hipocampo y el accumbens, siendo ésta alteración más severa en la DEP (Gaspar & Gray, 1984).

En contraste con lo anterior, las alteraciones cognitivas de pacientes con EP no demenciados se han relacionado principalmente con la disfunción de los circuitos frontoestriatales (Dubois & Pillon, 1997) asociada a la deficiencia dopaminérgica (Halliday et al., 2014), ya que los circuitos que establecen la corteza prefrontal dorsolateral y orbital con el núcleo caudado son de especial relevancia para el funcionamiento cognitivo (Green et al., 2002). Aunado a lo anterior, la denervación colinérgica a nivel neocortical también se ha asociado a los déficits cognitivos presentes en la EP sin demencia (Bohnen et al., 2006; Bohnen et al., 2012).

2.1.1 Dominios Cognitivos afectados en la EP

2.1.1.2 Alteración de las funciones ejecutivas en la EP

Como se mencionó anteriormente, en la mayoría de los pacientes con EP no demenciados se pueden presentar diferentes déficits neuropsicológicos (incluyendo la disfunción ejecutiva) cuya prevalencia se relaciona directamente con el incremento en la duración de la enfermedad (Gunzler, Schoenberg, Riley, Walter & Maciunas, 2011).

Desde las etapas tempranas de la EP, se pueden identificar alteraciones ejecutivas selectivas bien diferenciadas, tanto en el dominio visuoespacial como en el verbal-simbólico. Además, se ha descrito impedimento en la capacidad de planeación, cambio de set y manipulación de información en la memoria de trabajo y una evidente disminución en la velocidad de procesamiento en estos pacientes (Saling & Bradshaw, 2008).

Se sabe que 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 requiere de los recursos atencionales y su dependencia de sistemas de capacidad limitada (Saling & Bradshaw, 2008), por lo que 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 del funcionamiento ejecutivo en general (Bublak, Müller, Grön, Reuter & von Cramon, 2002).

2.1.1.3 Alteraciones visuales y visuoespaciales en la EP

Hasta el momento, asociadas a la EP se han reportado alteraciones en las funciones visuales sensoriales básicas, en la percepción visual, en la memoria visual y en las habilidades visuoespaciales como el procesamiento global/local, la rotación mental, la construcción, el razonamiento visuoespacial e incluso la estimación de ángulos.

Armstrong (2008), en su trabajo de revisión sobre los signos y síntomas visuales en la EP, va más allá y divide las alteraciones de la función visual encontradas en esta población en las siguientes categorías: alteraciones de la función primaria, del movimiento ocular, alteraciones del reflejo del parpadeo, alteraciones en componentes psicofísicos, disfunciones halladas a través de potenciales evocados y alteración de las funciones visuales complejas. En la Tabla 3 se resumen los hallazgos en cada una de las categorías propuestas por Armstrong.

Tabla 3. Cambios en las funciones visuales hallados en la enfermedad de Parkinson

Aspecto ocular	Cambio en la EP	Referencia
----------------	-----------------	------------

Función primaria		
Agudeza visual	Deficiente, especialmente en condiciones de bajo contraste	Jones et al., 1992; Repka et al., 1996
Campos visuales	Incremento en defectos glaucomatosos del campo visual	Bayer et al., 2002
Visión del color	Visión borrosa para estímulos con color Disminución del tiempo de fusión de colores Deterioro progresivo	Price et al., 1992 Buttner et al., 1993 Diederich et al., 2002
Movimientos oculares		
Tiempo de reacción	Enlentecido	Shibasaki et al., 1979
Mirada sacádica	Enlentecida	Shibasaki et al., 1979
Movimiento ocular sacádico	Hipométrico	Crawford et al., 1989
Movimientos de seguimiento lento	Afectados en etapas tempranas de la enfermedad Sacadas superimpuestas	Bares et al., 2003 Shibasaki et al., 1979
Nistagmus optocinético	Reducción de la magnitud de respuesta	Lekwiewa et al., 1999
Convergencia	Anormal en algunos pacientes Alterado en alrededor de 80% de los casos	Shibasaki et al., 1979 Corin et al., 1971
Reflejo de parpadeo		
Frecuencia de parpadeo	Reducida, con incremento de duración y excitabilidad del parpadeo	Garland, 1952 Peshori et al., 2001 Biousse et al., 2004
Habitación	No observada	Garland, 1952
Reactividad pupilar		
Diámetro pupilar	Más grande tras adaptación a la luz con anisocoria	Micieli et al., 1991
Reflejo a la luz	Latencia más larga	Micieli et al., 1991
Tiempo de constricción	Incrementado	
Amplitud de contracción	Reducida	Biousse et al., 2004
Psicofísica		
Sensibilidad al contraste	Anormal en 60% de los casos	Hutton et al., 1993
Sensibilidad temporal	Reducida	
Potenciales evocados visuales		
ERG flash	Amplitud reducida de onda "b" usando estímulos escotópicos Amplitud reducida	Gottlob et al., 1987
ERG a patron	P50 retrasada P100 retrasada, normal con L-dopa	Gottlob et al., 1987 Peppe et al., 1995
VEP cortical	Incremento de latencia y reducción de amplitud	Bodis-Wollner y Yahr, 1987; Bodis-Wollner et al., 1982
VEP cromático		Sartucci et al., 2006
Funciones visuales complejas		
Visuoespaciales	Alteración severa en algunos casos	Levin et al., 1990; Davidsdottir et al., 2005
Discriminación del movimiento y orientación	Alterada	Trick et al., 1994
Percepción facial	Alteración en la habilidad para percibir e imaginar caras emocionales	Lang, 1979
Alucinaciones visuales	Crónicas en 30-60% de casos tratados	Diederich et al., 2005
Tabla tomada de Armstrong (2008). Visual signs and symptoms of Parkinson's disease, Table 1. Visual changes in Parkinson's disease. <i>Clinical and Experimental Optometry</i> , 91(2), 129-138.		

La agudeza visual, tanto cercana como lejana y la sensibilidad al contraste, son de las funciones visuales sensoriales que se han reportado alteradas en la EP de inicio tardío (sin demencia) (Armstrong, 2008; Uc et al., 2005). Diversas causas han sido relacionadas con la disminución de la agudeza visual, entre ellas la falta de dopamina en la retina, las anormalidades en los movimientos oculares y la disminución en el parpadeo (Armstrong, 2008). Esta alteración en la agudeza visual es relevante, ya que es considerada como factor de riesgo para desarrollar alucinaciones crónicas en la EP (Matsui et al., 2006) y no mejora significativamente con tratamiento farmacológico (Jones et al., 2004).

Existen diversos estudios que asocian la EP con déficits en tareas visuoespaciales (Crucian et al., 2010; Levin & Katzen, 1995). En un meta análisis realizado por Muslimović, Schmand, Speelman y de Haan (2007), se identificaron déficits en tareas complejas de viso-construcción como diseño con cubos, ensamble de objetos y la prueba del dibujo del reloj en pacientes con EP sin demencia. También se han reportado déficits en tareas visuoespaciales más sencillas como la prueba de Juicio de Orientación de Líneas de Benton (Montse, Pere, Carme, Francesc & Eduardo, 2001). Es importante mencionar que las alteraciones en tareas visuoespaciales persisten incluso tras controlar otras variables como la agudeza visual cercana, la sensibilidad al contraste e incluso el nivel de síntomas depresivos (Uc et al., 2005), una comorbilidad común en paciente con EP que puede afectar el desempeño en tareas cognitivas.

Crucian et al. (2010), describieron dificultades específicamente 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, aunque describieron que el grupo estudiado tuvo un desempeño dentro de límites normales en la mayoría de las medidas cognitivas en la evaluación neuropsicológica, estos mostraron dificultades en tests de funcionamiento ejecutivo que requerían *scanning* visual y velocidad psicomotora, en comparación con el grupo control. Con relación a los déficits de escaneo visual, Matsumoto et al. (2011), evaluaron el número de sacadas, duración de la fijación, amplitud de las sacadas y área escaneada en un grupo de pacientes con EP no demenciados y los compararon con controles sanos en tareas de registro visual de imágenes con diversos grados de complejidad, encontrando que tanto la amplitud de las sacadas, como el área escaneada fueron consistentemente más pequeñas en todos los niveles de complejidad de las imágenes para los

pacientes con EP, concluyendo con ello que la disminución en la amplitud sacádica es la principal causa de alteración en el escaneo visual en pacientes con EP.

Además de los déficits visuales y visuoespaciales hallados a través de pruebas específicas en individuos con EP, los pacientes también autorreportan déficits relacionados en la vida diaria. Lee y Harris (1999), usaron un cuestionario para investigar si los pacientes con EP experimentaban problemas perceptuales, específicamente cambios en la percepción visual del ambiente en comparación con controles sanos y un grupo de pacientes con artritis reumatoide (otra enfermedad que afecta el sistema motor) e identificaron que los pacientes con EP reportaron de manera consistente cambios significativos en la percepción del mundo que les rodea como por ejemplo, problemas para juzgar distancias y movimientos en la calle y problemas para alcanzar objetos y moverse a través de espacios reducidos en casa. Más recientemente, Davidsdottir, Cronin-Golomb y Lee (2005), investigaron la relación entre síntomas visuales/visuoespaciales y síntomas motores a través de un cuestionario autoadministrado en pacientes con EP no demenciados. Dichos autores hallaron que la mayoría de los 81 pacientes estudiados refirieron problemas en tareas no motoras que dependen de habilidades visuales o visuoespaciales y más de una tercera parte de la muestra reportó alucinaciones visuales, visión doble y dificultad para estimar relaciones espaciales. Además, se observó que el congelamiento de la marcha, un síntoma común y discapacitante de la EP, se encontraba asociado a alucinaciones visuales, visión doble y déficits de sensibilidad al contraste, ante las cuales los pacientes desarrollaban estrategias visuales para superar el congelamiento de la marcha.

Otros autores se han centrado en investigar los déficits visuales/visuoespaciales en relación a las actividades de la vida diaria. Uc et al. (2009) investigaron la seguridad al manejar, un tema controversial en pacientes con EP y concluyeron que en general, los conductores con Parkinson tuvieron más errores en medidas de seguridad al manejar en comparación con controles sanos y que estas se encuentran relacionadas con alteraciones en la agudeza visual, sensibilidad al contraste, atención, habilidades visuoespaciales y memoria visual; también hallaron que la familiaridad con el ambiente en el que se maneja es un factor mitigante de los errores al manejar en este tipo de pacientes.

2.1.2 Deterioro Cognitivo Leve en la EP

El DCL es definido como un declive en el funcionamiento cognitivo que no es normal para la edad y sin embargo no afecta de manera significativa el funcionamiento en las actividades diarias (Litvan et al., 2011). Estudios realizados en pacientes con EP de inicio tardío, indican que el DCL implica un riesgo elevado para el desarrollo de DEP (Janvin, Larsen, Aarsland & Hugdahl, 2006; Pedersen, Larsen, Tysnes & Alves, 2013). Aunque la proporción de pacientes con EP que cursan con DCL es variable, se ha estimado que entre 19% y 40% la presentan (Aarsland et al., 2010).

La *Movement Disorder Society* (MDS) propuso en 2012 criterios para el diagnóstico de DCL asociado a EP (Litvan et al., 2012), los cuales establecen que es necesario el diagnóstico establecido de EP y un deterioro cognitivo insidioso causado de manera primaria por el proceso subyacente de enfermedad, además de que los déficits cognitivos deben ser cuantificables a través de una evaluación neuropsicológica para diagnosticar DCL en esta población. Existen dos niveles de certeza para el diagnóstico dependiendo del tipo de instrumentos utilizados (Tabla 4). Un aspecto relevante en el diagnóstico de DCL es que, a diferencia del estado demencial, los déficits cognitivos no deberán interferir significativamente con la independencia del paciente.

Los criterios de la MDS establecen originalmente que los pacientes deberán puntuar > 1 o 2 DE por debajo del promedio en diversas pruebas neuropsicológicas (tabla 4), sin especificar el mejor punto de corte. No obstante lo anterior, investigaciones posteriores han identificado que utilizar el criterio más estricto de 2 DE permite diferenciar con mayor certeza a los pacientes con y sin deterioro cognitivo (Goldman et al., 2013; Lawson et al., 2014).

Tabla 4. Criterios para el diagnóstico de DCL en la EP (Litvan et al., 2012).	
I. Criterios de inclusión	<ul style="list-style-type: none">● Diagnóstico de EP de acuerdo a los criterios del UK PD Brain Bank● Declive gradual, en el contexto de EP establecida, de las habilidades cognitivas que sea reportado por el paciente o un informante, o bien, observado por el clínico.● Evidencia de déficits cognitivos ya sea en una evaluación neuropsicológica formal o en una escala de habilidades cognitivas globales (sección III).● Los déficits cognitivos no son suficientes para interferir significativamente con la independencia funcional, aunque pueden existir dificultades sutiles en tareas complejas.
II. Criterios de exclusión	<ul style="list-style-type: none">● Diagnóstico de DEP basado en los criterios de la MDS● Otras explicaciones primarias del déficit cognitivo incluyendo: delirium, EVC, depresión mayor, anormalidades metabólicas, efectos adversos de la medicación, TCE.

	<ul style="list-style-type: none"> • Otras condiciones comórbidas asociadas a la EP que, en la opinión del clínico, tengan una influencia significativa en la evaluación cognitiva. Éstas incluyen: déficits motores, ansiedad severa, depresión, psicosis, excesiva somnolencia diurna.
III. Pautas específicas para las categorías I y II de DCL-EP	<ol style="list-style-type: none"> 1. Nivel I – evaluación breve <ul style="list-style-type: none"> - Impedimento en una escala cognitiva global validada para su uso en la EP, o - Impedimento en al menos dos tests cuando se aplica una batería neuropsicológica limitada.
	<ol style="list-style-type: none"> 2. Nivel II- evaluación comprehensiva <ul style="list-style-type: none"> - La evaluación incluye dos tests de cada uno de los 5 dominios cognitivos: atención y memoria de trabajo, funciones ejecutivas, memoria y funciones visuoespaciales. - Impedimento en al menos dos pruebas: dos tests alterados dentro de un dominio cognitivo, o un test alterado en dos dominios cognitivos distintos. - El impedimento en los tests neuropsicológicos se demuestra mediante: <ul style="list-style-type: none"> ■ Ejecución aproximadamente 1 a 2 DE por debajo de normas apropiadas, o ■ Declive significativo demostrado por evaluaciones seriales, o ■ Declive significativo del nivel premórbido estimado

De los diversos subtipos de DCL, diferentes investigaciones apuntan a que el DCL no-amnésico dominio único es el más común (Aarsland et al., 2010; Litvan et al., 2011). Existen algunos factores que se han asociado a la presencia de DCL, entre ellos edad avanzada al momento de la evaluación y al inicio de la enfermedad, depresión, mayor severidad de los síntomas motores y un estadio avanzado de la enfermedad (Aarsland et al., 2010).

2.1.3 Demencia asociada a la EP

La demencia es un escenario común en la EP de inicio tardío, tiene un inicio insidioso (Emre et al., 2007) y se ha reportado que hasta el 80% de los pacientes la desarrollarán tras 20 años del padecimiento (Mariese A Hely, Reid, Adena, Halliday & Morris, 2008). Si bien los dominios cognitivos afectados en la DEP son básicamente los mismos que en el DCL, existen algunas diferencias en el perfil. Por ejemplo, los déficits y fluctuaciones atencionales parecen estar asociadas al estado demencial (Ballard et al., 2002). En el caso de la memoria, las deficiencias van más allá de la alteración en el recuerdo libre típicamente descrita en el DCL-EP, afectando también el recuerdo con claves y las tareas de reconocimiento (Higginson, Wheelock, Carroll & Sigvardt, 2005), pudiendo el desempeño ser similar al de pacientes con Alzheimer (Noe et al., 2004). Comparada con la demencia tipo Alzheimer, en la que predomina el perfil amnésico, se ha descrito a la DEP como un perfil subcortical con predominio de disfunción ejecutiva, sin embargo, la diferencia parece ser clara únicamente en

fases tempranas volviéndose más compleja de identificar conforme avanza el cuadro demencial (Emre et al., 2007).

Además de una mayor severidad en la disfunción cognitiva comparada con el DCL, la DEP también suele estar acompañada de una serie de síntomas psiquiátricos. Entre ellos los más comunes incluyen síntomas psicóticos, tanto alucinaciones como ideas delirantes, apatía y una mayor proporción de alteraciones del estado de ánimo (Emre et al., 2007).

Si bien inicialmente el diagnóstico de demencia asociada a la EP se realizaba mediante los criterios del DSM-IV (APA, 1994), la MDS propuso criterios diagnósticos específicos en 2007 (Emre et al., 2007). Dichos criterios establecen como características esenciales la presentación de un síndrome demencial de inicio insidioso y de progresión lenta en el contexto de una EP establecida, el cual afecta a más de un dominio cognitivo (atención, funciones ejecutivas, funciones visuoespaciales o memoria, con preservación del lenguaje) y provoca un declive del nivel premórbido a tal grado que afecta el funcionamiento en la vida diaria. Los criterios también establecen una serie de características conductuales que apoyan el diagnóstico, entre ellas apatía, cambios de personalidad y alteraciones del estado de ánimo, alucinaciones e ideas delirantes, así como somnolencia diurna excesiva (Tabla 5) (Emre et al., 2007).

Tabla 5. Características de la demencia asociada a la EP criterios diagnósticos de DEP probable y posible.

<p>I. Características principales</p>	<p>1. Diagnóstico de EP de acuerdo a los criterios del Queen Square Brain Bank</p> <p>2. Un síndrome demencial de inicio insidioso y progresión lenta, el cual se ha desarrollado en el contexto de un diagnóstico establecido de EP y diagnosticado por evaluación clínica, mental e historial definidos por:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alteración de más de un dominio cognitivo • El cual representa un declive del nivel premórbido • El déficit es suficientemente severo para causar alteración de la vida diaria, independientemente de la alteración atribuida a síntomas motores o autonómicos.
<p>II. Características clínicas asociadas</p>	<p>1. Características cognitivas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Atención: alterada. Afectación de la atención focalizada y espontánea, desempeño pobre en tareas atencionales; la ejecución puede variar durante el día y de día a día. • Funciones ejecutivas: alteradas. Dificultad en tareas que requieren de iniciación, planeación, formación de conceptos, encontrar reglas, cambio de set o mantenimiento de set; disminución de la velocidad de procesamiento (bradifrenia). • Funciones visuoespaciales: alteradas. Alteración en tareas que requieren de orientación visuoespacial, percepción o construcción.

	<ul style="list-style-type: none"> • Memoria: alterada. Dificultad en evocación de eventos recientes o en tareas de aprendizaje de nuevo material; la memoria suele mejorar con claves, el reconocimiento suele ser mejor que el recuerdo libre. • Lenguaje: funciones principales preservadas en gran medida. Pueden presentarse dificultades para evocar palabras y alteración en la comprensión de oraciones complejas.
	<p>2. Características conductuales:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Apatía: espontaneidad disminuida; pérdida de la motivación, el interés y de conductas que requieren esfuerzo. • Cambios en la personalidad y el estado de ánimo incluyendo rasgos depresivos y ansiedad. • Alucinaciones: principalmente visuales, usualmente complejas, como personas, animales u objetos. • Ideas delirantes: usualmente paranoides, como infidelidad, delirio de personas no bienvenidas viviendo en casa. • Excesiva somnolencia diurna
III. Características que no excluyen DEP, pero hacen el diagnóstico incierto	<ul style="list-style-type: none"> • Coexistencia de cualquier otra anomalía que en sí pueda ser causa de deterioro cognitivo, pero que haya sido juzgada como no causante de la demencia; por ejemplo, evidencia de enfermedad vascular. • Desconocimiento del intervalo temporal entre el desarrollo de síntomas motores y cognitivos.
IV. Características que sugieren otra condición o enfermedad como causa del deterioro cognitivo, que, al presentarse, hacen imposible un diagnóstico confiable de DEP	<p>1. Síntomas cognitivos y conductuales que aparecen únicamente en el contexto de otra condición como:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Confusión aguda debida a <ul style="list-style-type: none"> a. Anormalidades o enfermedad sistémica b. Intoxicación por drogas • Depresión Mayor de acuerdo al DSM IV <p>2. Características compatibles con criterios de “demencia vascular probable” acorde a NINDS-AIREN</p>
Criterios para el diagnóstico de DEP probable y posible	
DEP Probable	<p>A. Características principales: ambas deben estar presentes</p> <p>B. Características clínicas asociadas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Perfil típico de déficits cognitivos incluyendo al menos dos de los cuatro dominios cognitivos principales (alteración atencional que puede fluctuar, alteración de las funciones ejecutivas, alteración de las funciones visuoespaciales, y alteración del recuerdo libre que suele mejorar con claves) • La presencia de al menos un síntoma conductual (apatía, ánimo depresivo o ansioso, alucinaciones, delirios, somnolencia diurna) apoya el diagnóstico de DEP probable; la falta de síntomas conductuales, sin embargo, no excluye el diagnóstico
	C. Ninguna de las características del grupo III presentes
	D. Ninguna de las características del grupo IV presentes
DEP Posible	<p>A. Características principales: ambas deben estar presentes</p> <p>B. Características clínicas asociadas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Perfil atípico de deterioro cognitivo en uno o más dominios, como una afasia prominente de tipo receptiva (fluyente), o amnesia con fallas de tipo

almacenamiento (la memoria no mejora con claves ni en pruebas de reconocimiento) con atención preservada.
• Síntomas conductuales pueden o no estar presentes
O bien
C. Una o más características del grupo III presentes
D. Ninguna de las características del grupo IV presentes
Tomado de Emre, Aarsland y Brown et al, 2007. Criterios diagnósticos clínicos para la demencia asociada a la enfermedad de Parkinson. <i>Movement Disorders</i> . EP = Enfermedad de Parkinson; DEP = Demencia asociada a la Enfermedad de Parkinson

2.2 Características Psiquiátricas de la EP

Diversos síntomas psiquiátricos pueden formar parte del cuadro clínico de la EP y aunque éstos son más comunes en las etapas avanzadas de la enfermedad y suelen acompañar a la DEP, también pueden estar presentes en ausencia de un cuadro demencial (Aarsland et al., 1999). Cierta distinción puede realizarse entre los síntomas psiquiátricos que forman parte de la historia natural de la enfermedad, como ansiedad, depresión y apatía, y aquellos que se relacionan o se exacerban debido al tratamiento farmacológico de la EP, incluyendo síntomas psicóticos y maniacos, trastornos del control de impulsos y síndrome de disregulación dopaminérgica (Schrag, 2004).

2.2.1 Depresión

Las alteraciones del estado de ánimo son la condición psiquiátrica más frecuentemente asociada a la EP (Marsh, McDonald, Cummings & Ravina, 2006), en la cual la prevalencia de síntomas depresivos ha sido reportada hasta en un 76% de los pacientes (Veazey, Aki, Cook, Lai & Kunik, 2005) y el trastorno depresivo mayor en alrededor del 17 al 30% (Reijnders, Ehrt, Weber, Aarsland & Leentjens, 2008; Starkstein et al., 2008).

La depresión en pacientes con EP puede ocurrir en cualquier etapa de evolución de la enfermedad (Veazey et al., 2005), aunque la frecuencia incrementa en etapas avanzadas y en pacientes con deterioro cognitivo (Aarsland, Taylor, & Weintraub, 2014). El cuadro es a veces difícil de diagnosticar ya que los síntomas somáticos y vegetativos propios de la enfermedad se traslapan con los de la depresión (Veazey et al., 2005), y se sobreponen con los síntomas de apatía y demencia por lo que en muchos casos pasa desapercibida y no es tratada, o bien, es sobrediagnosticada (Aarsland et al., 2014). Por tal motivo se han propuesto criterios diagnósticos provisionales para la depresión en la EP (Marsh et al., 2006), los cuales enfatizan un acercamiento inclusivo al evaluar los síntomas e intentándolos diferenciar de los síntomas vegetativos y somáticos propios de la EP, la necesidad de

especificar el momento de la evaluación en pacientes con fluctuaciones motoras (ON-OFF) y el uso de informantes en pacientes con deterioro cognitivo.

Existe evidencia que apoya la noción de que la depresión en la EP se asocia tanto a factores biológicos propios del padecimiento así como a factores exógenos (Burn, 2002; Yasui, Sekiguchi, Hamaguchi & Kanda, 2011), y aunque existe cierta correlación con la severidad de los síntomas motores o la incapacidad que producen, ésta no basta para explicar el fenómeno (Starkstein, Mayberg, Leiguarda, Preziosi, & Robinson, 1992). Investigadores como Schrag, Jahanshahi y Quinn (2001), encontraron que la depresión en los pacientes con EP se encuentra más relacionada a la percepción de discapacidad que a la discapacidad real ocasionada por el padecimiento. 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, alteraciones del sueño y del estado cognitivo. Además, diversos estudios apuntan a la depresión como el predictor más importante de la calidad de vida en pacientes con EP (Naismith, Hickie, & Lewis, 2010; Schrag, Jahanshahi, & Quinn, 2000).

Desde el punto de vista neurofisiológico, la depresión en la EP se ha asociado a la denervación catecolaminérgica en el sistema límbico (Remy, Doder, Lees, Turjanski, & Brooks, 2005), de tal manera que diversos estudios reportan una mejoría significativa de los síntomas tras la administración de agonistas dopaminérgicos como el pramipexol (Barone et al., 2006). Como se mencionó anteriormente, el sistema serotoninérgico también se ve afectado en el curso de la EP y en este contexto Paulus & Jellinger (1991), encontraron una mayor pérdida de neuronas en los núcleos de rafe en pacientes con EP deprimidos que en los no deprimidos. En cualquier caso, desde la perspectiva clínica es necesario tratar los síntomas depresivos sin importar cuál sea su origen (Veazey et al., 2005), ya sea utilizando los diversos recursos farmacológicos existentes o la terapia cognitivo conductual que también ha demostrado eficacia al tratar cuadros depresivos y ansiosos en la EP (Troeng, Egan, & Gasson, 2014).

2.2.2 Ansiedad

La ansiedad en la EP ha sido menos estudiada que otros fenómenos psiquiátricos, no obstante se ha demostrado que puede tener un efecto detrimental relevante en la calidad de vida de los pacientes (Quelhas & Costa, 2009). Los trastornos de ansiedad en la EP pueden darse de manera aislada o como acompañantes de la depresión. Al igual que en el caso de esta última, la ansiedad no

correlaciona con la gravedad de la enfermedad y se presenta con mayor frecuencia que en la población general (Noé-Sebastián, Irimia-Sieira, Pomares-Arias, Martínez-Vila & Luquin-Piudo, 2001), observándose hasta en un 40% de los pacientes con EP (Stein, Heuser, Juncos & Uhde, 1990). En la EP pueden ocurrir diversos trastornos de ansiedad, entre ellos ansiedad generalizada, los ataques de pánico y la fobia social (Pontone et al., 2009; Richard, Schiffer, & Kurlan, 1996). Más aún, varios estudios han asociado el incremento en la ansiedad y los ataques de pánico a las fluctuaciones no motoras, una complicación derivada de las terapias de remplazo dopaminérgico, y se observan especialmente al inicio de los periodos OFF (Pontone et al., 2009). En estos casos se ha demostrado que un ajuste en los medicamentos dopaminérgicos suele tener un efecto positivo sobre los síntomas de ansiedad (Maricle, Nutt, Valentine & Carter, 1995; Siemers, Shekhar, Quaid & Dickson, 1993). Cabe mencionar que en otros casos la ansiedad puede ocurrir como un fenómeno independiente del estado dopaminérgico, y por lo tanto requiere de otras estrategias de tratamiento (Dag Aarsland, Marsh & Schrag, 2009; Richard et al., 1996).

2.2.3 Apatía

La apatía es un fenómeno común en la EP y engloba una serie de características conductuales, emocionales y motivacionales que incluyen reducción en el interés y participación en conductas propositivas, falta de iniciativa con problemas para iniciar o sostener actividades hasta su fin, falta de preocupación o indiferencia y aplanamiento afectivo (Pluck & Brown, 2002). La frecuencia de la apatía reportada en pacientes con EP varía de un 16.5% a un 70% (Aarsland et al., 1999; Aarsland et al., 2009) y al igual que en otros síntomas no motores, el fenómeno parece ser independiente de la progresión de los síntomas motores (Pluck & Brown, 2002). Por otro lado, si bien la apatía y la depresión comparten algunas características, ambos fenómenos pueden disociarse y presentarse de manera independiente (Levy et al., 1998; Pluck & Brown, 2002), de tal forma que diversos estudios reportan que no existe una correlación entre depresión y apatía (Levy et al., 1998; Pluck & Brown, 2002). En el caso de la EP, la apatía tiene una fuerte correlación con el deterioro cognitivo, específicamente con la disfunción ejecutiva (Aarsland et al., 1999; Pluck & Brown, 2002), mientras la depresión no necesariamente (Levy et al., 1998), de tal manera que es más frecuente en la DEP (Dujardin et al., 2007). Debido a sus características, la apatía contribuye en gran medida a la discapacidad en la EP al disminuir la cantidad de actividades de la vida diaria realizadas y afectando tanto la calidad de vida de los pacientes como de sus cuidadores (Pluck & Brown, 2002).

La etiología de la apatía en la EP ha sido poco estudiada, sin embargo, dado que es un fenómeno tan común en la EP y otras enfermedades asociadas a los ganglios basales, se ha sugerido que está asociada a la disfunción de los circuitos frontosubcorticales (Dujardin et al., 2007).

Pese a que son pocos los estudios que han abordado el manejo de la apatía en la EP, se ha planteado la necesidad de educar al paciente y a la familia respecto a temas como la depresión, las alteraciones cognitivas y la apatía, así como el uso de estrategias conductuales para mejorar el funcionamiento ejecutivo e incrementar el nivel de actividad (Aarsland et al., 2009). En cuanto al manejo farmacológico, existe evidencia de mejoría de la apatía con la medicación dopaminérgica (Fleury et al., 2014) y con otras opciones terapéuticas como el uso de psicoestimulantes, modafanilo y agonistas dopaminérgicos (Aarsland et al., 2009).

2.2.4 Síntomas psicóticos

Los síntomas psicóticos más comunes en la EP incluyen alucinaciones e ideas delirantes, llegando a afectar hasta a un 40% de los pacientes (Fénelon, Mahieux, Huon & Ziegler, 2000). Dichos síntomas psicóticos son más comunes en pacientes con (40%) que en pacientes sin, demencia (15%) (Marsh, 2005), para lo cual existen distintos factores de riesgo asociados. En este contexto, el tratamiento dopaminérgico es mencionado comúnmente como uno de los factores de riesgo (Goetz, Leurgans, Pappert, Raman, & Stemer, 2001). Sin embargo, existe evidencia que sugiere que ello no basta para explicar la ocurrencia de síntomas psicóticos y que existen otros factores importantes, principalmente una mayor severidad de la enfermedad, la gravedad de los síntomas depresivos y el deterioro cognitivo, que señalan que la psicosis forma parte del proceso de la enfermedad (Aarsland, Larsen, Cummings & Laake, 1999; Fénelon et al., 2000; Holroyd, Currie & Wooten, 2001). Debido a que la disminución en la agudeza visual también se ha reportado como un factor de riesgo para la presencia de alucinaciones, los factores oftalmológicos también pueden estar implicados en este proceso (Holroyd et al., 2001).

Aunque el sustrato neurobiológico de la psicosis en la EP no es claro aún, algunas teorías señalan a la hipersensibilidad de receptores dopaminérgicos en la vía mesocorticolímbica asociada con el uso de medicamentos dopaminérgicos (Wolters, 1999), a las alteraciones en el sistema serotoninérgico (Birkmayer & Riederer, 1975; Huot et al., 2010) y, tomando en cuenta la asociación entre deterioro cognitivo y psicosis, a la disfunción del sistema colinérgico (Manganelli et al., 2009; Marsh, 2005) como posibles candidatos.

Las alucinaciones visuales constituyen el síntoma psicótico más común en la EP (Holroyd et al., 2001), mientras que las alucinaciones de otras modalidades sensoriales ocurren en una frecuencia significativamente menor. Estas pueden ocurrir con o sin conservación del *insight* (Aarsland et al., 1999; Holroyd et al., 2001), donde las primeras son llamadas alucinaciones benignas ya que no se asocian a angustia por parte de los pacientes (Marsh, 2005). La sensación de presencia es otro síntoma psicótico común en la EP y se refiere a la sensación vívida de que alguien se encuentra presente en la proximidad, fenómeno que se ha reportado en alrededor de la mitad de los pacientes con EP y aunque la mayoría no lo reportan como angustiante, este puede ocurrir en conjunto con alucinaciones visuales (Fénelon, Soulas, Cleret de Langavant, Trinkler, & Bachoud-Lévi, 2011). En cuanto a las ideas delirantes, estas son menos frecuentes y usualmente de naturaleza paranoide centradas en un solo tema, como por ejemplo, celotipia o infidelidad (Marsh, 2005).

Por lo referido anteriormente, el manejo de la psicosis en la EP es variable y dependerá de la severidad del cuadro, pudiendo ir desde la educación al paciente y a la familia en el caso de las alucinaciones benignas, la evaluación del esquema de medicamentos antiparkinsonianos (reducción o eliminación de algunos) y el uso de antipsicóticos atípicos e inhibidores de la acetilcolinesterasa, hasta la hospitalización psiquiátrica del paciente (Marsh, 2004).

2.2.5 Trastornos del control de impulsos

En los últimos años ha aumentado el reconocimiento de una serie de trastornos conductuales asociados al uso de medicamentos dopaminérgicos en la EP. Por un lado, los trastornos del control de impulsos (TCI) se han asociado al uso de agonistas dopaminérgicos (Weintraub et al., 2006, 2010), mientras que otro fenómeno relacionado, el síndrome de disregulación dopaminérgica (SDD), se encuentra más asociado al uso de levodopa (Cilia et al., 2014; Evans, Lawrence, Potts, Appel & Lees, 2005; Giovannoni, O'Sullivan, Turner, Manson & Lees, 2000).

Los TCI, de acuerdo al DSM IV, tienen como característica principal la dificultad para resistir un impulso, una motivación o la tentación de llevar a cabo un acto perjudicial para la persona o para los demás (APA, 1994). Los TCI descritos en la EP engloban ludopatía, hipersexualidad, compras compulsivas e ingesta compulsiva de alimentos y ocurren en alrededor del 6% (Avanzi et al., 2006; Voon et al., 2006; Weintraub et al., 2006) al 13% de los casos (Weintraub et al., 2010), aunque es posible que este problema sea más frecuente ya que la naturaleza del mismo hace que muchos pacientes no lo reporten. Diversos factores de riesgo se han asociado al desarrollo de TCI en la EP,

el principal de ellos es el tratamiento con agonistas dopaminérgicos, pero también se deben tomar en cuenta las dosis altas de levodopa, el ser soltero, el historial familiar de problemas de apuestas y el tener menor edad (Weintraub et al., 2010), aunque este último factor pudiera estar sesgado ya que el uso de agonistas dopaminérgicos es menos común en pacientes de mayor edad (Weintraub et al., 2006). De igual manera, factores de personalidad como la impulsividad y búsqueda de novedad se han asociado a los TCI (Valerie Voon, Sohr, et al., 2011), lo que sugiere que éstos pueden ser el resultado de una interacción entre factores predisponentes y la medicación dopaminérgica. Una de las teorías actuales sobre la etiología de los TCI en la EP los conceptualiza como un síndrome hiperdopaminérgico, en el cual, debido a que en la EP el sistema dopaminérgico en el estriado ventral (límbico) se encuentra más preservado que en el estriado dorsal (motor), la terapia dopaminérgica dirigida a aliviar los síntomas motores puede resultar en una sobredosis en las vías cortico-estriatales ventrales (Voon, Mehta & Hallett, 2011), incluyendo el sistema de la recompensa.

Los TCI tienen un efecto devastador en la calidad de vida de los pacientes, ya que afectan sus relaciones familiares y sociales, así como su estabilidad económica y laboral, por lo que es de suma importancia informar a los pacientes y sus familiares esta posible complicación del tratamiento antiparkinsoniano, identificar factores de riesgo (Voon, Mehta, et al., 2011) y poner en marcha diversas estrategias para manejarlos en caso de que se llegaran a presentar, siendo la reducción o la discontinuación del uso de agonistas dopaminérgicos la primera opción (Mamikonyan et al., 2008).

El síndrome de disregulación dopaminérgica (SDD), inicialmente llamado disregulación homeostática hedonista, consta del uso mal adaptativo y excesivo de medicamentos dopaminérgicos (Giovannoni et al., 2000) y se comporta básicamente como un trastorno por abuso de sustancias, en el que los pacientes ingieren cantidades de medicamento sustancialmente mayores a las necesarias para tratar sus síntomas motores a pesar de desarrollar severas discinecias inducidas por los fármacos, además de estar en riesgo de desarrollar alteraciones cíclicas del estado de ánimo con hipomanía o manía (Giovannoni et al., 2000), psicosis y conductas agresivas (Cilia et al., 2014). Se ha estimado su prevalencia en alrededor del 4% de los pacientes con EP (Giovannoni et al., 2000), preferentemente en aquellos con un inicio temprano de la enfermedad, con búsqueda de novedad e impulsividad como rasgo de personalidad, con presencia de síntomas depresivos y antecedentes de alto consumo de alcohol (Cilia et al., 2014; Evans et al., 2005). Al igual que en otros trastornos por abuso de sustancias, los pacientes con SDD llevan a cabo la conducta a pesar de las consecuencias negativas que ésta

tiene para diversos aspectos de sus vidas, y se involucran en otras conductas desadaptativas para continuar con el uso excesivo de sus medicamentos, por ejemplo, acumular y esconder fármacos, acudir a diversos médicos para que les prescriban más medicamento, mentir y mantener en secreto sus conductas (Cilia et al., 2014; Giovannoni et al., 2000). Debido a ello, el tratamiento de la EP en pacientes que presentan SDD se vuelve complejo (Cilia et al., 2014; O'Sullivan, Evans & Lees, 2009), ya que muchos pacientes desarrollan síndrome de abstinencia al reducir la dosis de los medicamentos dopaminérgicos (Giovannoni et al., 2000). Para el manejo del SDD y sus conductas asociadas se han sugerido estrategias como la optimización y reajuste de los medicamentos dopaminérgicos (Cilia et al., 2014; Giovannoni et al., 2000), el uso de neurolépticos y estabilizadores del estado de ánimo (Cilia et al., 2014; Giovannoni et al., 2000), la estimulación cerebral profunda (Cilia et al., 2014), así como diferentes intervenciones psicosociales (O'Sullivan et al., 2009) y una estricta supervisión por parte de los cuidadores primarios (Cilia et al., 2014; Giovannoni et al., 2000), aunque no se ha establecido una línea clara de tratamiento hasta el momento.

2.3 Características Neuropsicológicas de los pacientes con EPIT

La sintomatología cognitiva y psiquiátrica en la EPIT ha sido menos estudiada que en los pacientes con EP de inicio tardío. De los estudios que existen, la mayoría recalcan que existe una menor incidencia de demencia en la EPIT que en la EP de inicio tardío (Hely et al., 1995; Hietanen & Teräväinen, 1988; Quinn et al., 1987). No obstante lo anterior, también existe evidencia de deficiencias cognitivas presentes en múltiples dominios en pacientes con EPIT no demenciados (Hietanen & Teräväinen, 1988). En sentido opuesto, el estudio de Dubois, Pillon, Sternic, Lhermitte y Agid (1990), concluye que las alteraciones cognitivas fueron limitadas en su muestra. En la misma línea, Schrag, Ben-Shlomo, Brown, Marsden y Quinn (1998), refieren que solo el 19% de los pacientes de su muestra presentaba fallas cognitivas. Sin embargo, este estudio fue realizado a través de encuestas telefónicas y no se evaluó a los pacientes directamente.

Más recientemente, los estudios que analizan la cognición en la EPIT se han enfocado a la relación de ésta con el genotipo de los pacientes. Al respecto se ha observado que el estado cognitivo de portadores de mutaciones en PARK2 (independientemente de que sean heterocigotas, homocigotas

o heterocigotas compuestas) es indistinguible del estado cognitivo de otros pacientes con EPIT que no portan mutaciones en este gen, e incluso de familiares que presentan mutaciones en PARK2 pero no presentan la EP (Caccappolo et al., 2011; Lohmann et al., 2009a).

Por otra parte, Lohmann et al. (2009), describen que todos sus pacientes con EPIT, independientemente de su genotipo, presentan una cognición normal incluso tras 30 años de evolución de la EP y de igual manera, Caccappolo et al. (2011) reportan que su muestra de pacientes con EPIT portadores de mutaciones en PARK2 puntúa dentro de rangos normales (no < 1.5 DE) para todos los dominios evaluados (velocidad psicomotora, atención, memoria, funciones ejecutivas, funciones visuoespaciales y fluidez verbal).

Por otro lado, las mutaciones en el gen de la glucocerebrosidasa (GBA) si se han asociado a un peor desempeño cognitivo, especialmente en pruebas de memoria y función visuoespacial, y a un mayor riesgo de desarrollar DCL o DEP, en comparación con los pacientes con EPIT no portadores de ninguna mutación en PARK2, SNCA, PINK-1, DJ-1 o LRRK2 (Alcalay et al., 2012).

Respecto a los síntomas psiquiátricos, Starkstein, Berthier, Bolduc, Preziosi y Robinson (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. Investigaciones más recientes también han replicado estos resultados, por ejemplo Fereshtehnejad et al. (2014), hallaron puntuaciones de depresión significativamente más altas en pacientes con EPIT que en pacientes con EP de inicio tardío, además utilizando los puntos de corte del instrumento (Hospital Anxiety and Depression Scale) también encontraron una frecuencia más alta de depresión en el grupo con EPIT (40% vs 21%). Sin embargo, no se ha reportado una diferencia en la frecuencia de síntomas de ansiedad entre pacientes con EPIT y pacientes con EP de inicio tardío (Fereshtehnejad et al., 2014).

La presencia de psicosis se ha reportado más frecuentemente en pacientes con un inicio tardío y mayor edad al momento de ser evaluados (Aarsland, Larsen, Cummings & Laake, 1999; Fénelon et al., 2000; Holroyd, Currie & Wooten, 2001); mientras que la presencia de TCI y SDD se ha asociado más a un inicio temprano de los síntomas o a menor edad al momento de la evaluación clínica (Cilia et al., 2014; Evans et al., 2005; Weintraub et al., 2010).

Finalmente, no se han encontrado diferencias entre los síntomas depresivos, de ansiedad, psicóticos o TCI entre pacientes con mutaciones de PARK2 y otros pacientes con EPIT (Lohmann et al., 2009a).

3. Tratamiento de la Enfermedad de Parkinson

El tratamiento de la EP puede ser complejo debido a la naturaleza progresiva de la enfermedad y al 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 & Sampaio, 2002). 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 que los objetivos del tratamiento en esta enfermedad están encaminados a mantener la funcionalidad, la calidad de vida y a 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, mientras que los síntomas cognitivos, la 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 (DeLong & Juncos, 2008; Fahn, 2009). Como se mencionó con anterioridad, los pacientes de inicio temprano aunque responden adecuadamente a la terapia farmacológica, suelen desarrollar más fácilmente discinesias y distonía en respuesta al tratamiento farmacológico (Lücking et al., 2000; Wickremaratchi et al., 2009), las cuales generan complicaciones y disminución de su calidad de vida a una menor edad.

3.1 Estimulación Cerebral Profunda

Uno de los tratamientos quirúrgicos llevados a cabo en la actualidad para el manejo de la EP es la estimulación cerebral profunda o DBS (por sus siglas en inglés: *Deep Brain Stimulation*). Anterior a la DBS se realizaron otro tipo de tratamientos quirúrgicos como la palidotomía o la talamotomía. No obstante lo anterior, la introducción de la levodopa en la década de los 60s substituyó dichos tratamientos (DeLong & Juncos, 2008); aunque posteriormente los efectos secundarios de los fármacos dopaminérgicos impulsaron nuevamente a buscar otras opciones terapéuticas. Actualmente la DBS ofrece una buena alternativa terapéutica debido a que provee de una técnica no destructiva y

es potencialmente reversible, los parámetros de estimulación pueden ser ajustados para maximizar la respuesta del paciente y la proporción de complicaciones neurológicas es menor que en los procedimientos ablativos (Awan, Lozano, & Hamani, 2009). Usualmente se espera que los resultados obtenidos con la DBS sobre los síntomas motores de la enfermedad sean similares a los que el paciente obtiene con la levodopa, pero sin las discinesias secundarias al fármaco (DBS for PD Study Group, 2001), las cuales pueden causar discapacidad importante. Lo anterior adquiere mayor relevancia cuando se considera que muchos pacientes desarrollan fluctuaciones motoras y discinesias significativas inducidas por la medicación después de 5 o más años de tratamiento con levodopa (DeLong & Juncos, 2008). Más aún, en el caso de la EPIT se ha reportado que hasta el 50% de los pacientes desarrollan discinesias dentro de los 2 primeros años de tratamiento con dicho fármaco (Fabbrini, Brotchie, Grandas, Nomoto & Goetz, 2007).

La DBS consiste en la implantación de un conductor eléctrico en el cerebro conectado a un Generador de Pulso Implantable (IPG por sus siglas en inglés), que usualmente se coloca subcutáneamente en el área infraclavicular; el IPG puede programarse para estimulación mono o bipolar y los parámetros ajustables incluyen ancho de pulso, amplitud y frecuencia de estimulación (Koller, Minager, Lyons & Pahwa, 2003).

Si bien en la actualidad no se ha descrito con precisión el mecanismo de acción de la DBS, el Grupo de Estudio de Estimulación Cerebral Profunda para la Enfermedad de Parkinson (DBS for PD Study Group, 2001), propone cuatro posibles mecanismos que incluyen el bloqueo de la despolarización, la liberación de neurotransmisores locales inhibitorios, la activación antidrómica de neuronas inhibitorias y la interferencia de patrones anormales de disparos neuronales.

En el caso de la EP, los objetivos neuroanatómicos más comunes para la aplicación de la DBS son el núcleo subtalámico (NST) y el globo pálido interno (GPi) (Green et al., 2006; Okun et al., 2007; Siddiqui, Ellis, Tatter & Okun, 2008). Sin embargo, al parecer no se ha llegado a un consenso sobre cuál es el mejor objetivo. En los Estados Unidos el NST suele ser el objetivo de elección (Halpern, Rick, Danish, Grossman & Baltuch, 2009), a pesar de que con la estimulación de este núcleo se ha reportado mayor probabilidad de efectos secundarios cognitivos y sobre el estado de ánimo (Follett et al., 2010; Siddiqui et al., 2008).

3.1.1 Selección de pacientes para DBS

Actualmente, los pacientes considerados como candidatos potenciales para la DBS son sometidos a una evaluación prequirúrgica comprehensiva con el objetivo de maximizar la probabilidad de una respuesta positiva al tratamiento quirúrgico y minimizar los riesgos de comorbilidades neurológicas, neuropsicológicas y psiquiátricas (Gunzler et al., 2011).

Desde el punto de vista de los síntomas motores, la literatura en general afirma que los mejores candidatos para el tratamiento con DBS son pacientes con un parkinsonismo que claramente responde al manejo con levodopa, pero que sufren de fluctuaciones motoras y discinesias discapacitantes secundarias a la medicación (DeLong & Juncos, 2008; Okun et al., 2007; Siddiqui et al., 2008).

El aspecto más controversial en la selección de este tipo de pacientes, involucra su estado neuropsicológico y la indefinición de lo que constituye una disfunción cognitiva inaceptable para la cirugía (Okun et al., 2007). Esto puede ser difícil ya que muchos, si no es que la mayoría de los pacientes con EP, muestran algún grado de alteración cognitiva. En general, en la literatura se establecen como criterios de exclusión alteraciones psiquiátricas mayores (Chung, Jeon, Kim, Sung & Lee, 2006; Green et al., 2006), demencia (Castelli et al., 2006; Chung et al., 2006; Higginson et al., 2009; Sestini et al., 2007), un declive cognitivo significativo (Castelli et al., 2006) o una depresión relevante (Castelli et al., 2006; Chung et al., 2006; Higginson et al., 2009), aunque rara vez se define con exactitud un punto de corte. Es en este ámbito donde una detallada evaluación neuropsicológica y psiquiátrica adquiere gran importancia.

Otro criterio comúnmente aplicado es que los pacientes tengan menos de 70 años de edad (Castelli et al., 2006; Chung et al., 2006; Higginson et al., 2009; Okun et al., 2007), aunque hay quienes sugieren que sería mejor considerar la salud relativa del paciente, incluyendo el funcionamiento neuropsicológico, en vez de una edad específica (Gunzler et al., 2011).

Okun et al. (2007), proponen cuatro razones por las que se debe realizar una evaluación neuropsicológica tanto cognitiva como emocional en los candidatos a DBS:

1. La evaluación neuropsicológica puede identificar individuos que podrían estar demenciados y para quienes no sería apropiada la cirugía. Aunque es de esperarse que muchos pacientes con EP muestren dificultades cognitivas correspondientes al perfil fronto-estriatal que pueden ir de leves a

moderadas, el neuropsicólogo deberá estar pendiente cuando existan desviaciones del perfil habitual, ya que pueden indicar el inicio de una demencia o un diagnóstico alternativo como, por ejemplo, un síndrome Parkinson-plus.

2. La evaluación prequirúrgica es importante ya que permite establecer un nivel basal para comparar subsecuentemente los efectos de la cirugía y los efectos crónicos de la DBS. Lo anterior debido a que las disfunciones cognitivo-emocionales preexistentes pueden agravarse con la cirugía, ya que la DBS puede, de forma inadvertida, llegar a afectar los circuitos no motores de los núcleos basales.

3. La información obtenida durante la evaluación neuropsicológica puede ayudar a identificar expectativas irracionales acerca del resultado de la cirugía. También es importante identificar si el paciente podrá lidiar con el estrés de la cirugía y si tiene los recursos para cooperar durante la fase en la que se encuentra despierto en el procedimiento quirúrgico.

4. Puede ayudar a detectar si la familia y los estresores sociales podrían hacer que el seguimiento y el ajuste post-operatorio sean más difíciles.

En la actualidad es claro que la adecuada selección de los pacientes con EP que recibirán tratamiento con DBS debe tomar en cuenta el estado cognitivo y emocional del paciente, de tal manera que la evaluación neuropsicológica es crucial (Gunzler et al., 2011; Okun et al., 2007). Sin embargo, hasta el momento no existen criterios estandarizados para realizar dicha selección.

3.1.2 Efectos neuropsicológicos de la DBS

Los efectos en el estado neuropsicológico de los pacientes con EP parece ser otro terreno de controversia respecto a la utilización terapéutica de la DBS, debido a que los resultados de diversas investigaciones en pacientes con EP de inicio tardío llegan a conclusiones diferentes, en parte, debido a la diversidad de variables como la edad de los pacientes, las alteraciones neuropsiquiátricas previas a la cirugía, el blanco de implantación de los electrodos, el tipo de análisis estadístico realizado y el tiempo de seguimiento tras la intervención, por lo que hasta ahora no se ha llegado a un consenso sobre los efectos que tiene la DBS sobre los aspectos cognitivos, emocionales y conductuales en los pacientes con EP. Cabe resaltar que hasta el momento no se han realizado estudios específicos en

pacientes con EPIT en este sentido. No obstante lo anterior, algunos de los cambios descritos en la literatura, de manera general después de utilizar la DBS, incluyen alteraciones de la memoria (Chung et al., 2006), alteraciones del lenguaje (Funkiewiez et al., 2004; Parsons, Rogers, Braaten, Woods & Tröster, 2006; Tröster, Woods, Fields, Hanisch & Beatty, 2002), deterioro en el funcionamiento ejecutivo (Parsons et al., 2006), psicosis (Castelli et al., 2006) y empeoramiento de rasgos depresivos (Castelli et al., 2006; Chung et al., 2006), aunque hay reportes de otras alteraciones en aspectos no motores. Lo cierto es que los cambios en la función cognitiva son inconsistentes entre los diferentes estudios (Higginson et al., 2009; Tröster et al., 2002) y en este sentido, habrá que considerar el sitio anatómico de estimulación. En general, la inconsistencia de los resultados no permite establecer hasta qué punto pueden tener la DBS y el procedimiento quirúrgico *per se*, un efecto negativo o positivo a corto y largo plazo sobre los aspectos neuropsicológicos de los pacientes con EP y qué impacto pudieran tener éstos en la calidad de vida de dichos pacientes.

Otro punto a destacar es que en la mayoría de las investigaciones en este campo, los resultados obtenidos se han analizado usando estadística de grupos y de acuerdo con Woods, Fields y Tröster (2002), los análisis de los resultados de los efectos sobre los procesos cognitivos de la DBS han fallado en evaluar adecuadamente la significancia clínica de los cambios en el desempeño observado después de la cirugía. Lo anterior debido a que la significancia clínica se enfoca en evaluar el cambio en pacientes individuales, en vez de centrarse en las diferencias entre las medias de los grupos, y por lo tanto puede revelar información complementaria sobre el efecto del tratamiento en los pacientes de manera individual que no resulta obvia a través de los análisis estadísticos convencionales (Ogles, Lunnen & Bonesteel, 2001).

En este campo, Higginson et al. (2009) utilizaron índices de cambio confiable o RCI's (por sus siglas en inglés), derivados de una muestra de pacientes con EP (n=22) para determinar la frecuencia del declive postoperatorio después de aplicar la DBS en el NST. Los RCI's son un método diseñado para calcular la significancia clínica que permite asegurar que el cambio observado en los pacientes sea de tal magnitud que exceda el margen de error atribuible a la medición (Jacobson, Roberts, Berns & McGlinchey, 1999). Bajo esta perspectiva, mientras que el análisis estadístico tradicional reveló un declive significativo en fluencia semántica, aprendizaje de listas de palabras y fluencia de letras posterior a la cirugía, los RCI's revelaron que el declive significativo en las medidas cognitivas

mencionadas ocurrió como máximo en el 22% de los pacientes en el caso de la fluencia de letras, y en porcentajes menores para los otros dos dominios. Finalmente, es importante recalcar que el declive observado en las medidas reportadas en los grupos a través de un análisis estadístico tradicional puede no ser clínicamente significativo en todos los individuos del grupo.

Okun et al. (2007) en su revisión sobre el papel del neuropsicólogo en las cirugías en las que se emplea la DBS, también refieren la falta de consistencia en los hallazgos de los efectos cognitivos producidos por la DBS, ya que por ejemplo, describen que mientras en algunos estudios como el de Funkiewiez et al. (2004) se reporta que no existe un cambio significativo en la función cognitiva global en un seguimiento a tres años después del procedimiento, en contraste, estudios como el realizado por Schüpbach et al (2005), reportan un declive significativo en puntuaciones de escalas de demencia en un seguimiento a cinco años; lo anterior a pesar de que en ambos estudios la DBS se realizó en el NST.

Una controversia similar aplica cuando se analizan los efectos a corto y largo plazo de la DBS sobre el estado de ánimo y la conducta, campo en el que Okun et al. (2007) han observado que la mayoría de estudios refieren cambios afectivos dramáticos intraoperatorios o en el periodo postquirúrgico agudo, los cuales incluyen ideación suicida, manía, hipersexualidad, desinhibición afectiva, risa incontinida y depresión severa, aunque se desconocen los mecanismos asociados a tales efectos. Diferentes grupos de trabajo (Higginson et al., 2009; Okun et al., 2007) recomiendan que al momento de interpretar estos estudios es importante recordar que la mayoría examina medias de grupos, mientras que los cambios en el estado de ánimo dentro de un individuo pueden o no concordar con el patrón grupal general, por lo que habrá que tener en cuenta que el análisis se debe particularizar.

Como se mencionó anteriormente, la estimulación del NST se ha asociado a mayor probabilidad de efectos secundarios cognitivos y del estado de ánimo. En un estudio aleatorizado realizado por Follet et al. (2010), no se encontraron diferencias significativas en la mejoría motora o la calidad de vida observada después de la estimulación de un sitio u otro. Por otro lado, se encontró una disminución significativamente mayor de la dosis de medicamentos de sostén requerida en pacientes sometidos a estimulación del NST y una diferencia significativa en la manifestación de síntomas depresivos, los cuales mejoraron en los pacientes sometidos a estimulación del GPi y empeoraron en los pacientes estimulados en el NST. Los autores concluyeron que a pesar de que ambos blancos son efectivos,

tanto los factores no motores, como los síntomas neuropsiquiátricos, deben tenerse en consideración al elegir el objetivo para la DBS. En una revisión más reciente de la literatura donde se comparan los resultados terapéuticos de ambos blancos, (Fasano, Daniele, & Albanese, 2012) se concluye igualmente que las afectaciones cognitivas y conductuales son más comunes cuando la DBS se realiza en el NST, que la seguridad del procedimiento en este aspecto se incrementa cuando se aplican criterios de inclusión más estrictos y que en general la estimulación del GPi se asocia a una comorbilidad cognitiva más baja. Algunas de las funciones cognitivas que presentan un declive posterior a la estimulación del NST reportadas en esta revisión incluyen la fluidez verbal fonológica, la memoria episódica, el funcionamiento ejecutivo, el razonamiento abstracto y la velocidad de procesamiento visuomotora, mientras que para la estimulación del GPi solo se reporta declive en la fluidez verbal semántica.

Por sus características generales, los pacientes con EPIT han sido señalados como buenos candidatos para la DBS al tomar en cuenta su edad, ya que como se mencionó anteriormente se prefiere operar a pacientes menores de 70 años, y a pacientes que sufren de discinecias discapacitantes secundarias a la medicación; siendo los pacientes con EPIT quienes presentan mayor disposición a desarrollar discinecias, e incluso se ha reportado que hasta un 50% de esta población desarrolla dicha complicación en un lapso de dos años (Fabbrini et al., 2007). A la fecha, no existen estudios específicos que evalúen el efecto de la DBS sobre los aspectos cognitivos y emocionales de este grupo de pacientes.

4. Planteamiento del Problema

Aunque los pacientes con EPIT, han sido señalados como candidatos ideales para la DBS por sus características clínicas, las características neuropsicológicas y la frecuencia de DCL en esta variante clínica han sido poco estudiadas. Más aún, son pocas las investigaciones que se han realizado para explorar los posibles cambios que el procedimiento pudiera tener sobre los aspectos neuropsicológicos de pacientes con EPIT.

En la población general con EP (inicio después de los 50 años) se ha descrito que las alteraciones cognitivas se presentan principalmente en cinco dominios: atención/memoria de trabajo, funciones visoespaciales, memoria, funciones ejecutivas y, en menor medida, lenguaje (Emre et al., 2007; Irene Litvan et al., 2012). Se ha demostrado además que la disfunción cognitiva en pacientes no

demenciados y los síntomas psiquiátricos contribuyen sustancialmente a disminuir la independencia en la vida diaria (Foster & Hershey, 2011; Rosenthal et al., 2010), a disminuir la calidad de vida (Marras et al., 2008), e incluso a aumentar la carga económica de la enfermedad (Vossius, Larsen, Janvin, & Aarsland, 2011). En el caso de los pacientes con EPIT, se ha descrito de manera muy general que el deterioro cognitivo es menor al observado en los pacientes con EP de inicio tardío (Wickremaratchi et al., 2009) y que la probabilidad de desarrollar complicaciones cognitivas mayores o una demencia es mucho menor (Lohmann et al., 2009b; Wickremaratchi et al., 2009). Aunque son pocos los estudios que han evaluado a fondo los aspectos neuropsicológicos de estos pacientes: es relevante tomar en cuenta que las demandas familiares, sociales y laborales de los pacientes con EPIT son presuntamente diferentes y probablemente mayores, debido a su edad, en relación a las de la variante de inicio tardío, por lo que entender su estado cognitivo adquiere mayor importancia. Por otro lado, al tomar en cuenta los aspectos genéticos de la EPIT, diferentes investigaciones han mostrado que los pacientes portadores de mutaciones en el gen PARK 2, la mutación más común hasta hora asociada a la EPIT, muestran un perfil cognitivo similar al de pacientes controles (Caccappolo et al., 2011); mientras que pacientes portadores de mutaciones en el gen GBA presentan mayor deterioro cognitivo, especialmente en funciones visuoespaciales y memoria (R N Alcalay et al., 2012). Pocos estudios genéticos se han realizado en México y los existentes sugieren una mayor proporción de pacientes con EPIT portadores de mutaciones en PARK 2 (Guerrero Camacho et al., 2012; Monroy-Jaramillo et al., 2014), aunque sus características neuropsicológicas no se han reportado. Por otro lado, no se ha investigado hasta el momento la presencia de mutaciones en GBA en la población Mexicana, las cuales se asocian a mayor deterioro cognitivo. Es por este motivo que conocer las características neuropsicológicas de los pacientes mexicanos con EPIT, puede contribuir indirectamente a la formulación de hipótesis sobre sus características genéticas.

En pacientes con EP de inicio tardío, se ha observado que en ocasiones tras la colocación de estimuladores cerebrales, existe una exacerbación de los síntomas no motores, en específico que puede inducir cambios cognitivos, conductuales y del estado de ánimo, los cuales pueden tener un efecto significativo sobre su estado funcional y su calidad de vida (Higginson et al., 2009; Okun et al., 2007), por lo que es necesario estudiar las posibles consecuencias de la DBS en los pacientes con EPIT.

Debido a lo anterior, es importante realizar estudios que den seguimiento a los aspectos no motores de la EPIT a fin de determinar sus características neuropsicológicas y las repercusiones de la DBS en los aspectos cognoscitivos y neuropsiquiátricos de los pacientes y en su calidad de vida, por lo que se propone realizar un estudio que permita describir el estado neuropsicológico y el estado de ánimo pre y post operatorio de un grupo de pacientes con EPIT, para contribuir por un lado, al conocimiento del funcionamiento neuropsicológico de este subgrupo y por el otro para ayudar a establecer la seguridad del procedimiento sobre aspectos neuropsicológicos.

4.1 Objetivos

1. Describir las características neuropsicológicas (atención/ memoria de trabajo, memoria, funcionamiento visoespacial, funcionamiento ejecutivo y lenguaje) y el estado de ánimo en la condición pre operatoria de un grupo de pacientes con EPIT.
2. Determinar la frecuencia de pacientes que cumplen con criterios diagnósticos para DCL-EP o DEP.
3. Describir el estado neuropsicológico (atención/ memoria de trabajo, memoria, funcionamiento visoespacial, funcionamiento ejecutivo y lenguaje) y el estado de ánimo del mismo grupo de pacientes un año posterior a la intervención quirúrgica para la colocación de los neuroestimuladores.

CAPÍTULO 2. Método

1. Participantes

Se estudió una muestra de pacientes con EPIT captados por el servicio de Neurología del Hospital de Especialidades Bernardo Sepúlveda del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS, y posteriormente tratados en forma quirúrgica por el servicio de Neurocirugía del mismo centro.

Criterios de inclusión:

1. Diagnóstico de EPIT (inicio de los síntomas antes de los 50 años de edad).
2. Para los pacientes de la muestra quirúrgica: haber sido aprobados como candidatos para cirugía por el comité de selección para DBS en función de su adecuada respuesta a

levodopa, presencia de efectos farmacológicos secundarios discapacitantes y ausencia de demencia o depresión grave.

Criterios de no inclusión:

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

1. Comorbilidad con otras enfermedades neurológicas como epilepsia, neurocisticercosis, hidrocefalia, enfermedad cerebro vascular, entre otras.
2. Diagnóstico de Parkinson dudoso, sospecha de un síndrome Parkinson-plus.
3. Déficits sensoriales significativos que puedan interferir con la evaluación.
4. Un nivel estimado de inteligencia inferior a la norma.

2. Instrumentos

En primera instancia se evaluó el nivel de inteligencia de la muestra a través de un indicador, el nivel de vocabulario, y una medida del nivel cognitivo global (MMSE). Posteriormente se utilizaron instrumentos que permitieron la evaluación de la atención/memoria de trabajo (span atencional, dígitos inversos, inhibición atencional, escala de memoria de trabajo WAIS III), funciones ejecutivas (flexibilidad cognitiva y fluidez verbal), memoria (memoria a corto plazo y aprendizaje), habilidades visoespaciales (percepción visual compleja y habilidades visoconstructivas) y lenguaje (abstracción verbal). Así mismo, se realizó la evaluación del estado de ánimo, en específico síntomas de depresión y de ansiedad, además de síntomas psiquiátricos utilizando las siguientes pruebas descritas más ampliamente en la tabla 6:

- Wechsler Adult Intelligence Scale - WAIS III (Wechsler, 2003).
- Mini Mental State Examination – MMSE (Folstein, 1975), estandarización mexicana de Beaman et al. (2004).
- Test del Reloj (Goodglass & Kaplan, 1972), criterios de calificación de Cacho y García (1996).
- Neuropsi Atención y Memoria (Ostrosky-Solís et.al., 2003).

- Programa Integrado de Exploración Neuropsicológica “Test Barcelona” (Peña-Casanova, 1991), estandarización mexicana de Villa (2006).
- Subtest de reacciones inversas - Short Cognitive Performance Test (Erzigkeit, 1989).
- Stroop Color Word Test (Golden, 2001; Rivera et al., 2015)
- Wisconsin Card Sorting Test (Heaton et al., 1981).
- Inventario de Depresión de Beck (Beck et al., 1961), traducida al castellano por Vázquez y Sanz (1991).
- Escala de Ansiedad Estado Rasgo (Spielberger, Gorsuch & Lushene, 1970), versión mexicana.
- Inventario Neuropsiquiátrico de Cummings (Cummings et al., 1994).

Tabla 6. Descripción de las pruebas aplicadas a los sujetos de estudio, subpruebas y variables que cada una mide				
Autor	Prueba	Subprueba	Variable (función cognitiva que evalúa)	Constructo
Wechsler (2003)	WAIS III	Vocabulario	Inteligencia	Inteligencia
		Repetición de Dígitos	Atención / memoria de trabajo	Atención / memoria de trabajo
		Sucesión de letras y números	Memoria de trabajo	memoria de trabajo
		Aritmética	Memoria de trabajo	
Folstein (1975), estandarización mexicana de Beaman et al (2004)	MMSE			Estado cognitivo general
Criterios de calificación de Cacho et al.(1999)	Test del Reloj		Planeación, análisis y síntesis visuoespacial	Funciones visuoespaciales
Ostrosky-Solís et al. (2003)	Neuropsi Atención y Memoria	Cubos de Corsi directos	Span de memoria visuoespacial	Memoria
		Aprendizaje de listas de palabras	Aprendizaje y memoria	
		Fluidez verbal semántica	Fluidez verbal	Funciones ejecutivas
		Fluidez verbal fonológica	Fluidez Verbal	Funciones ejecutivas
Peña- Casanova (1991)	PIEN	Dígitos directos	Span atencional	Atención / memoria de trabajo
		Memoria de textos	Memoria a corto plazo y memoria reciente. Registro, codificación y evocación	Memoria
		Cubos	Análisis y síntesis visuoespacial	Funciones visuoespaciales
		Semejanzas	Abstracción	Lenguaje

	Imágenes superpuestas	Discriminación visual, escaneo visual	Funciones visuoespaciales
Golden (1978) estandarización latina Rivera et al. (2015)	Stroop Color Word Test	Inhibición atencional, velocidad de procesamiento	Atención / memoria de trabajo
Heaton et al. (1981)	Wisconsin Card Sorting Test	Flexibilidad cognitiva, cambio de set	Funciones ejecutivas
Abreviaturas: WAIS: Wechsler Adult Intelligence Scale; MMSE: Mini Mental State Examination; PIEN: Programa Integrado de Exploración Neuropsicológica.			

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

- Escala motora del UPDRS (UPDRS III) (Fahn, Elton, & Committee, 1987).
- Clasificación de los estadios de la enfermedad de Parkinson de Hoehn y Yahr descrita en 1967. Anexo 2.
- Escala de actividades de la vida diaria de Schwab y England modificada (Gillingham y Donaldson, 1969). Anexo 2.

3. Diseño y Procedimiento

Se realizó una evaluación preoperatoria, tanto para confirmar que los candidatos eran los ideales desde el punto de vista neuropsicológico, como para establecer el nivel basal de su estado neuropsicológico. La evaluación post tratamiento se efectuó un año después de la intervención quirúrgica para observar si existió algún efecto sobre el funcionamiento cognitivo, el estado de ánimo o la presencia y severidad de síntomas neuropsiquiátricos.

Utilizando la evaluación basal, se determinó la proporción de pacientes que cumplieron los criterios diagnósticos de la MDS para DCL-EP (Litvan et al., 2012) y para DEP (Emre et al., 2007).

4. Variables

Variables Independientes

1. Edad

Tiempo medido en años a partir del nacimiento

2. Escolaridad

Número de años escolares completos cursados a partir de 1ro de primaria.

3. Edad de inicio

Edad, medida en años, a la que iniciaron los primeros síntomas motores (bradicinesia, rigidez y/o temblor de reposo).

4. Tiempo de evolución de la enfermedad de Parkinson

Tiempo, medido en años, desde el inicio de los primeros síntomas motores (bradicinesia, rigidez y/o temblor de reposo).

5. Estadio de la enfermedad de Parkinson

Etapas de evolución de la enfermedad de Parkinson basada medida de acuerdo a la escala de Hoehn y Yahr (1967) modificada.

Variables Dependientes

Constructo: Memoria

Variables

1. Memoria reciente

Definición conceptual: también llamada memoria de duración intermedia, se refiere a un almacén que contiene información durante un periodo intermedio entre la memoria a corto plazo y la memoria a largo plazo (Rains, 2004).

Definición operacional: número de elementos recordados en el test de memoria de textos del PIEN, en sus fases de evocación inmediata y diferida

2. Aprendizaje

Definición conceptual: proceso de adquisición de nueva información (Squire, 1987).

Definición operacional: promedio de palabras recordadas en el test de aprendizaje de listas de palabras del Neuropsi.

Constructo: Funcionamiento ejecutivo

VARIABLES

3. Fluidez verbal

Definición conceptual: proceso activo, volitivo y específico de selección de elementos lexicales (Peña, 1991).

Definición operacional: número de palabras evocadas en una unidad de tiempo en los tests de fluidez verbal semántica y fonológica del Neuropsi.

4. Flexibilidad cognitiva

Definición conceptual: capacidad de cambiar el curso de pensamiento o acción de acuerdo a las demandas de la situación; la capacidad de flexibilidad se extiende a través de las dimensiones perceptual, cognitiva y de respuesta (Lezak, Howieson, Loring, Hannay & Fischer, 2004).

Definición operacional: número de categorías completadas y número de respuestas perseverativas obtenidas en el WCST.

Constructo: Atención y memoria de trabajo

VARIABLES

5. Memoria de trabajo

Definición conceptual: capacidad de mantener la información mentalmente mientras se trabaja con ella o se actualiza (Baddeley, 1990). La información puede ser de carácter visuoespacial o audioverbal.

Definición operacional memoria de trabajo audioverbal: cantidad de elementos evocados en las pruebas de dígitos en orden inverso (PIEN), retención de dígitos, retención de letras y números y aritmética (WAIS III).

6. Inhibición atencional

Definición conceptual: capacidad de supresión de inputs internos y externos que pueden interferir con cualquier estructura de comportamiento, discurso o cognición que esté a punto de llevarse a cabo o se está llevando a cabo (Fuster, 2002).

Definición operacional: puntuación palabra-color y puntuación de interferencia obtenida en la prueba de Stroop.

7. Span atencional

Definición conceptual: sistema de memoria explícita, de capacidad limitada, que mantiene información por pocos segundos, a menos que tenga lugar un repaso continuo, y es vulnerable a la interferencia (Rains, 2004).

Definición operacional: número de elementos recordados en el test de dígitos en orden directo (PIEN).

Constructo: Habilidades visuoespaciales

Variables:

8. Interferencia visual

Definición conceptual: habilidad del sujeto para distinguir una figura de elementos interferentes (Lezak, Howieson, Loring, Hannay y Fischer, 2004).

Definición operacional: puntuación obtenida en el test de imágenes superpuestas con y sin tiempo (PIEN).

9. Habilidades visoconstructivas

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

Definición operacional: puntuaciones obtenidas en el test de construcción con cubos (PIEN) y en el Test del Reloj.

10. Sintomatología depresiva:

Definición conceptual: alteración del estado de ánimo que se caracteriza por la presencia de tristeza, pérdida de interés o placer, sentimientos de culpa o falta de autoestima, trastornos del sueño o del apetito, sensación de cansancio y falta de concentración.

Definición operacional: puntuación obtenida a través del Inventario de Depresión de Beck.

Ansiedad

11. Ansiedad - estado

Definición conceptual: condición o estado emocional transitorio del organismo humano, que se caracteriza por sentimientos de tensión y de aprensión subjetivos conscientemente percibidos, y por un aumento de la actividad del sistema nervioso autónomo (Spielberger y Díaz, 2002).

Definición operacional: puntuación obtenida en el IDARE subescala A-estado

12. Ansiedad – rasgo

Definición conceptual: diferencias individuales, relativamente estables, en la propensión a la ansiedad; es decir, diferencias entre las personas en la tendencia a responder a situaciones percibidas como amenazantes con elevaciones en la intensidad de la ansiedad como estado (Spielberg y Díaz, 2002).

Definición operacional: puntuación obtenida en el IDARE subescala A-rasgo.

5. Análisis de los Datos

Para el análisis de las características neuropsicológicas de la muestra de pacientes con EPIT se realizaron los siguientes análisis:

1. Se evaluó cada uno de los casos para determinar si alguno cumplía criterios para DCL-EP (Litvan et al., 2012) o demencia asociada a la EP (Emre et al., 2007) utilizando un punto de corte de > 2 DE inferior al promedio o $< Pc 10$. El proceso diagnóstico se describe en la Figura 2.
2. No fueron utilizadas tareas altamente correlacionadas dentro del mismo dominio (por ejemplo, fluidez verbal semántica y fonológica, o recuerdo de textos evocación libre inmediata

y evocación con claves) para cumplir el criterio de dos tareas afectadas dentro de un dominio cognitivo.

2. Se determinó el porcentaje de pacientes que obtuvieron **deficiencias leves (<1 DE o \leq Pc 20)** y severas (<2 DE o Pc 10) acorde a las normas adecuadas para la edad y escolaridad de cada paciente. En el caso del Test del Reloj a la orden y a la copia, se utilizaron los puntos de corte de 8 y 6, respectivamente (Cacho, García-García, Arcaya, Vicente & Lantada, 1999), considerando a las puntuaciones que cayeron por debajo de éstos déficits severos. Este análisis se realizó para la muestra completa y para los pacientes con una edad de inicio <40 años, con el propósito de determinar si el punto de corte utilizado para definir EPIT tiene algún efecto en la proporción de pacientes con fallas cognitivas.
3. Se determinó el porcentaje de pacientes con síntomas depresivos leves (10-18 puntos), moderados (19-29 puntos) y severos (>30 puntos) utilizando los puntos de corte del IDB (Beck & Steer, 1984; Sanz & Vázquez, 1998), así como el porcentaje de pacientes que presentaron síntomas neuropsiquiátricos en el INP.
4. Se clasificó a los pacientes en tres grupos acorde a la severidad de sus síntomas depresivos: sin depresión (0-9 puntos), con síntomas depresivos leves (10-18 puntos), y con síntomas depresivos moderados a severos (>19 puntos). Se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis para comparar el desempeño cognitivo y el grado de síntomas ansiosos en función de la severidad de los síntomas depresivos, utilizando las puntuaciones crudas de las pruebas neuropsicológicas. Las comparaciones se consideraron significativas a un nivel $p < .05$. Para las comparaciones post-hoc se utilizó el método de Dunn (Dunn, 1964) con la corrección de Bonferroni.
5. Se utilizó una prueba U de Mann-Whitney para comparar el desempeño cognitivo y los síntomas neuropsiquiátricos (síntomatología depresiva, ansiedad estado y rasgo, y puntuación obtenida en el INP) entre pacientes en diversas etapas motoras de la enfermedad acorde a su estadio Hoehn y Yahr. Debido a que existió un bajo número de pacientes en los estadios 1 ($n = 1$) y 4 ($n = 2$), estos pacientes se incluyeron en los grupos de los estadios 2 y 3, respectivamente. Se utilizaron las puntuaciones crudas en todas las comparaciones y las

diferencias se consideraron significativas si $p < .05$. Se utilizó la corrección de Bonferroni para disminuir la probabilidad de error tipo I debido a la realización de múltiples comparaciones.

6. Se utilizaron correlaciones de Pearson para evaluar la asociación entre la edad de inicio, los años de duración de la enfermedad, la independencia en las actividades de la vida diaria (Swab & England), la severidad de los síntomas motores (UPDRS III), la sintomatología ansiosa (IDARE), la sintomatología depresiva (IDB) y las medidas cognitivas. Las correlaciones se calcularon utilizando las puntuaciones estandarizadas y fueron consideradas significativas a un nivel de $p < .05$.

Para evaluar los cambios en el estado neuropsicológico tras la colocación de los estimuladores cerebrales profundos se realizaron las siguientes pruebas:

1. Se determinó la proporción de pacientes que cayeron en cada estadio de Hoehn y Yahr y en los diversos grados de independencia acorde a la escala de Schwab & England en el estado pre y en el estado postquirúrgico.
2. Se realizó un análisis pre-post (grupo pre y post operatorio) a través de una prueba t para muestras pareadas, para indagar si existió un cambio significativo en alguna de las variables neuropsicológicas, psiquiátricas o en los síntomas motores (UPDR III) tras el procedimiento. Debido a que se realizaron múltiples comparaciones (31), se aplicó la corrección de Bonferroni.
3. Se usaron índices de cambio confiable o RCI's para calcular la significancia clínica de los cambios observados en pacientes individuales. El cambio se consideró confiable a un nivel de certeza del 95% cuando el RCI >1.96 .
 - Criterio de recuperación: superar el punto de corte específico para la prueba y el RCI.
 - Criterio de mejoría clínica: superar el RCI pero no el punto de corte de la prueba.
 - Criterio de ausencia de cambio: no superar el RCI ni el punto de corte.
 - Criterio de deterioro significativo: superar el RCI en valor negativo.
4. Se utilizaron los puntos de corte clínicos del IDB para analizar cada caso en individual y determinar el porcentaje de pacientes que cambió de categoría (sin depresión, síntomas

depresivos leves, síntomas moderados o síntomas graves) en función de la severidad de sus síntomas depresivos previos y posteriores al procedimiento quirúrgico.

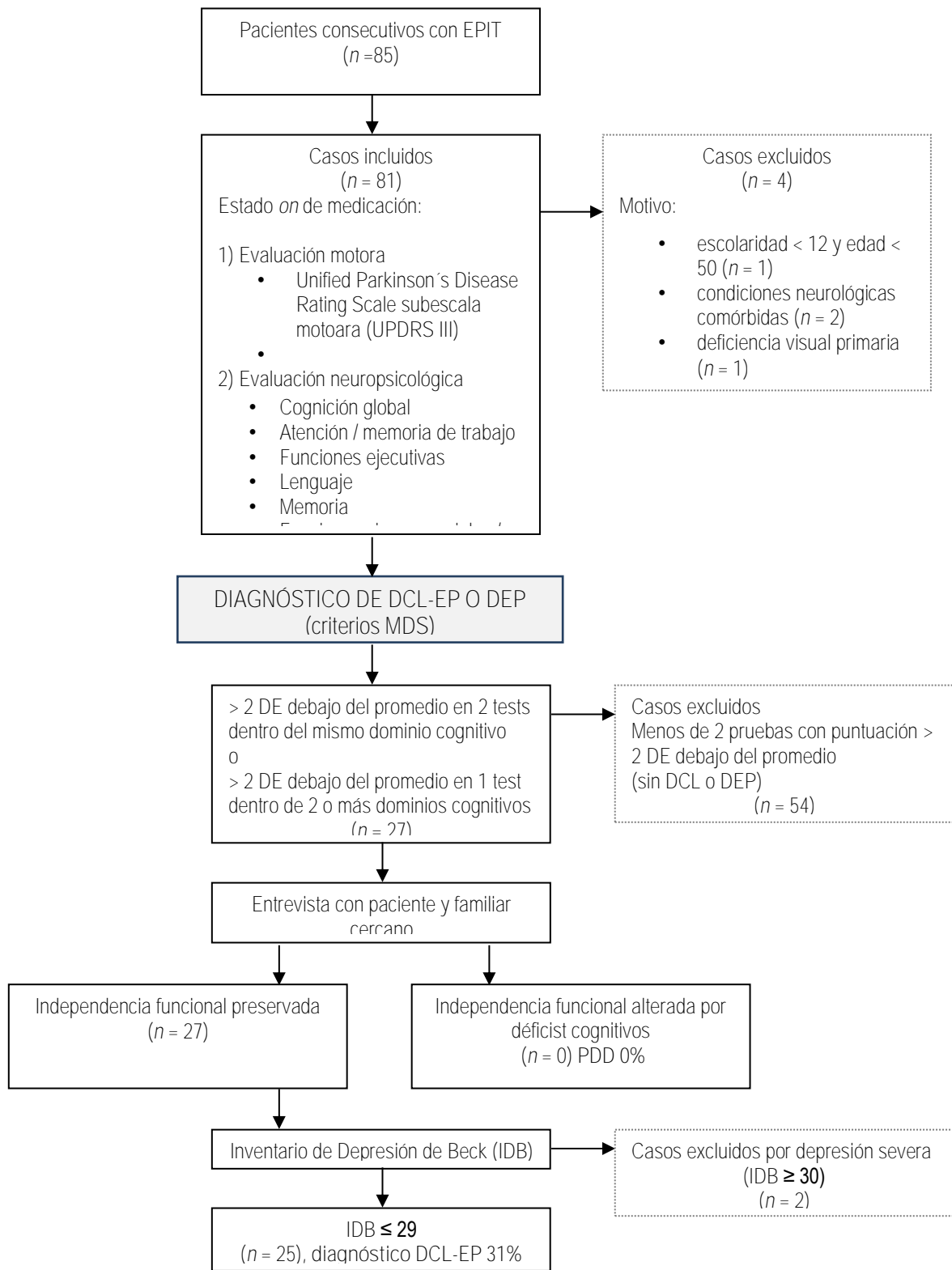


Figura 2. Proceso diagnóstico para DCL-EP y DEP

6. Aspectos Éticos

El presente estudio se realizó con apego a las normas internacionales en materia de investigación en humanos establecidas en las descripciones del Código de Nüremberg de 1947, así como en las declaraciones de Helsinki y sus réplicas en Tokio y Hong Kong en 1974, 1975 y 1993, respectivamente y en el año 2000, así como en las normas en materia de investigación del IMSS y de la Secretaría de Salud.

Cabe mencionar que el presente protocolo de investigación fue sometido a evaluación por parte del Comité de Investigación y del Comité de Ética del Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda G., Centro Médico Nacional Siglo XXI, del Instituto Mexicano del Seguro Social y fue aceptado con el número de registro R-2013-3601-45.

Sólo se incluyeron en el presente estudio aquellos pacientes que reunieron las características señaladas en los criterios de inclusión, que aceptaron participar en el estudio y que firmaron la carta de consentimiento informado (Anexo 3).

CAPÍTULO 3. Resultados

1. Descripción del Perfil Neuropsicológico de los Pacientes con EPIT

1.1 Características de la muestra estudiada

Se evaluó a un total de 93 pacientes con EPIT, de los cuales 12 fueron excluidos de la muestra: 6 por no contar con la información completa de la evaluación neurológica (puntuaciones del UPDRS III y estadio de Hoehn y Yahr) y los 6 restantes debido a uno o más de los criterios de exclusión establecidos (2 por padecer condiciones neurológicas comórbidas, 1 debido a una deficiencia visual primaria que no permitió la aplicación de un número sustancial de pruebas de la batería, y 3 pacientes por contar con un nivel de escolaridad bajo para el cual no existen datos normativos disponibles). Debido a lo anterior se incluyeron 81 pacientes en la muestra final (Figura 2), de los cuales, el 70% fueron hombres.

Acorde a los estadios de Hoehn y Yahr, el 1% de los pacientes pertenecieron al estadio 1, el 63% al estadio 2, el 33% al estadio 3 y el 3% al estadio 4; no hubo pacientes en el estadio 5. Acorde a lo anterior, la mayoría de la muestra perteneció a etapas intermedias de la enfermedad, en las cuales existe presencia bilateral de los síntomas motores (estadio 2 y 3) e inestabilidad postural (estadio 3). El tiempo de evolución de la enfermedad de la muestra varió de 1 a 33 años. Más del 50% de la muestra tuvo sobre 10 años de evolución de la EP, 25% más de 15 años y 12% más de 20 años. Toda la muestra obtuvo un nivel estimado de inteligencia dentro del promedio de la población (Tabla 7). Las características clínicas de la muestra total, así como de los diversos subgrupos utilizados para los diferentes análisis se muestran en la tabla 7.

Tabla 7. Características demográficas, síntomas motores e inteligencia premórbida de la muestra completa y los subgrupos acorde al diagnóstico de DCL, el estadio de Hoehn y Yahr y los síntomas depresivos.

	Muestra EPIT completa	Estatus diagnóstico DCL-EP			Hoehn y Yahr			Síntomas depresivos (IDB)			
	<i>n</i> = 81	Sin DCL-EP <i>n</i> = 55	DCL-EP <i>n</i> = 26	<i>t</i> (<i>p</i>)	I-II <i>n</i> = 52	III-IV <i>n</i> = 29	<i>t</i> (<i>p</i>)	Sin depresión <i>n</i> = 38	Leve <i>n</i> = 21	Moderado a grave <i>n</i> = 14	<i>F</i> (<i>p</i>)
	<i>M</i> (<i>DE</i>)	<i>M</i> (<i>DE</i>)			<i>M</i> (<i>DE</i>)			<i>M</i> (<i>DE</i>)			
Edad (años)	52.3 (7.42)	53.4 (6.2)	49.8 (9.24)	1.8 (.08)	52.1 (6.4)	51.7 (9.1)	.48 (.63)	52.7 (6.1)	53.0 (6.4)	50.6 (6.6)	.60 (.51)
Edad de inicio (años)	40.0 (7.0)	40.6 (6.9)	38.2 (6.9)	1.5 (.13)	40.5 (6.6)	38.7 (7.5)	1.2 (.25)	40.1 (6.6)	41.1 (5.8)	38.0 (8.7)	.89 (.77)
Años de evolución (años)	12.3 (6.4)	12.5 (6.5)	11.7 (6.2)	.58 (.56)	12.0 (6.3)	12.7 (6.6)	-.48 (.63)	12.6 (6.4)	11.4 (4.3)	12.6 (8.2)	.27 (.77)
Escolaridad (años)	12.2 (4.2)	12.5 (4.5)	11.7 (3.6)	.86 (.39)	12.5 (4.4)	11.9 (4.0)	.61 (.55)	12.5 (4.0)	12.5 (4.8)	10.4 (4.2)	1.4 (.26)
UPDRS total ^a	56.1 (22.9)	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
UPDRS III	28.6 (13.3)	28.5 (12.9)	28.9 (14.4)	-.14 (.89)	---	---	---	25.4 (9.4)	29.9 (15.1)	35.9 (17.7)	3.3 (.11)
WAIS III vocabulario ^b	10.04 (1.8)	10.3 (1.8)	9.5 (1.7)	1.7 (.11)	10.1 (1.8)	9.8 (1.7)	.70 (.49)	---	---	---	---

^aLas puntuaciones del UPDRS se obtuvieron en el estado ON de medicamentos

^bLas puntuaciones de vocabulario del WAIS III tienen una media de 10 ± 3 .

Abreviaturas: EPIT, Enfermedad de Parkinson de inicio temprano; M, media; DE, desviación estándar; IDB, Inventario de Depresión de Beck; UPDRS, *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*; WAIS, *Wechsler Adult Intelligence Scale*.

1.2 Descripción del estado cognitivo, estado de ánimo y síntomas neuropsiquiátricos

La puntuación media de la muestra en el MMSE fue de 27.38 ± 1.99 (la puntuación máxima es de 30). Únicamente dos pacientes puntuaron por debajo de 23, que es el punto de corte de la escala para deterioro cognitivo en la adaptación mexicana.

Si bien el 14% de la muestra tenía más de 20 años de evolución al momento de la valoración, ninguno de los pacientes presentó criterios para el diagnóstico de DEP (Figura 2). No obstante, la disfunción cognitiva sí fue común y se pudo evidenciar en diversos dominios (Tabla 8). Los dominios cognitivos con mayor porcentaje de **pacientes con puntuaciones \leq Pc 20 o 1 desviación estándar (DE)** fueron la memoria y las funciones visuoespaciales/ visopercepción, observándose que más del 45% de los **pacientes puntuaron \leq Pc 20 o 1 DE en el recuerdo inmediato de historias libre y con claves**, diseño con cubos con y sin tiempo e imágenes superpuestas con y sin tiempo. Dentro de las funciones ejecutivas, únicamente en la prueba de flexibilidad cognitiva (WCST) más del 45% de los pacientes presentó deficiencias. Al utilizar un punto de corte más estricto ($<$ Pc 10 o $<$ 2 DE), la proporción de pacientes afectados disminuyó, aunque continuó siendo considerable para varias pruebas mnésicas y visuoespaciales, específicamente para la prueba de recuerdo libre de historias, la fase de copia del Test del Reloj, el diseño con cubos y especialmente la discriminación de imágenes superpuestas con tiempo.

Acorde a los criterios de la MDS y utilizando un punto de corte de $<$ Pc 10 o $<$ 2 DE por debajo del promedio, 31% de la muestra cumplió criterios para DCL-EP, esto sin tomar en cuenta a dos pacientes quienes presentaron sintomatología depresiva severa (Figura 2). En el 86% de los casos se presentó DCL-EP de múltiples dominios, de los cuales el 48% tuvo dos dominios afectados, el 33% presentó tres dominios afectados, y únicamente el 5% de los casos presentó cuatro dominios afectados. Los pacientes con DCL-EP no difirieron del resto de la muestra en edad, edad de inicio de la enfermedad, duración de la enfermedad, severidad de los síntomas motores (UPDR III), escolaridad o nivel premórbido de inteligencia (tabla 7). La sintomatología depresiva tampoco difirió entre pacientes con (11.74 ± 9.8) y sin (12.58 ± 9.24) DCL-EP ($z = -.58, p = .56$).

Tabla 8. Porcentaje de pacientes con EPIT que presentan un desempeño normal, **puntuaciones \leq PC 20** o < 1 DE y puntuaciones $< PC 10$ o < 2 DE por debajo del promedio.

Test	Normal	$\leq PC 20$ o < 1 DE		$< PC 10$ o < 2 DE
		%		
Atención / memoria de trabajo	Digitos Inversos	77.8	22.2	1.2
	Digitos Directos	85.2	14.8	1.2
	Retención de Dígitos WAIS III	88.4	11.6	2.3
	Letras y Números WAIS III	79.1	20.9	4.7
	Aritmética WAIS III	95.5	4.5	0
	Stroop Palabra	62.8	37.2	12.8
	Stroop Color	47.4	52.6	14.5
	Stroop Palabra-Color	53.9	46.1	9.2
	Stroop Interferencia	72.4	27.6	6.6
FE	WCST % errors perseverativos	53.2	46.8	14.5
	Fluidez Semántica	90.1	9.9	1.2
	Fluidez Fonológica	74.3	25.7	4.3
Lenguaje	Abstracción	95.1	4.9	0
Memoria	Curva de Aprendizaje	74.1	25.9	1.2
	Recuerdo inmediato de historias (libre)	34.6	65.4	34.6
	Recuerdo inmediato de historias (claves)	53.1	46.9	18.5
	Recuerdo diferido de historias (libre)	79.0	21.0	4.9
	Recuerdo diferido de historias (claves)	90.1	9.9	0
Visopercepción / funciones visuoespaciales	Test del Reloj (dibujo libre)	83.7	-	16.3
	Test del Reloj (copia)	71.2	-	28.8
	Diseño con Cubos	50.6	49.4	22.8
	Diseño con Cubos (c/ tiempo)	49.4	50.6	19.0
	Imágenes superpuestas	38.2	61.8	8.8
	Imágenes superpuestas (c/ tiempo)	27.9	72.1	47.1

Con respecto al estado de ánimo y la presencia de síntomas neuropsiquiátricos, el 50% de los pacientes presentó sintomatología depresiva (puntuación en el IDB ≥ 10). En específico, el 31.8% presentó síntomas leves (puntuaciones 10-18), 12.3% síntomas moderados (puntuaciones 19-29) y únicamente el 6.1% presentó síntomas severos (puntuaciones ≥ 30). En la Tabla 9 se presenta la proporción de pacientes con presencia de otros síntomas neuropsiquiátricos acorde al reporte de los familiares (a través del INP). En este ámbito los más frecuentes fueron depresión, ansiedad, alteraciones del sueño e irritabilidad.

Tabla 9. Porcentaje de pacientes con EPIT con síntomas neuropsiquiátricos acorde al reporte de familiares en el INP (n=43)

Síntoma	%
Delirios	4.7
Alucinaciones	4.7
Agitación / agresión	23.3
Depresión	55.8
Ansiedad	57.1
Regocijo / euforia	14
Apatía	30.2
Desinhibición	16.3
Irritabilidad	37.2
Actividad motora aberrante	11.6
Alteraciones del sueño	51.2
Alteraciones del apetito	25.5

INP: Inventario Neuropsiquiátrico de Cummings. La muestra que contestó al INP (n=43) es menor a la muestra general debido a que el instrumento se agregó en una etapa posterior del estudio.

1.3 Comparación del estado cognitivo y el nivel de ansiedad en función de la severidad de los síntomas depresivos

Para determinar si los déficits cognitivos y el grado de ansiedad difieren en función de la severidad de la sintomatología depresiva, se agrupó a los pacientes en tres categorías acorde a los puntos de corte de IDB y se compararon a través de una prueba de Kruskal-Wallis las diversas medidas **neuropsicológicas: pacientes no deprimidos (puntuaciones ≤ 9), pacientes con sintomatología leve (puntuaciones 10-18) y pacientes con sintomatología moderada a severa (≥ 19)**. Los grupos no difirieron en edad, escolaridad, edad de inicio del padecimiento, años de evolución o puntuaciones en la escala motora del UPDRS (Tabla 7). Ya que la distribución del desempeño cognitivo, el nivel estimado de inteligencia y la sintomatología depresiva no fue similar para todos los grupos acorde al examen visual de las gráficas de caja, se reportan los rangos promedio.

Al utilizar la prueba de Kruskal-Wallis, se encontró una diferencia significativa entre los grupos de depresión en el nivel premórbido estimado de inteligencia $\chi^2(2) = 10.53, p = .005$. Se realizó una prueba *post hoc* utilizando el método de Dunn con corrección de Bonferroni; la significancia estadística tras la corrección se definió como $p < .016$. El análisis *post hoc* mostró que los pacientes con depresión

moderada-severa difirieron significativamente de los pacientes con depresión leve ($p = .01$) y de los pacientes no deprimidos ($p = .001$); siendo el grupo con depresión moderada a severa el que obtuvo las más bajas puntuaciones con relación a los otros dos grupos (Tabla 10). En cuanto a las medidas neuropsicológicas, existieron diferencias únicamente en dos tests: la denominación de colores del Stroop $\chi^2(2) = 6.65$, $p = .036$ y la evocación diferida libre de textos $\chi^2(2) = 6.61$, $p = .037$. El análisis *post hoc* con el método de Dunn (la significancia estadística tras la corrección de Bonferroni se definió como $p < .016$) determinó que, en ambos tests, Stroop color y la evocación diferida libre de textos, existieron diferencias significativas únicamente entre los pacientes con depresión y aquellos con síntomas depresivos moderado a severos ($p = .012$; $p = .011$, respectivamente).

Igualmente se encontró una diferencia significativa en los niveles de la ansiedad como estado $\chi^2(2) = 7.99$, $p = .018$ y como rasgo $\chi^2(2) = 9.57$, $p = .008$ entre los diferentes grupos de depresión. El análisis *post hoc* utilizando el método de Dunn (la significancia estadística tras la corrección de Bonferroni se definió como $p < .016$) mostró que únicamente los pacientes con síntomas depresivos moderado-severos difirieron significativamente de los no deprimidos ($p = .003$) en sus niveles de ansiedad como rasgo, presentando los primeros mayor severidad en sus síntomas ansiosos. El mismo fenómeno se observó en la ansiedad como estado, ya que únicamente los pacientes con síntomas depresivos moderado a severos difirieron de los no deprimidos ($p = .007$), siendo los nuevamente los primeros quienes presentaron los niveles más altos de ansiedad-estado (tabla 10).

Tabla 10. Comparación de las funciones cognitivas y ansiedad entre grupos de pacientes con EPIT que presentan síntomas de depresión moderado-severos, leves y sin síntomas analizados mediante la prueba de Kruskal-Wallis.

Test	Síntomas depresivos			Kruskall-Wallis $\chi^2(p)$
	Sin depresión (n=38)	Leves (n=21)	Moderado-severos (n=14)	
	Rango promedio			
Vocabulario WAIS III	40.1	37.7	19.4	10.5 (.005)*
Mini Mental	40.2	33.9	33.1	1.8 (.40)
Digitos Inversos	40.4	35.6	30.0	2.9 (.23)
Digitos Directos	36.9	39.4	33.7	.78 (.68)
Retención de Dígitos WAIS III	23.1	21.5	19.5	.53 (.77)
Letras y Números WAIS III	22.7	23.9	17.2	1.6 (.46)
Aritmética WAIS III	25.1	19.8	19.4	2.0 (.36)
Stroop Palabra	38.2	38.2	23.6	5.5 (.06)
Stroop Color	40.6	33.5	24.0	6.6 (.04)*
Stroop Palabra-Color	38.3	35.2	28.0	2.5 (.29)
Stroop Interferencia	35.7	35.5	34.9	.01 (.99)
Reacciones Inversas	40.1	33.8	31.1	3.1 (.21)
Reacciones Inversas (tiempo)	37	21	14	5.4 (.07)

WCST % errors perseverativos	27.6	33.6	35.2	2.2 (.33)
Fluidez Semántica	39.2	40.0	26.6	4.2 (.12)
Fluidez Fonológica	37.6	37.1	24.5	4.4 (.11)
Abstracción	40.0	35.8	30.5	2.2 (.33)
Curva de Aprendizaje	39.2	37.3	30.4	1.8 (.40)
Recuerdo inmediato de historias (libre)	41.9	33.1	29.6	4.5 (.11)
Recuerdo inmediato de historias (claves)	41.5	33.3	30.2	3.8 (.15)
Recuerdo diferido de historias (libre)	40.9	38.4	24.1	6.6 (.04)*
Recuerdo diferido de historias (claves)	40.9	36.2	27.6	4.1 (.13)
Test del Reloj (dibujo libre)	37.4	36.9	33.5	.37 (.83)
Test del Reloj (copia)	35.6	32.0	38.2	.94 (.63)
Diseño con Cubos	39.7	34.4	28.4	3.4 (.18)
Diseño con Cubos (c/ tiempo)	37.8	37.4	29.2	1.9 (.37)
Imágenes superpuestas	35.6	33.6	30.4	.74 (.69)
Imágenes superpuestas (c/ tiempo)	36.5	33.6	28.23	1.7 (.43)
IDARE Estado	12.2	18.7	24.3	7.9 (.02)*
IDARE Rasgo	11.8	18	25.6	9.6 (.008)*

*Las diferencias *post hoc* fueron significativas posterior a la corrección de Bonferroni ($p < .16$) únicamente entre pacientes con síntomas depresivos moderados a severos y pacientes sin síntomas depresivos.

Ya que la distribución del desempeño cognitivo, el nivel estimado de inteligencia y la sintomatología depresiva no fue similar para todos los grupos acorde al examen visual de las gráficas de caja, se reportan los rangos promedio.

1.4 Comparación del desempeño cognitivo y variables psiquiátricas en función del estadio Hoehn y Yahr

Para determinar si el estadio de la enfermedad se relaciona con la severidad de las disfunciones cognitivas o síntomas psiquiátricos, se compararon las diversas variables neuropsicológicas entre pacientes en estadio 2 y 3 de Hoehn y Yahr utilizando la prueba U de Mann-whitney. Ambos grupos no difirieron en su edad, nivel de escolaridad, edad de inicio de la enfermedad, tiempo de evolución o en el estimado del nivel premórbido de inteligencia (Tabla 7). Tampoco se encontraron diferencias significativas en ninguna de las variables cognitivas, la sintomatología depresiva, la ansiedad como estado o como rasgo, o la puntuación total en el INP (Tabla 11).

Tabla 11. Comparación del desempeño cognitivo (puntuaciones crudas) y de las variables psiquiátricas entre pacientes con EPIT en estadios Hoehn y Yahr 2 y 3 utilizando la prueba U de Mann-Whitney.

Test	Estadio Hoehn & Yahr		Mann-Whitney U z (p)
	2 (n= 52)	3 (n= 29)	
	Media (DE)		
Mini Mental	27.4 (2.1)	27.3 (1.9)	-.42 (.68)
Digitos Inversos	3.5 (.98)	3.7 (.94)	.85 (.39)
Digitos Directos	5.2 (.90)	5.3 (.86)	.86 (.39)
Retención de Dígitos WAIS III	11.9 (2.9)	10.5 (2.2)	-1.6 (.10)
Letras y Números WAIS III	6.6 (2.5)	6.9 (2.3)	.12 (.91)

Aritmética WAIS III	10.8 (2.9)	9.8 (2.3)	-.98 (.33)
Stroop Palabra	80.9 (20.8)	82.8 (18.7)	.06 (.95)
Stroop Color	54.9 (13.5)	56.5 (10.5)	.24 (.81)
Stroop Palabra-Color	31.2 (9.4)	32.6 (7.9)	.65 (.52)
Stroop Interferencia	-1.3 (7.2)	-.49 (5.9)	.14 (.89)
Reacciones Inversas	32.6 (2.5)	33.1 (1.7)	.63 (.53)
Reacciones Inversas (tiempo)	32.3 (10.9)	31.6 (8.8)	.06 (.96)
WCST % errors perseverativos	23.9 (15.2)	21.2 (10.4)	-.31 (.76)
Fluidez Semántica	19.3 (4.8)	19.1 (3.2)	-.15 (.88)
Fluidez Fonológica	11.9 (5.2)	11.5 (4.6)	-.55 (.58)
Abstracción	8.3 (2.1)	8.2 (1.9)	-.21 (.83)
Curva de Aprendizaje	6.6 (2.1)	5.9 (1.4)	-1.59 (.11)
Recuerdo inmediato de historias (libre)	10.8 (3.7)	10.2 (2.5)	-.74 (.46)
Recuerdo inmediato de historias (claves)	15.2 (3.2)	14.8 (2.8)	-.84 (.40)
Recuerdo diferido de historias (libre)	13.6 (4.1)	13.6 (3.5)	-.12 (.91)
Recuerdo diferido de historias (claves)	18.2 (3.4)	18.7 (2.9)	.69 (.49)
Test del Reloj (dibujo libre)	8.1 (1.7)	7.7 (1.7)	-1.12 (.26)
Test del Reloj (copia)	9.1 (1.0)	9.2 (1.2)	.10 (.92)
Diseño con Cubos	3.8 (1.4)	4.2 (1.4)	1.11 (.27)
Diseño con Cubos (c/ tiempo)	8.6 (4.1)	9.6 (3.5)	1.23 (.22)
Imágenes superpuestas	18.6 (1.4)	18.6 (1.3)	.01 (.99)
Imágenes superpuestas (c/ tiempo)	27.5 (5.3)	27.2 (4.4)	-.36 (.72)
IDB	12.37 (10.26)	12.22 (7.8)	.46 (.64)
IDARE Estado	40.6 (10.8)	38.5 (11.7)	-1.0 (.32)
IDARE Rasgo	41.1 (13.5)	38.3 (10.1)	-.63 (.53)
INP	8.4 (7.8)	15.4 (18.2)	.71 (.48)
DE: desviación estándar			

1.5 Correlación entre síntomas motores, medidas cognitivas, síntomas psiquiátricos y otras variables clínicas

La edad de inicio del padecimiento no tuvo relación significativa con ninguna medida cognitiva o síntoma psiquiátrico. Por otro lado, los años de evolución del padecimiento correlacionaron únicamente con la denominación de colores del Stroop y la relación se mantuvo significativa incluso tras controlar el nivel estimado de inteligencia ($r = -0.36$, $p .039$).

La escala de actividades de la vida diaria de Schwab y England presentó una correlación significativa con diversas variables clínicas, medidas cognitivas y síntomas psiquiátricos (Tabla 12), aunque tras controlar el nivel estimado de inteligencia solo permanecieron significativas las correlaciones (positivas) con todas las pruebas de memoria y aprendizaje: recuerdo inmediato de textos libre, con claves y aprendizaje de palabras; así como con el tiempo de ejecución del test de reacciones inversas (correlación negativa).

Tabla 12. Correlación de la escala de AVD de Schwab y England con los síntomas motores, medidas cognitivas y síntomas psiquiátricos en pacientes con EPIT.

Test	r	p
UPDRS III	-.397	<.001
INP	-.390	.015
Stroop Palabra	.282	.016
Stroop Color	.3	.011
Reacciones Inversas (tiempo)	-.238	.041*
Curva de Aprendizaje	.317	.006*
Recuerdo inmediato de historias (libre)	.454	<.001*
Recuerdo inmediato de historias (claves)	.392	.001*
Imágenes superpuestas	.272	.032*

Se usaron correlaciones de Pearson y se consideraron significativas a un nivel de $p < 0.05$.

*Correlaciones que se mantuvieron significativas tras controlar el nivel estimado de inteligencia.

La severidad de los síntomas motores, medida a través del UPDRS III, presentó una correlación positiva con la severidad de los síntomas depresivos (IDB), la cual se mantuvo significativa incluso tras controlar el nivel de inteligencia ($r = .372$, $p = .033$). La relación entre síntomas motores y medidas cognitivas: copia del reloj ($r = -.292$, $p = .013$), Stroop palabra ($r = -.238$, $p = .036$) y Stroop interferencia ($r = -.290$, $p = .011$) no se mantuvo significativa tras controlar la inteligencia.

La severidad de los síntomas depresivos tuvo relación con pocas medidas cognitivas, específicamente existió una relación negativa con el recuerdo inmediato de historias con claves ($r = -.231$, $p = .049$), la lectura de palabras del Stroop ($r = -.24$, $p = .045$) y la denominación de colores del Stroop ($r = -.248$, $p = .039$). No obstante, ninguna de estas relaciones fue significativa al controlar el nivel estimado de inteligencia.

La ansiedad como estado (IDARE-E), correlacionó de forma negativa y baja con diversas medidas cognitivas, incluyendo recuerdo inmediato de historias libre ($r = -.309$, $p = .029$) y con claves ($r = -$

.284, $p = .045$), la discriminación de imágenes superpuestas ($r = -.315$, $p = .29$) y la retención de letras y números ($r = -.355$, $p = .036$). Nuevamente estas relaciones no se mantuvieron significativas al controlar la inteligencia. Más aún, la ansiedad como rasgo no correlacionó con ninguna medida cognitiva.

2. Comparación Pre y Postquirúrgica de las Variables Neuropsicológicas

2.1 Características de la muestra estudiada

Se analizaron 15 casos de pacientes con EPIT sometidos a la colocación de estimuladores cerebrales profundos. De estos, en 13 casos se colocaron los estimuladores en el GPi y en 2 casos en el NST. La Tabla 13 muestra sus características demográficas, clínicas y los intervalos de tiempo entre las evaluaciones y el procedimiento.

Tabla 13. Características demográficas, síntomas motores y nivel estimado de inteligencia de la muestra de pacientes con EPIT sometidos a DBS (n=13).

	N (%) o Media ± DE
Sexo masculino	12 (80)
Edad prequirúrgica (años)	53.67±6.43
Edad postquirúrgica (años)	55.93±6.64
Edad de inicio (años)	42.00±5.16
Evolución (años)	13.00±4.54
Escolaridad (años)	13.1±3.92
WAIS III Vocabulario ^a	10.33±1.72
Intervalo de evaluación pre-postquirúrgico (meses)	25.87±7.52
Intervalo entre cirugía y evaluación postquirúrgica (meses)	14.93±4.06

^a Las puntuaciones de Vocabulario WAIS III tienen una media de 10±3.
 Abreviaturas: EPIT, Enfermedad de Parkinson de inicio temprano; DE, desviación estándar; UPDRS, Unified Parkinson's disease rating scale; WAIS, Wechsler Adult Intelligence Scale.

2.2 Detalle de los casos estudiados

A continuación, se presentan las características clínicas, sitio de colocación de los electrodos para la DBS, así como las fechas de evaluación y cirugía de cada uno de los pacientes sometidos a colocación de estimuladores (Tablas 14-28 y Figuras 3-16). Durante el transcurso de la investigación se cambió la estrategia quirúrgica de uno a dos tiempos quirúrgicos (colocando el generador en el segundo), lo que permitió realizar RM postquirúrgicas. Por esta razón los primeros pacientes operados cuentan únicamente con tomografías.

Caso 1

Tabla 14. Características pre y postquirúrgicas del paciente 1		
Fecha de cirugía	12.12.2011	
Sitio de colocación DBS	GPi	
Edad de inicio	39	
Años de evolución	9	
	Prequirúrgico	Postquirúrgico
Fecha de evaluación	14.06.2011	02.10.2013
Edad	48	50
UPDRS III	16	30
Schwab y England	70	80
Hoehn y Yahr	2	2
IDB	2	2

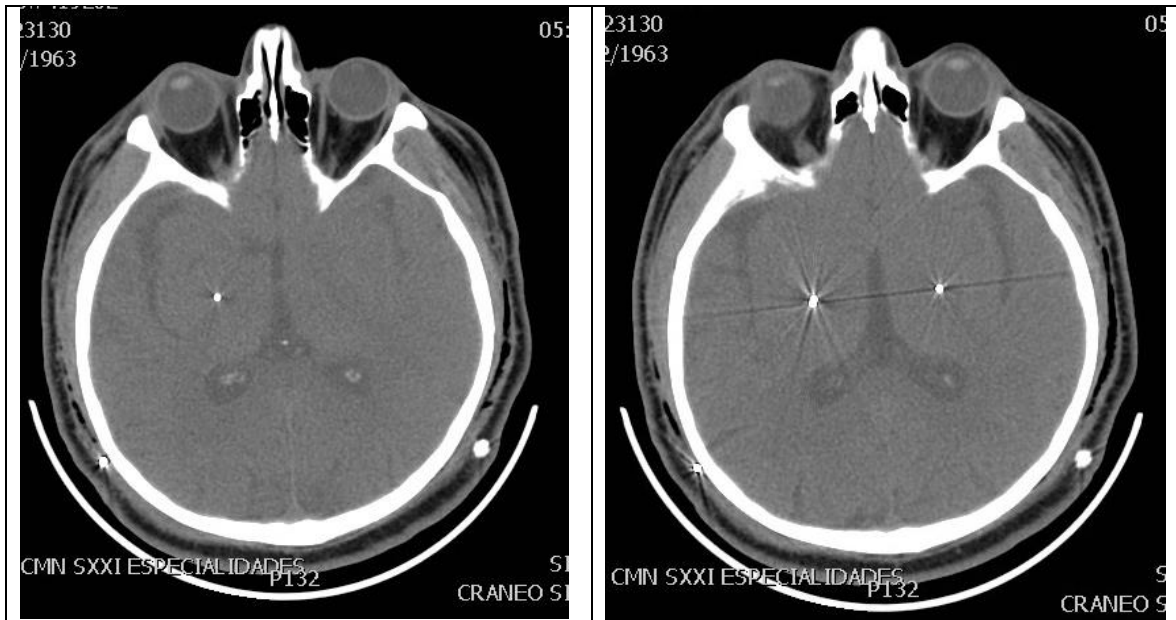


Figura 3. Tomografía en cortes axiales a nivel del GPi donde se observan los electrodos colocados aparentemente de manera simétrica.

Caso 2

Tabla 15. Características pre y postquirúrgicas del paciente 2		
Fecha de cirugía	13.12.2011	
Sitio de colocación DBS	GPi	
Edad de inicio	46	
Años de evolución	8	
	Prequirúrgico	Postquirúrgico
Fecha de evaluación	03.05.2011	07.03.2013
Edad	52	54
UPDRS III	28	22
Schwab y England	70	80
Hoehn y Yahr	2	2
IDB	-	6

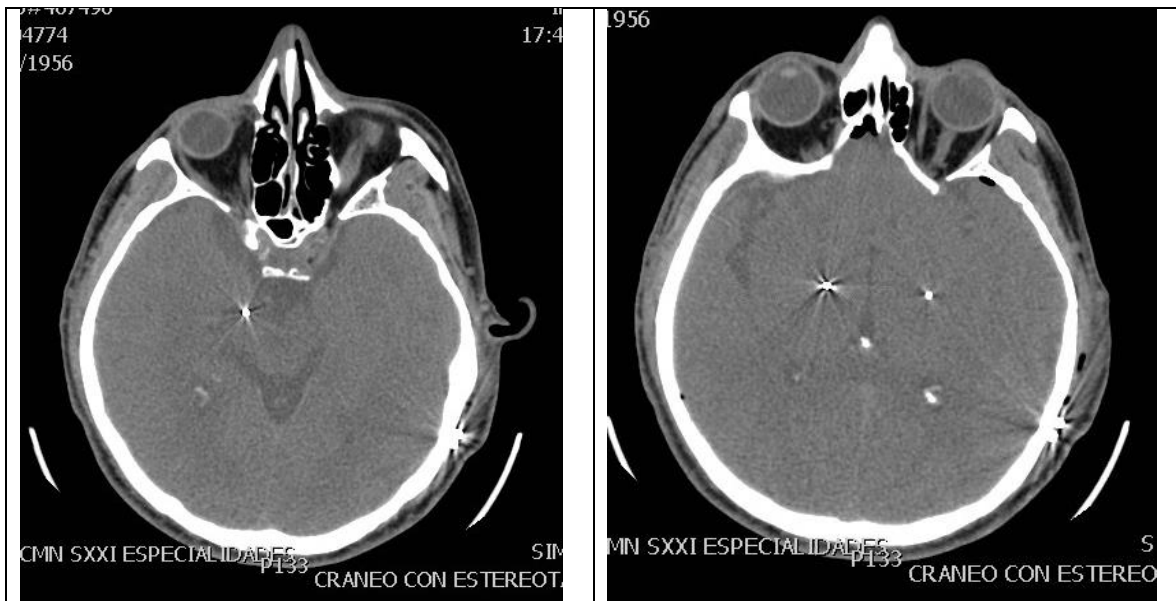


Figura 4. Tomografía en cortes axiales. En la imagen izquierda se observa la punta del electrodo derecho a nivel de la cisterna *ambiens* (anterior al pedúnculo cerebral derecho). En la imagen derecha se observa la punta del electrodo izquierdo y los polos superiores del electrodo derecho a nivel del GPi.

Caso 3

Tabla 16. Características pre y postquirúrgicas del paciente 3		
Fecha de cirugía	28.12.2011	
Sitio de colocación DBS	GPi	
Edad de inicio	42	
Años de evolución	12	
	Prequirúrgico	Postquirúrgico
Fecha de evaluación	13.12.2011	08.04.2014
Edad	54	57
UPDRS III	27	28
Schwab y England	70	90
Hoehn y Yahr	2	2
IDB	-	15

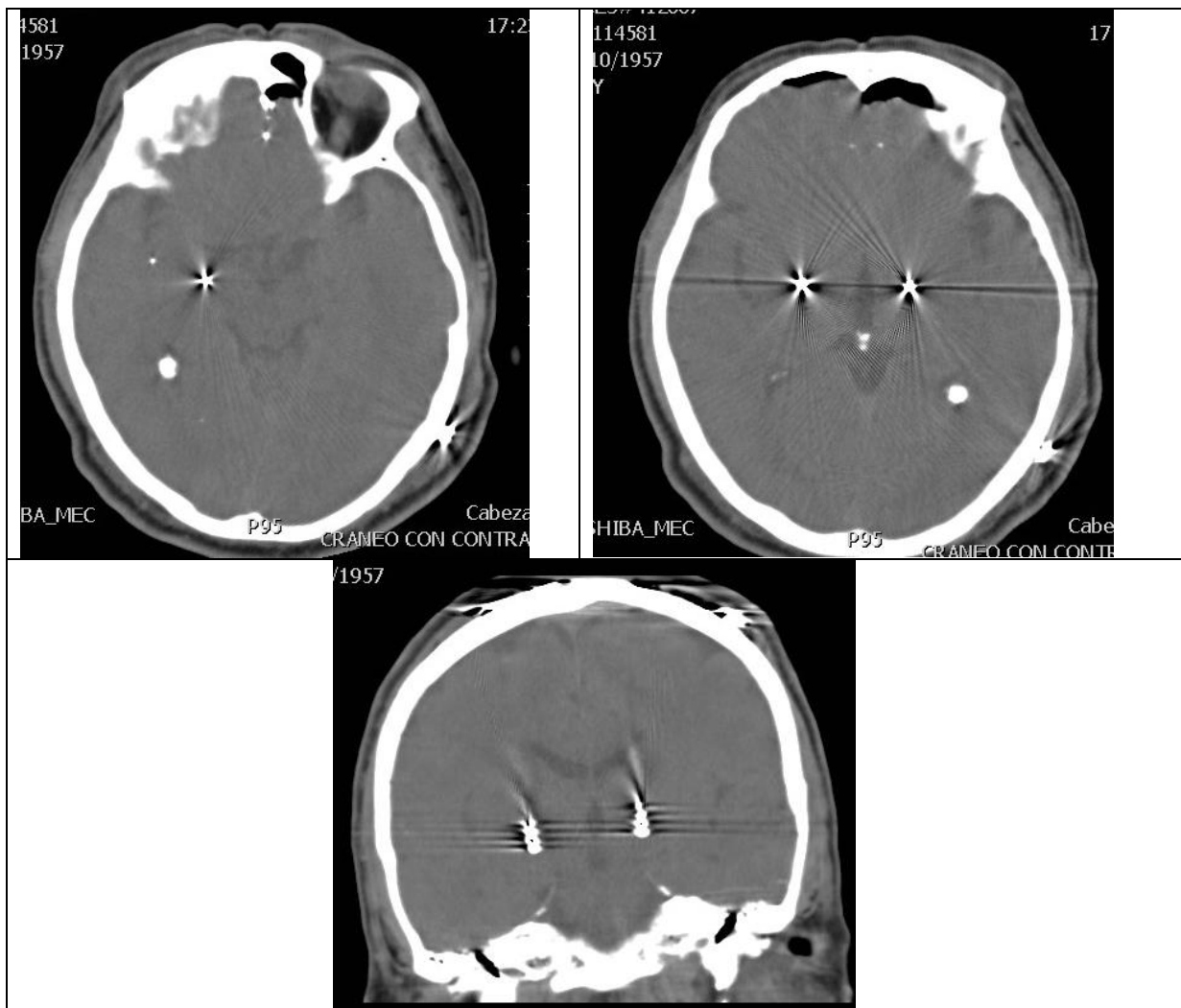


Figura 5. Las imágenes superiores muestran tomografías en cortes axiales del cerebro; la imagen inferior, tomografía en cortes coronales. El estudio muestra ambos polos dentro del GPi, aunque la punta del electrodo derecho se localiza aproximadamente 5 mm inferior al izquierdo, el cual se encuentra aproximadamente 3 mm más medial y en las proximidades de la cápsula interna.

Caso 4

Tabla 17. Características pre y postquirúrgicas del paciente 4		
Fecha de cirugía	30.01.2013	
Sitio de colocación DBS	GPi	
Edad de inicio	44	
Años de evolución	8	
	Prequirúrgico	Postquirúrgico
Fecha de evaluación	15.02.2012	25.03.2014
Edad	52	54
UPDRS III	28	22
Schwab y England	70	80
Hoehn y Yahr	3	2
IDB	3	7

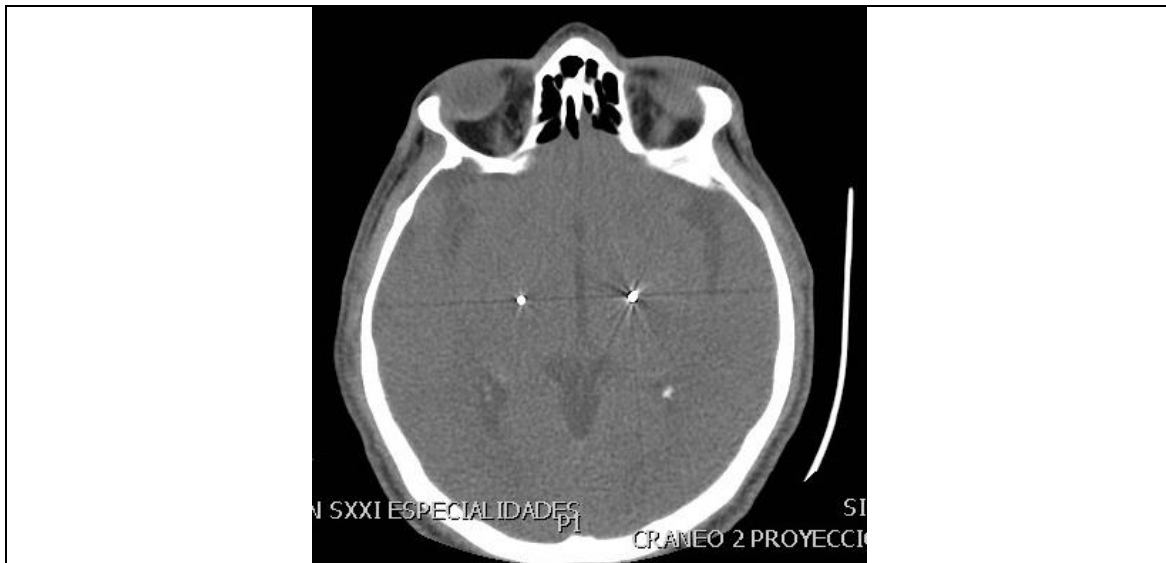


Figura 6. Tomografías en cortes axiales donde se observan las puntas de ambos electrodos en GPi de forma simétrica.

Caso 5

Tabla 18. Características pre y postquirúrgicas del paciente 5		
Fecha de cirugía	06.12.2012	
Sitio de colocación DBS	GPi	
Edad de inicio	39	
Años de evolución	21	
	Prequirúrgico	Postquirúrgico
Fecha de evaluación	08.05.2012	31.03.2014
Edad	60	63
UPDRS III	58	42
Schwab y England	50	80
Hoehn y Yahr	4	3
IDB	16	4

Sin estudio de imagen postquirúrgico.

Caso 6

Tabla 19. Características pre y postquirúrgicas del paciente 6		
Fecha de cirugía	26.07.2012	
Sitio de colocación DBS	GPi	
Edad de inicio	48	
Años de evolución	10	
	Prequirúrgico	Postquirúrgico
Fecha de evaluación	27.02.2012	04.09.2013
Edad	58	60
UPDRS III	20	37
Schwab y England	70	90
Hoehn y Yahr	2	2
IDB	14	12

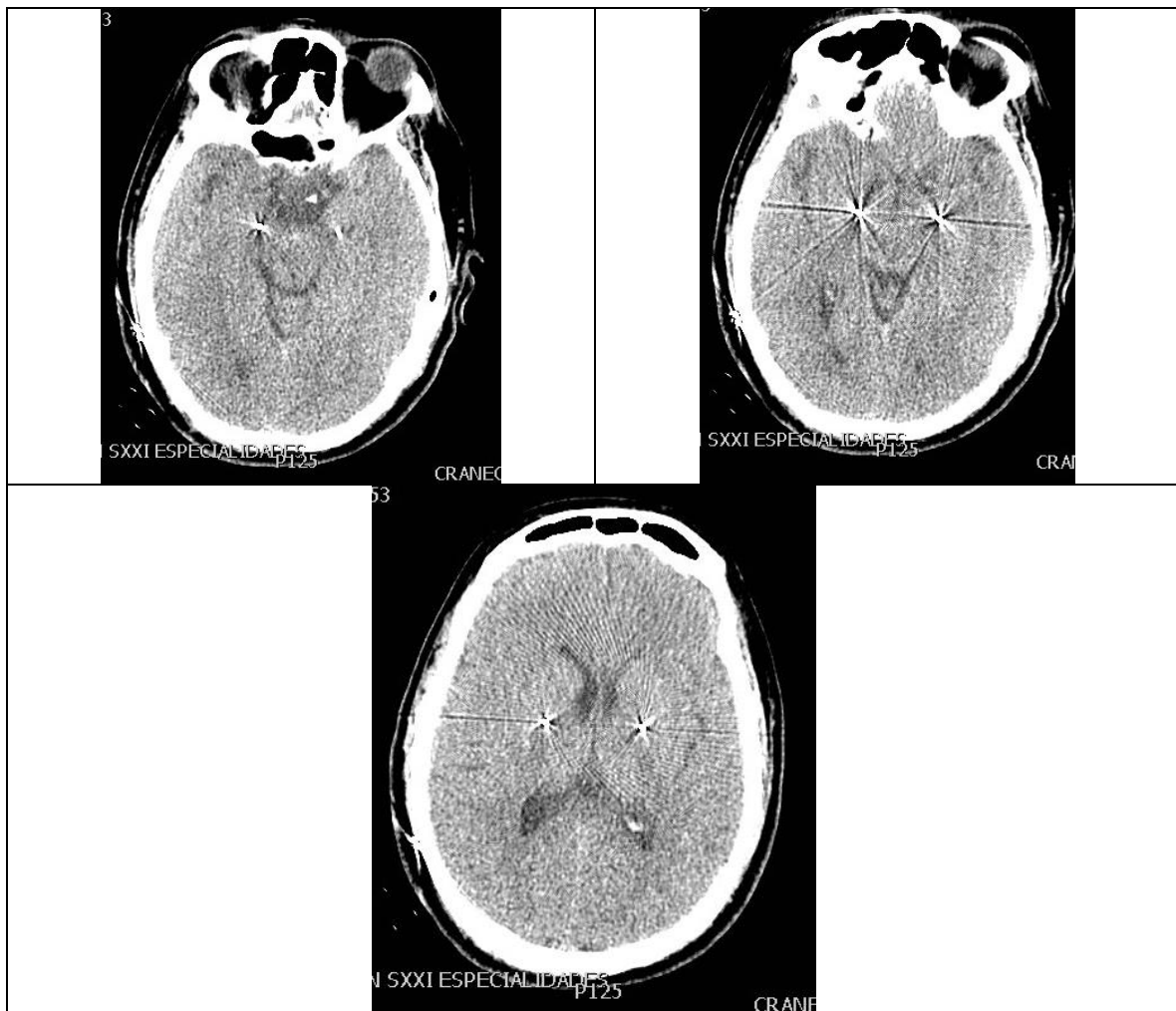


Figura 7. Imágenes de tomografía en cortes axiales donde se observan ambas puntas de los electrodos a un nivel inferior al GPi. La imagen superior izquierda muestra la punta del electrodo derecho en la *cisterna ambiens* y la punta del electrodo izquierdo apenas tocando el lóbulo temporal. Los polos superiores se encuentran en el GPi.

Caso 7

Tabla 20. Características pre y postquirúrgicas del paciente 7		
Fecha de cirugía	20.03.2013	
Sitio de colocación DBS	GPi	
Edad de inicio	30	
Años de evolución	9	
	Prequirúrgico	Postquirúrgico
Fecha de evaluación	04.09.2012	28.04.2014
Edad	39	41
UPDRS III	45	38
Schwab y England	60	70
Hoehn y Yahr	3	3
IDB	14	1

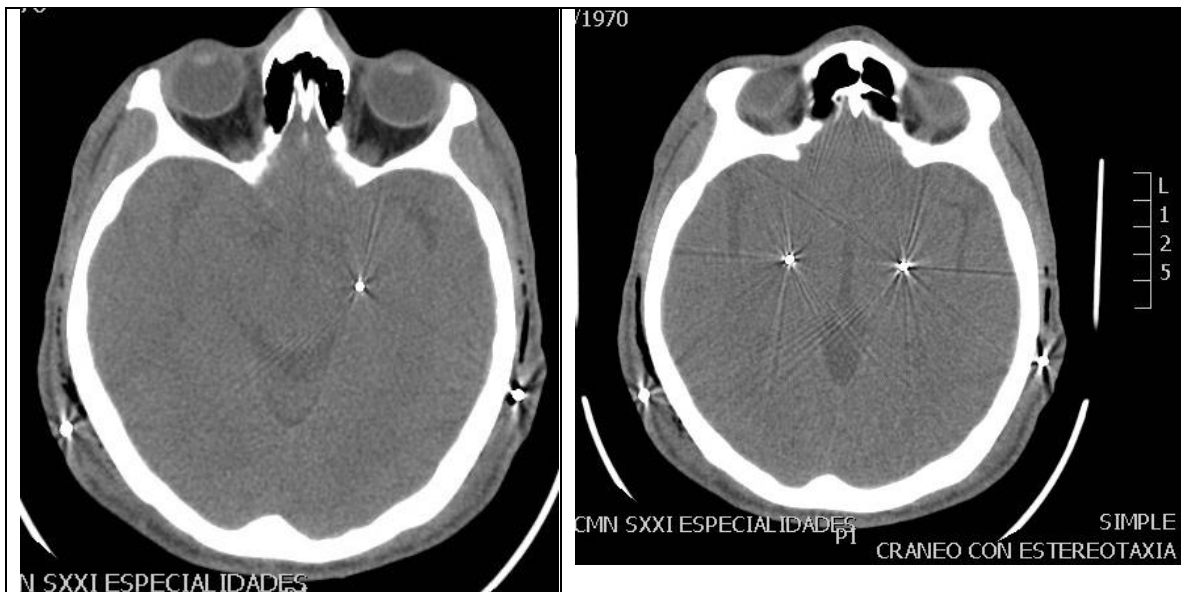


Figura 8. Tomografías en cortes axiales donde se observan ambos electrodos en el GPi. La punta del electrodo izquierdo se localiza aproximadamente 3 mm inferior al derecho.

Caso 8

Tabla 21. Características pre y postquirúrgicas del paciente 8		
Fecha de cirugía	29.08.2013	
Sitio de colocación DBS	GPi	
Edad de inicio	45	
Años de evolución	13	
	Prequirúrgico	Postquirúrgico
Fecha de evaluación	24.03.2011	16.02.2015
Edad	55	58
UPDRS III	24	50
Schwab y England	80	80
Hoehn y Yahr	3	2
IDB	3	13

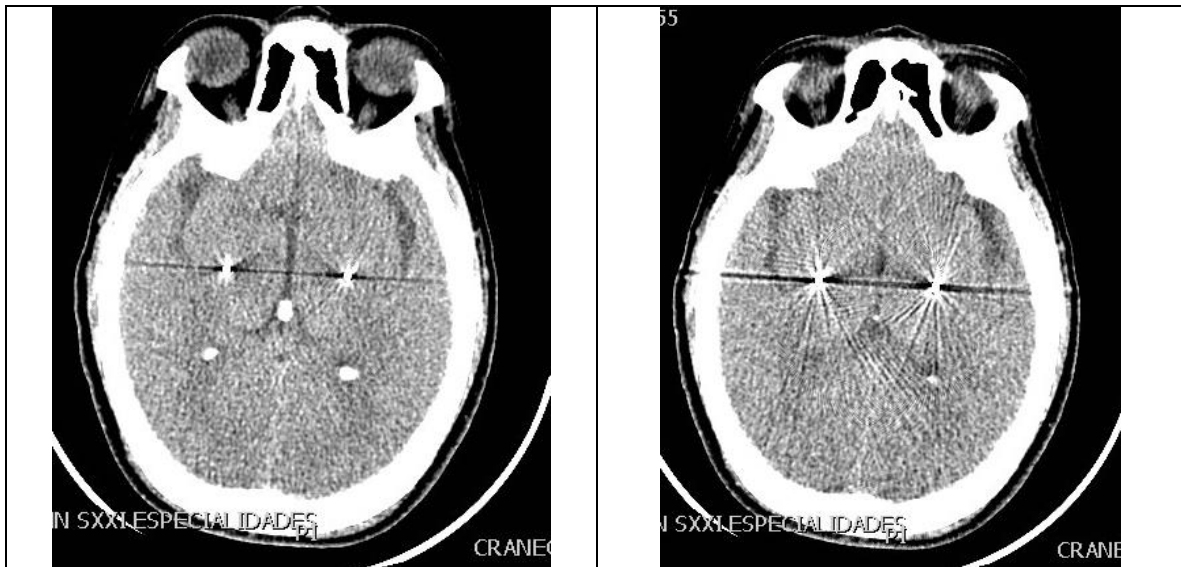


Figura 9. Tomografía en cortes axiales donde se muestra ambos electrodos colocados de manera simétrica a nivel del GPi.

Caso 9

Tabla 22. Características pre y postquirúrgicas del paciente 9		
Fecha de cirugía	09.10.2013	
Sitio de colocación DBS	GPi	
Edad de inicio	45	
Años de evolución	13	
	Prequirúrgico	Postquirúrgico
Fecha de evaluación	24.03.2011	16.02.2015
Edad	55	58
UPDRS III	20	10
Schwab y England	90	90
Hoehn y Yahr	2	2
IDB	10	3

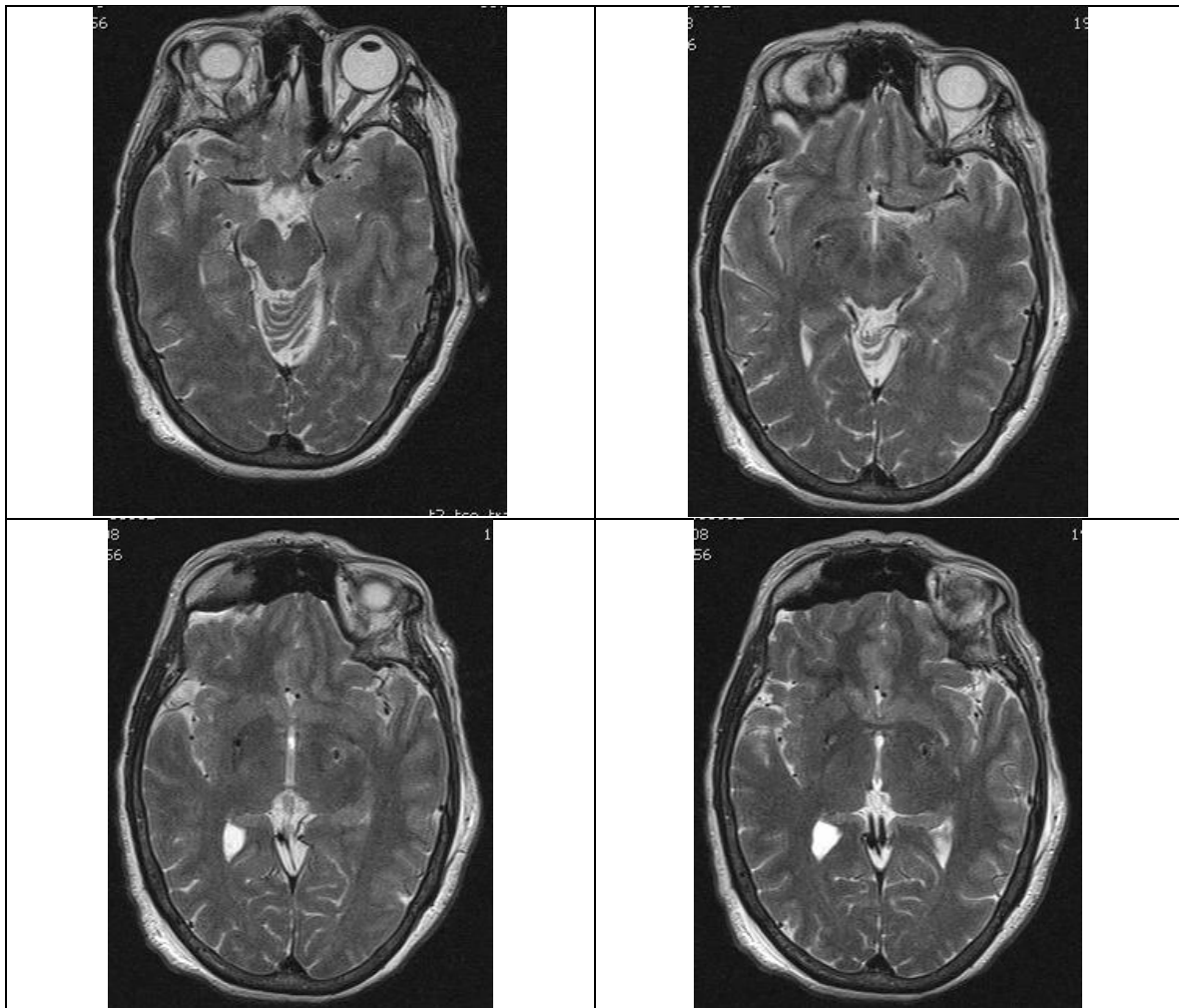


Figura 10. Se muestran imágenes de resonancia magnética en cortes axiales, ponderadas en T2. Las imágenes muestran ambos electrodos en el GPi. El electrodo derecho se observa aproximadamente 2 mm más lateral al izquierdo, en el límite entre el GPi y el GPe, mientras que la punta del electrodo derecho se encuentra en el uncus.

Caso 10

Tabla 23. Características pre y postquirúrgicas del paciente 10		
Fecha de cirugía	22.02.2014	
Sitio de colocación DBS	NST	
Edad de inicio	45	
Años de evolución	21	
	Prequirúrgico	Postquirúrgico
Fecha de evaluación	17.04.2012	03.03.2015
Edad	63	66
UPDRS III	21	36
Schwab y England	60	60
Hoehn y Yahr	2	3
IDB	16	25

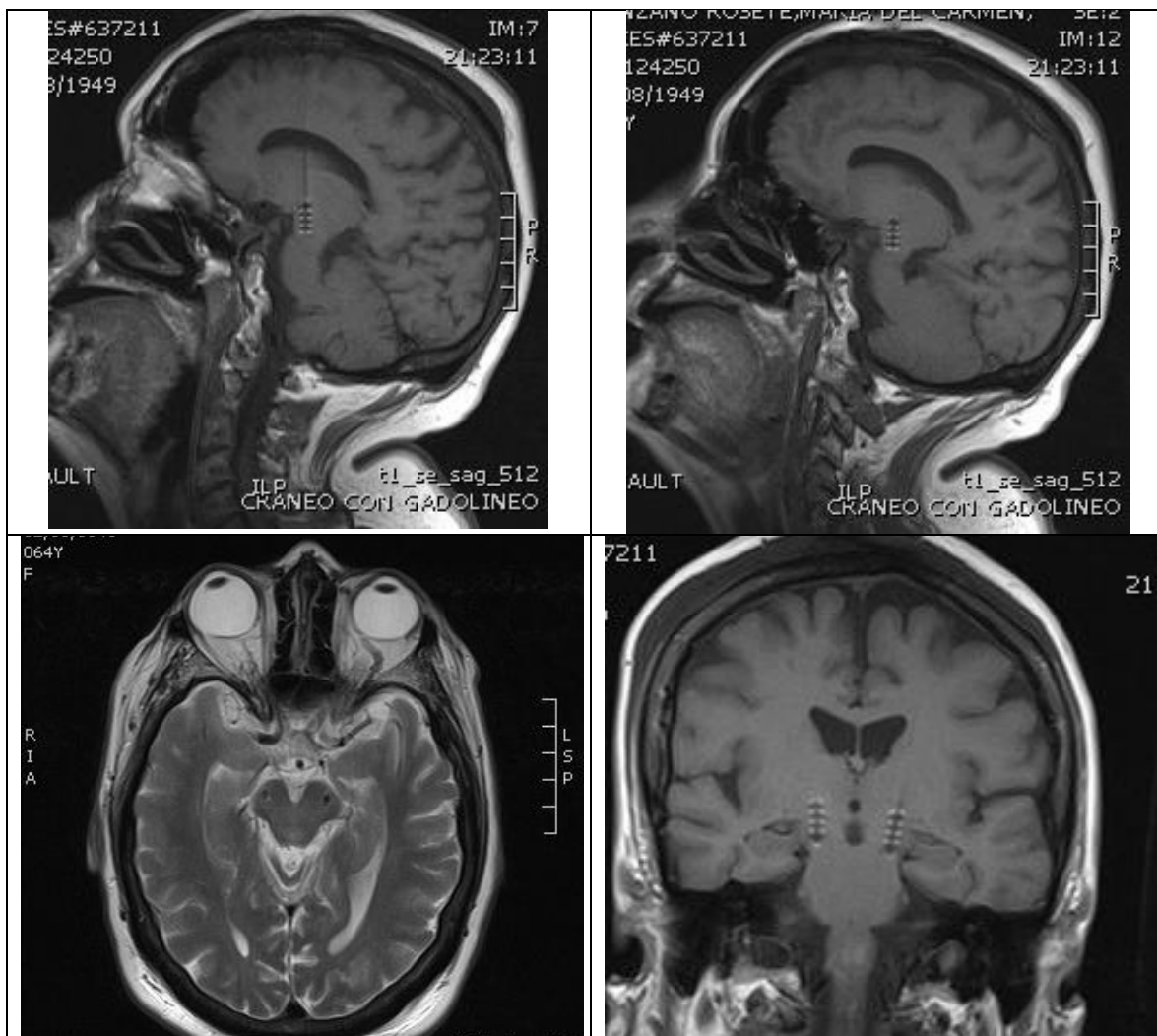


Figura 11. Imágenes de resonancia magnética. En las imágenes superiores se muestran cortes sagitales del cerebro, ponderadas en T1 simple. La imagen inferior izquierda es un corte axial en T2, mientras que la derecha es un corte coronal en T1 simple. El estudio muestra ambos electrodos a nivel de la *sustancia nigra*, con polos mediales y superiores ubicados en el NST y la *zona incerta*, respectivamente.

Caso 11

Tabla 24. Características pre y postquirúrgicas del paciente 11		
Fecha de cirugía	11.02.2014	
Sitio de colocación DBS	GPi	
Edad de inicio	42	
Años de evolución	20	
	Prequirúrgico	Postquirúrgico
Fecha de evaluación	29.01.2013	10.03.2015
Edad	60	62
UPDRS III	24	50
Schwab y England	80	80
Hoehn y Yahr	3	2
IDB	3	13

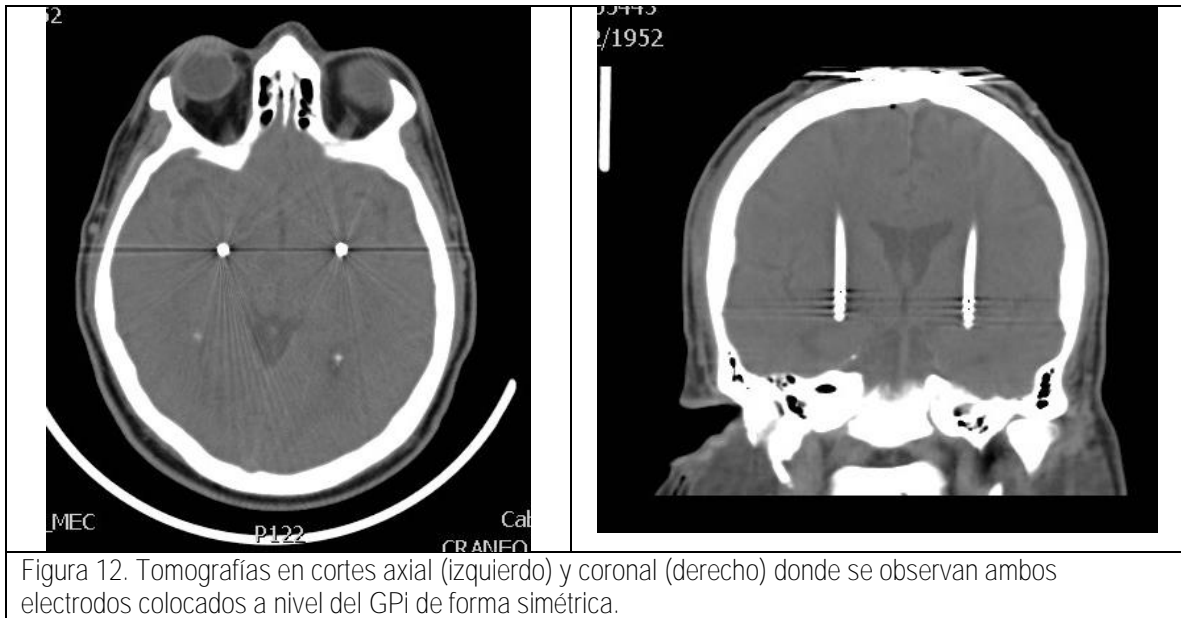


Figura 12. Tomografías en cortes axial (izquierdo) y coronal (derecho) donde se observan ambos electrodos colocados a nivel del GPi de forma simétrica.

Caso 12

Tabla 25. Características pre y postquirúrgicas del paciente 12		
Fecha de cirugía	28.03.2014	
Sitio de colocación DBS	GPi	
Edad de inicio	44	
Años de evolución	16	
	Prequirúrgico	Postquirúrgico
Fecha de evaluación	06.06.2013	07.04.2015
Edad	58	60
UPDRS III	20	25
Schwab y England	80	90
Hoehn y Yahr	3	3
IDB	19	10

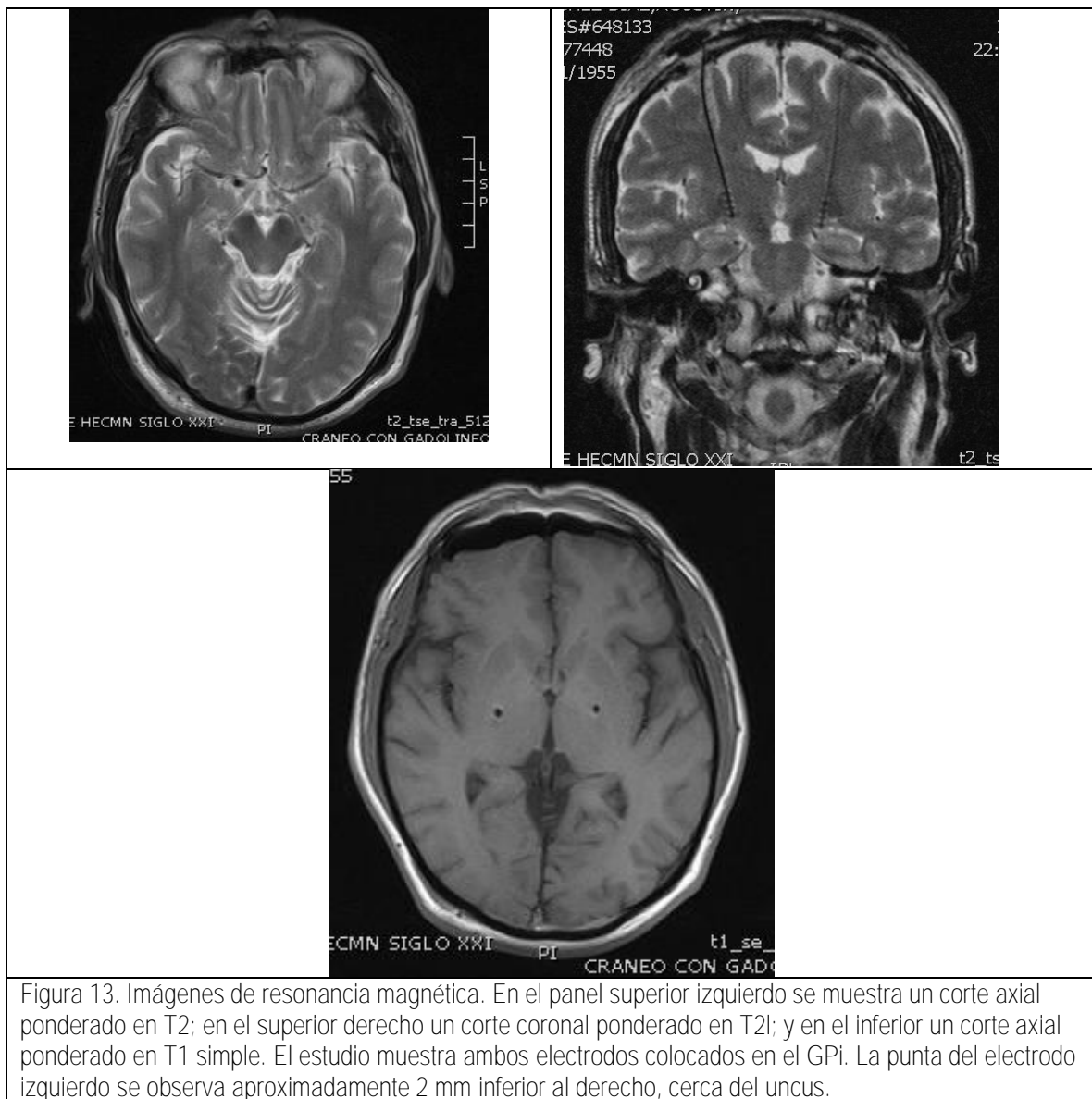


Figura 13. Imágenes de resonancia magnética. En el panel superior izquierdo se muestra un corte axial ponderado en T2; en el superior derecho un corte coronal ponderado en T2; y en el inferior un corte axial ponderado en T1 simple. El estudio muestra ambos electrodos colocados en el GPi. La punta del electrodo izquierdo se observa aproximadamente 2 mm inferior al derecho, cerca del uncus.

Caso 13

Tabla 26. Características pre y postquirúrgicas del paciente 13		
Fecha de cirugía	11.03.14	
Sitio de colocación DBS	NST	
Edad de inicio	35	
Años de evolución	13	
	Prequirúrgico	Postquirúrgico
Fecha de evaluación	18.09.13	17.03.15
Edad	46	48
UPDRS III	20	25
Schwab y England	70	80
Hoehn y Yahr	2	2
IDB	7	6

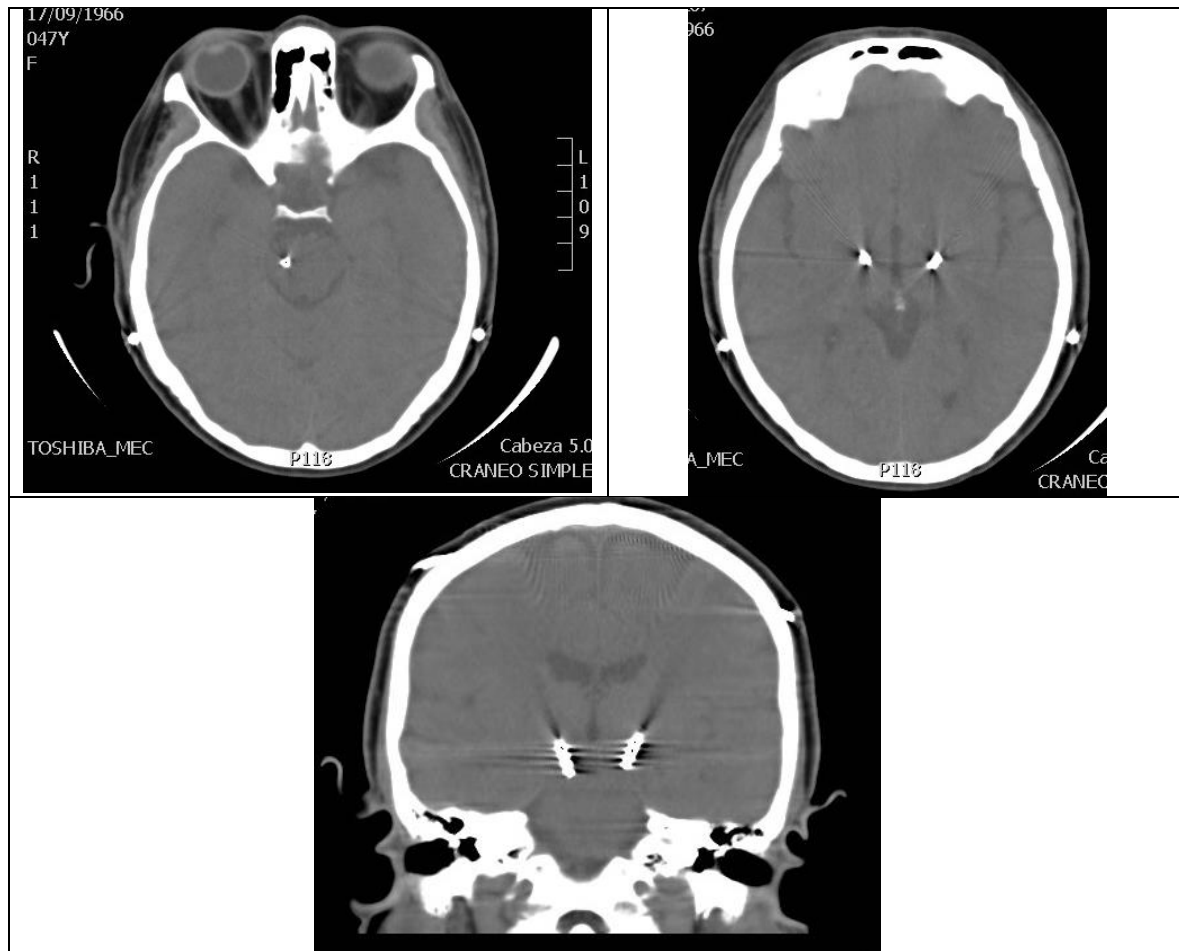


Figura 14. Tomografía en cortes axiales y coronal que muestra electrodos con polos a nivel del NST. La punta del electrodo derecho se observa aproximadamente 3 mm inferior al izquierdo a nivel de la *sustancia nigra* y ligeramente más medial.

Caso 14

Tabla 27. Características pre y postquirúrgicas del paciente 14		
Fecha de cirugía	18.03.14	
Sitio de colocación DBS	GPi	
Edad de inicio	37	
Años de evolución	12	
	Prequirúrgico	Postquirúrgico
Fecha de evaluación	27.09.12	20.04.15
Edad	47	49
UPDRS III	18	43
Schwab y England	70	70
Hoehn y Yahr	3	3
IDB	14	10

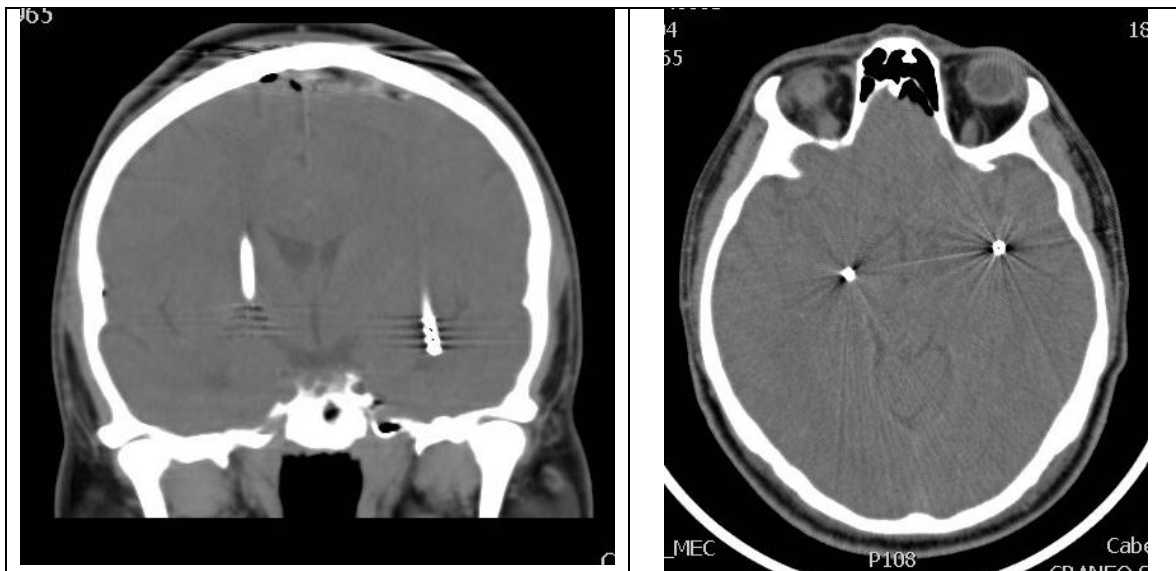
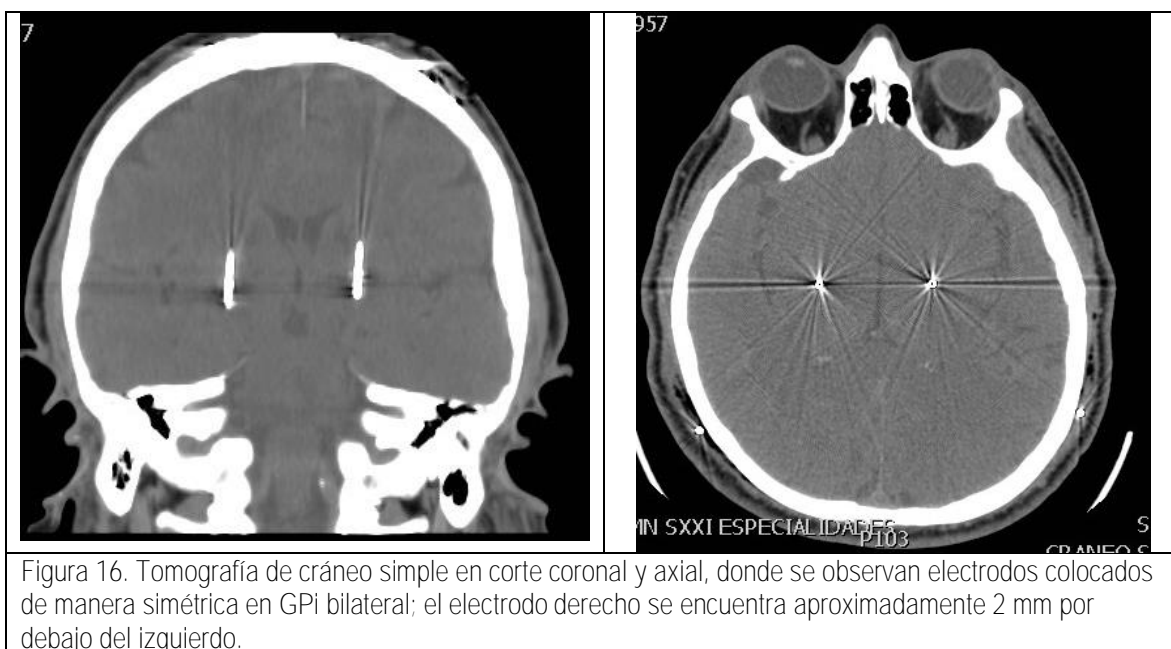


Figura 15. Tomografía de cráneo simple en corte coronal y axial, donde se observan electrodos colocados de manera asimétrica; el derecho localizado en GPi y el izquierdo localizado en putamen y cerca del asta temporal del ventrículo lateral izquierdo.

Caso 15

Tabla 28. Características pre y postquirúrgicas del paciente 15		
Fecha de cirugía	2.07.14	
Sitio de colocación DBS	GPi	
Edad de inicio	45	
Años de evolución	13	
	Prequirúrgico	Postquirúrgico
Fecha de evaluación	18.09.13	20.06.15
Edad	56	58
UPDRS III	34	21
Schwab y England	60	70
Hoehn y Yahr	3	2
IDB	5	0



2.3 Comparación de los síntomas motores, estadio de la enfermedad y actividades de la vida diaria

La comparación de la severidad de los síntomas motores, medidos a través de la escala motora del UPDRS (UPDRS III), entre el estado pre y el postquirúrgico demuestra que no existió un cambio significativo entre ambos momentos de evaluación $t(14) = -1.44$, $p = .17$. No obstante, el porcentaje de pacientes que caían en los estadios de Hoehn y Yahr 3 (enfermedad bilateral con inestabilidad postural) y 4 (discapacidad severa, aun capaz de caminar sin asistencia) disminuyó (Tabla 29). De igual manera, la proporción de pacientes que caían en los porcentajes bajos de independencia en

actividades de la vida diaria (AVD) acorde a la escala de Schwab y England también disminuyó, reflejando de esta manera mayor independencia en las AVD posterior a la cirugía (Tabla 29).

Tabla 29. Evaluación pre y postquirúrgica de los síntomas motores, estadio de la enfermedad y actividades de la vida diaria de los pacientes con EPIT.

	Prequirúrgico	Postquirúrgico	t (p)
	N (%) o Media ± DE		
UPDRS III	26.67±11.57	31.93±10.8	-1.4 (.17)
Hoehn y Yahr			
2	7(46.7)	10(66.7)	
3	7(46.7)	5(33.3)	
4	1(6.7)	0	
Schwab y England			
50%	1(7.7)	0	
60%	4(23.1)	1(6.7)	
70%	6(38.5)	5(33.3)	
80%	3(23.1)	5(33.3)	
90%	1(7.7)	4(26.7)	

Abreviaturas: DE: desviación estándar; UPDRS III: Unified Parkinson's Disease Rating Scale, escala motora.

2.4 Comparación de las medidas neuropsicológicas entre el estado pre y postquirúrgico
 A través de una prueba t para muestras relacionadas se comparó el desempeño cognitivo y severidad de síntomas psiquiátricos previos y posteriores a la intervención quirúrgica; posterior a la corrección de Bonferroni la significancia se definió como $p < .002$. La prueba muestra que existió una disminución en el rendimiento cognitivo en diversas pruebas posterior al procedimiento, entre ellas, le medida de cognición general MMSE $t(14) = 2.37$, $p = .033$, la evocación inmediata de historias con ayuda de claves $t(14) = 2.31$, $p = .037$ y la secuenciación de letras y números de la WAIS III $t(3) = 5$, $p = .038$; igualmente se observó una disminución significativa en los niveles de ansiedad-estado en el periodo postquirúrgico con respecto al estado prequirúrgico, $t(7) = 3.66$ $p = .008$. No obstante, ninguno de los cambios anteriormente mencionados se mantuvo significativo posterior a la corrección de Bonferroni (Tabla 30).

Para excluir la posibilidad de que el sitio de implantación de los electrodos (en el GPi o en el NST) tuviera un efecto en los resultados, se realizó un análisis excluyendo a los dos casos en los que el blanco fue el NST. En este caso, no existió una disminución significativa en el desempeño de las tareas arriba mencionadas, incluso previo a la corrección de Bonferroni. En el caso de la ansiedad-

estado, nuevamente existió una disminución significativa posterior al procedimiento quirúrgico $t(5) = 3.05, p = .028$, la cual no se mantuvo significativa tras la corrección de Bonferroni.

Tabla 30. Comparación del desempeño cognitivo y síntomas psiquiátricos entre el estado pre y postquirúrgico (n=13) tras la implantación de electrodos en pacientes con EPIT			
Test	Momento de evaluación		t (p)
	Pre cx	Post cx	
	Media±DE		
Mini Mental	27.87±1.46	26.27±2.82	2.37(.033)*
Dígitos Inversos	3.67±.72	3.27±.71	.19(.082)
Dígitos Directos	5.13±.92	5.13±1.13	.00(1.00)
Retención de Dígitos WAIS III	11.67±.58	12.67±2.08	-1.0(.423)
Letras y Números WAIS III	8.33±2.52	6.67±2.52	5.0(.038)*
Aritmética WAIS III	10.67±1.53	10.67±2.3	.00(1.0)
Stroop Palabra	89.0±18.31	80.33±16.61	2.08(.056)
Stroop Color	56.93±16.07	51.64±13.22	1.42(.180)
Stroop Palabra-Color	33.14±9.15	29.93±7.00	1.61(.131)
Stroop Interferencia	-.61±4.13	-1.15±3.87	.39(.703)
Reacciones Inversas	33.27±2.34	30.47±8.08	1.38(.19)
Reacciones Inversas (tiempo)	32.28±9.53	34.67±14.15	-1.28(.222)
WCST % errors perseverativos	21.08±17.12	21.83±18.06	-.15(.884)
Fluidez Semántica	19.4±3.38	18.13±5.81	1.07(.302)
Fluidez Fonológica	12.25±6.11	12.42±7.28	-.13(.899)
Abstracción	8.13±5.31	7.73±2.89	.81(.436)
Curva de Aprendizaje	6.33±1.54	5.8±1.27	1.52(.150)
Recuerdo inmediato de historias (libre)	9.11±3.89	9.12±4.31	-.09(.932)
Recuerdo inmediato de historias (claves)	13.77±3.15	12.81±3.69	2.31(.037)*
Recuerdo diferido de historias (libre)	14.67±3.97	12.11±4.85	2.05(.06)
Recuerdo diferido de historias (claves)	18.77±3.37	17.67±3.89	1.27(.225)
Test del Reloj (dibujo libre)	8.33±1.59	7.53±1.79	1.67(.118)
Test del Reloj (copia)	9.11±.98	8.32±1.55	1.71(.111)
Diseño con Cubos	3.61±1.68	3.41±2.03	.89(.384)
Diseño con Cubos (c/ tiempo)	8.41±4.67	8.13±5.31	.42(.678)
Imágenes superpuestas	18.42±1.62	18.33±2.15	.12(.906)
Imágenes superpuestas (c/ tiempo)	26.58±5.37	25.08±9.74	.67(.516)
IDB	9.85±5.93	8.38±7.04	.65(.525)
IDARE Estado	45.38±13.01	31.75±7.94	3.65(.008)*
IDARE Rasgo	42.63±11.56	40.13±12.02	.81(.448)
INP	7.33±7.16	18.67±20.89	-1.81(.108)

Análisis realizado con una prueba T para muestras relacionadas.
 *Los cambios no se mantuvieron significativos tras la corrección de Bonferroni (la significancia se definió como $p < .002$)
 Abreviaturas: DE: desviación estándar; cx: cirugía; IDB: Inventario de Depresión de Beck; IDARE: Inventario de Ansiedad Rasgo-Estado; INP: Inventario Neuropsiquiátrico de Cummings.

2.5 Cambios Clínicamente Significativos

Los cambios clínicamente significativos se identificaron a través de Índices de Cambio Confiable (RCIs por sus siglas en inglés) en el desempeño cognitivo individual antes y después de la cirugía, obteniéndose el porcentaje de pacientes que tuvieron una recuperación clínica (pasaron de pertenecer de la muestra clínica a la muestra control), una mejoría clínicamente significativa, una ausencia de cambio o un deterioro significativo. Este proceso sólo pudo llevarse a cabo con las tareas cuyos datos normativos incluyeron las medias y desviaciones estándar de la muestra control, así como la fiabilidad del test. El análisis demostró que en el caso de las medidas cognitivas evaluadas no existió recuperación clínica en ninguno de los casos, no obstante, existió una mejoría clínica significativa en un mínimo de casos, la mayoría de los participantes se mantuvieron sin cambio y otro grupo de pacientes experimentó un deterioro clínicamente importante. Las medidas que empeoraron en el mayor número de casos fueron la lectura de palabras y la denominación de colores del Stroop (Tabla 31). Al analizar los casos de manera individual, se encontró que tres pacientes fueron quienes empeoraron significativamente en más de una prueba (casos 6, 10 y 14) y otros cuatro pacientes presentaron un deterioro significativo únicamente en un dominio (casos 1, 5, 13 y 15). Los casos 6 y 10, quienes demostraron deterioro en diversas medidas, presentan ambos electrodos con polos fuera del blanco neuroanatómico (el GPi y el NST, respectivamente).

Por otro lado, se encontró una tendencia hacia la mejoría en los niveles de ansiedad, especialmente en la ansiedad-estado, en la fase postquirúrgica, ya que alrededor de la mitad de los pacientes tomados en cuenta para este análisis presentaron ya sea mejoría o recuperación clínica en dicha medida de ansiedad (estado), mientras que la otra mitad no tuvo cambio.

Tabla 31. RCIs del desempeño en el Stroop, WCST e IDARE de la muestra pre-post quirúrgica de pacientes con EPIT

Test	Recuperación	Mejoría clínica	Sin cambio	Deterioro significativo
Stroop Palabra (n=14)	0	1(7.1)	9(64.3)	4(28.6)
Stroop Color (n=14)	0	1(7.1)	9(64.3)	4(28.6)
Stroop Palabra-Color (n=14)	0	0	13(92.9)	1(7.1)
WCST Errores perseverativos (n=12)	0	2(16.7)	7(58.3)	3(25)
IDARE-R (n=8)	2(25)	0(0)	6(75)	0
IDARE-E (n=8)	3(37.5)	1(12.5)	4(50)	0

El cambio se consideró confiable a un nivel de certeza del 95% cuando el RCI >1.96. Criterio de recuperación: superar punto de corte específico para la prueba y RCI; criterio de mejoría clínica: superar el RCI pero no punto de

corte de la prueba; criterio de ausencia de cambio: no superar RCI ni punto de corte; criterio de deterioro significativo: superar RCI en valor negativo.
 Abreviaturas: RCI: índice de cambio confiable; WCST: Wisconsin Card Sorting Test; IDARE-R: Inventario de Ansiedad Rasgo Estado escala Rasgo; IDARE-E: Inventario de Ansiedad Rasgo Estado escala Estado.

También se utilizaron los puntos de corte clínicos del IDB para determinar el porcentaje de pacientes que cambió de categoría (sin depresión, síntomas depresivos leves, síntomas moderados o síntomas graves) en función de la severidad de sus síntomas depresivos previos y posteriores al procedimiento quirúrgico (Tabla 32). Se encontró un ligero aumento en el número de casos sin depresión en la etapa postquirúrgica y tomando en cuenta únicamente los porcentajes, aparentemente ningún paciente empeoró. Sin embargo, al analizar los casos individualmente se encontró que 4 pacientes disminuyeron su categoría depresiva: en 3 casos de depresión leve a no depresión y en 1 caso de depresión moderada a depresión leve; 6 casos se mantuvieron constantes: 4 sin depresión y 2 con síntomas leves; y en 3 casos existió incremento de los síntomas depresivos: 2 pacientes pasaron de no depresión a síntomas depresivos leves (caso 8 y 11) y 1 paciente (caso 10) incrementó la severidad de sus síntomas depresivos de tal manera que pasó de un cuadro depresivo leve a un cuadro moderado acorde a los puntos de corte del IDB. Este mismo paciente, a quien se le colocaron los estimuladores en el NST (con varios polos más ventrales), también presentó deterioro en diversas medidas cognitivas. Los casos 8 y 11, quienes también experimentaron incremento (aunque menor) de su sintomatología depresiva, presentan los electrodos aparentemente bien colocados en el GPI.

Tabla 32. Porcentaje de pacientes en las diversas categorías de síntomas depresivos en los estados pre y postquirúrgicos

Grado de síntomas depresivos	Prequirúrgicos	Postquirúrgicos
	n (%)	
Sin depresión (<10)	6 (46.2)	8 (53.3)
Depresión leve (10-18)	6 (46.2)	6 (40.0)
Depresión moderada (19-29)	1 (7.7)	1 (6.7)
Depresión grave (≥30)	0	0

Capítulo 4. Discusión y Conclusiones

1. Características Neuropsicológicas y del Estado de Ánimo de los Pacientes con EPIT

Diversas líneas de investigación han reportado que la sintomatología cognitiva y psiquiátrica en la EP conlleva efectos negativos relevantes sobre la calidad de vida de los pacientes (Chaudhuri, Healy & Schapira, 2006; Schrag, 2006) y que dicha sintomatología progresa a demencia hasta en el 80% de los casos tras 20 años del padecimiento (Hely et al., 2008). La literatura referente al estado cognitivo de los pacientes con EPIT suele centrarse en que existe una menor incidencia de demencia en este subgrupo (Hely et al., 1995; Hietanen & Teräväinen, 1988; Quinn et al., 1987), no obstante, aunque menos reportada, también existe evidencia de deficiencias cognitivas presentes en múltiples dominios en pacientes no demenciados (Hietanen & Teräväinen, 1988). El tratamiento de los aspectos motores del padecimiento resulta un tema complejo, y cuando las variables neuropsicológicas son tomadas en cuenta lo es incluso más; no obstante, éste es un acercamiento necesario si se desea mejorar la calidad de vida de las personas con EP, es por este motivo que los componentes cognitivos, afectivos y las demás variables neuropsiquiátricas no deberían ser desatendidos.

La presente muestra de pacientes con EPIT mostró fallas cognitivas en los mismos dominios reportados como afectados en los pacientes con EP de inicio tardío, aunque no se identificaron alteraciones en las tareas ejecutivas y en especial en la memoria de trabajo, con la misma frecuencia con que son usualmente reportadas en la literatura (McKinlay et al., 2010). Respecto a la semiología neuropsicológica de los hallazgos reportados, es relevante resaltar los siguientes puntos: un elevado porcentaje de pacientes (alrededor de la mitad) puntuó por debajo de lo esperado en las tres fases del Stroop (lectura de palabras, denominación de colores y fase de interferencia palabra-color), lo que en conjunto sugiere más una disminución en la velocidad de procesamiento que una falla en la inhibición atencional. Más aún, llama la atención que un porcentaje elevado de pacientes puntuó inferior al promedio en la fase de denominación de colores (incluso más que en la fase de interferencia). La fase de denominación de colores se considera una actividad relativamente automatizada, aunque lo es menos que la lectura de palabras, ya que requiere un acceso a los almacenes semánticos y léxicos más volitivo y controlado que la lectura, pero con menor demanda de control que la fase de interferencia. Es en este proceso, que pudiéramos considerar intermedio, es donde los pacientes con

EPIT parecen mostrar gran desventaja. Koziol y Budding (2009) sintetizan que el procesamiento controlado tiene lugar a nivel cortical y el automático es manejado por las estructuras subcorticales, mientras que el sistema frontoestriatal (más afectado en la EP) media entre ambos e interviene en el proceso de automatización de las tareas, permitiendo poco a poco realizarlas con mayor velocidad. Los pacientes con EPIT evaluados aparentemente no logran automatizar rápidamente el proceso de denominación de los colores o han perdido la automatización, lo cual se reflejó en la baja velocidad con la que realizaron la tarea ¿Será esto reflejo de la disfunción de la vía frontoestriatal?

Otro hallazgo relevante concierne a la ejecución de la muestra en las tareas de memoria. Un elevado porcentaje de pacientes puntúa por debajo de lo esperado en el recuerdo inmediato de historias. Si bien el porcentaje más alto es siempre en el recuerdo libre, lo que refleja probablemente fallas en la evocación libre de información, la cantidad de pacientes que continúa puntuando inferior incluso tras brindar claves para recuperación, sigue siendo significativo. Este hallazgo refleja que las fallas en la recuperación de información, que son constantemente recaladas en la literatura sobre memoria y EP (Gunzler et al., 2011; Higginson et al., 2005), no son las únicas responsables del desempeño deficiente observado en la muestra. Otros aspectos, como la dificultad para organizar nueva información y el uso de estrategias para el aprendizaje, también se han asociado con los déficits mnésicos de la EP (Karamat, Ilmberger, Poewe & Gerstenbrand, 1991) y pudieran explicar los hallazgos en la muestra estudiada. Es decir, parece haber una falla relevante en las habilidades para codificar nueva información. Lo anterior concuerda con el porcentaje significativamente menor de pacientes que ejecutan de manera deficiente en la tarea de aprendizaje de palabras; dicha prueba requiere que se repita la información varias veces al paciente, de tal forma que esto pudiera estar dando a los pacientes mayor oportunidad para realizar el proceso de codificación. En todo caso, las fallas mnésicas observadas en la muestra con EPIT reflejan deficiencias ejecutivas (codificación y recuperación), más que una alteración en el sistema temporal medial de memoria.

Respecto a las fallas en tareas visoespaciales, éstas fueron un hallazgo consistente en nuestra muestra de pacientes con EPIT, en la cual se identificaron déficits en tareas complejas de visoconstrucción (construcción con cubos y Test del Reloj) como ha sido previamente descrito en pacientes con EP sin demencia (**Muslimović, Schmand, Speelman & de Haan, 2007**). En este punto habrá que considerar que algunas de estas tareas tienen un componente ejecutivo relevante,

especialmente la construcción con cubos y la fase de dibujo libre del reloj, no obstante, la fase de copia del reloj, tarea con menor carga ejecutiva, también se encontró deficiente en un porcentaje considerable de pacientes. Más aún, los errores observados cualitativamente en las tareas (falla para colocar las manecillas en el centro del reloj, distribución inadecuada de los números en la esfera, inversión de colores en los cubos, etc.) reflejan fallas en el análisis espacial.

Por otro lado, la ejecución en la tarea de percepción visual compleja (imágenes superpuestas) fue la que presentó el porcentaje más alto de pacientes afectados. Esta tarea requiere de un adecuado rastreo visual y desanclaje visuoespacial, funciones que se han reportado alteradas en pacientes con EP, incluso en aquellos con altos niveles de funcionalidad y quienes obtienen un desempeño en límites normales en otros dominios cognitivos (Crucian et al, 2010). Dicha alteración se ha asociado principalmente a una disminución en la amplitud sacádica presente en los pacientes con EP (Matsumoto et al., 2011). Estos hallazgos adquieren mayor relevancia al tomar en cuenta que la literatura reporta una asociación importante entre funciones visuoespaciales/visoperceptuales y actividades de la vida diaria en la EP, por ejemplo, problemas para juzgar distancias y movimientos en la calle, problemas para alcanzar objetos y moverse a través de espacios reducidos en casa (Lee & Harris, 1999), además de errores en medidas de seguridad al manejar (Uc et al., 2009).

La ausencia de relación entre la disfunción cognitiva y la severidad de los síntomas motores en nuestra muestra demuestra que los déficits hallados no son justificables por la discapacidad motora asociada a la EP. Además, no existieron diferencias entre la ejecución de los pacientes en estadios 2 y 3, lo que sugiere que la disfunción cognitiva, por lo menos en las etapas iniciales e intermedias del padecimiento, tiende a ser estable, lo que apoya la noción de que no existe una relación directa entre síntomas cognitivos y motores. Más aún, el hecho de que un porcentaje considerable de pacientes en estadio 2 de Hoehn y Yahr se desempeñaron por debajo de lo esperado para su edad y escolaridad en diversos dominios, sugiere que la disfunción cognitiva se instaura desde una fase temprana del padecimiento, al menos en un subgrupo de pacientes con EPIT.

Por otro lado, la escala de actividades de la vida diaria de Schwab y England sí presentó una correlación significativa con diversas medidas cognitivas, especialmente una relación moderada con las pruebas de memoria. En este sentido, se han demostrado efectos negativos significativos de la

disfunción cognitiva sobre la realización de actividades instrumentales de la vida diaria en pacientes con EP de inicio tardío sin demencia (Foster & Hershey, 2011; Koerts, Van Beilen, Tucha, Leenders & Brouwer, 2011) y si bien la escala de Schwab y England es una medición muy general y no detalla en las diversas actividades de la vida diaria, es probable que las dificultades cognitivas halladas en nuestra muestra tengan un efecto adverso sobre la realización de actividades laborales, recreativas sociales y familiares, especialmente al tomar en cuenta que la edad de los pacientes de la muestra fue menor a la de los pacientes con EP usualmente estudiados, y que por lo tanto probablemente sus demandas sean mayores.

Los resultados mostraron que los pacientes con EPIT evaluados, presentan fallas en diversos dominios cognitivos que se encuentran entre una y dos desviaciones estándar por debajo del promedio. Al utilizar el criterio de <2 DE por debajo del promedio o $< PC 10$, más de una tercera parte de la muestra se diagnosticó con DCL-EP, y en la mayoría de los casos, dos o tres dominios cognitivos se encontraron afectados. Contrario a lo esperado, no se encontraron diferencias significativas en cuanto a edad, edad de inicio de la enfermedad, duración de la enfermedad o severidad de los síntomas motores entre los pacientes quienes recibieron el diagnóstico de DCL-EP y aquellos quienes no lo recibieron. Dichas variables son consideradas factores de riesgo mayor, no solo para desarrollar DEP, sino para el DCL-EP igualmente (Aarsland et al., 2001; Foltynie et al., 2004; Litvan et al., 2011). No obstante, las muestras comúnmente estudiadas suelen estar compuestas por pacientes con EP de inicio tardío. La muestra estudiada en el presente estudio tuvo una edad menor al momento de la evaluación, lo que podría implicar que el efecto acumulativo de variables asociadas a la edad no estuvo presente, o al menos en menor grado.

La muestra estudiada comprendió un amplio rango de años de progresión de la enfermedad (1-33 años), la cual no estuvo relacionada con la disfunción cognitiva encontrada en los pacientes. Se ha establecido que una progresión más lenta de la enfermedad es característica de la EPIT (Wickremaratchi et al., 2009), lo que podría influenciar la relación entre la duración de la enfermedad y la habilidad cognitiva. Más aún, no se encontraron diferencias entre la ejecución de los pacientes en los estadios 2 y 3 de Hoehn & Yahr. Como se mencionó inicialmente, el rango de duración de la enfermedad de la muestra fue amplio, específicamente, más del 50% de los pacientes tuvieron más de 10 años de duración de la enfermedad y más del 12% tuvieron más de 20. Considerando que el

DCL-EP representa un riesgo elevado para el desarrollo de DEP (Janvin et al., 2006; Pedersen et al., 2013), y tomando en cuenta que el DCL se encontró presente desde fases tempranas de la enfermedad en nuestra muestra, se esperó encontrar al menos algunos pacientes con DEP, no obstante, ninguno cumplió los criterios diagnósticos. Dicho resultado inesperado nos hace cuestionar si el DCL-EP tiene el mismo valor pronóstico en pacientes con EPIT que en pacientes con EP de inicio tardío. Otra pregunta que surge es si el DCL-EP combinado con factores de riesgo asociados a la edad, los cuales son presumiblemente menores en nuestra muestra, son lo que determinan el alto riesgo de desarrollar DEP en la EP de inicio tardío. En específico, desde el punto de vista neuropatológico, se ha determinado que además de la presencia de cuerpos de Lewy corticales (Mattila et al., 2000), los factores de riesgo asociados a la edad avanzada como por ejemplo la **patología tipo Alzheimer (agregaciones de proteína tau y β -amiloide)** y enfermedad cerebrovascular (Glenda M Halliday et al., 2014), juegan un papel relevante en la progresión del deterioro cognitivo a demencia en la EP. Sin embargo, en el caso de los pacientes con EPIT, es posible que la ausencia de dichos factores asociados a la edad explique, al menos en parte, la ausencia de demencia en la muestra estudiada.

También es importante considerar que una alta proporción de pacientes, al menos 45% en 10 pruebas **y sobre 60% en 4 pruebas, puntuaron <1 DE o \leq Pc 20 en medidas de memorias, funciones visuoespaciales / percepción visual compleja y funciones ejecutivas.** Si bien las puntuaciones inferiores a 1 DE no necesariamente conllevan un diagnóstico de DCL, al presentarse en un porcentaje considerable de la población estudiada si representan, en menor medida pero claramente, una desviación de la habilidad cognitiva normal y probablemente en muchos pacientes un estado intermedio en continuo cognitivo de la EP. Dicho continuo cognitivo es a veces pasado por alto cuando se realizan diagnósticos categóricos y puede ser por lo tanto considerado una desventaja de clasificar a los pacientes de manera categórica en pacientes con cognición normal o con DCL-EP (Litvan et al., 2011).

Otro aspecto a considerar se asocia al estatus genético de los pacientes estudiados. En la población mexicana se han identificado mutaciones de PARK 2 en un 20.5% (Monroy-Jaramillo et al., 2014) a un 50.4% (Guerrero Camacho et al., 2012) de los pacientes con EPIT, lo que representa una frecuencia más alta a la referida en otras poblaciones, especialmente en los casos esporádicos. A

pesar de lo anterior, el perfil cognitivo de nuestros pacientes con EPIT no concuerda con las descripciones neuropsicológicas de portadores de PARK2 realizadas en otras poblaciones, en las cuales se ha reportado que los portadores de PARK2 ejecutan dentro de rangos normales en todos los dominios cognitivos (Caccappolo et al., 2011) y que al parecer no existe un efecto de dosis de las mutaciones sobre este desempeño (Caccappolo et al., 2011; Lohmann et al., 2009a). Por otro lado, mutaciones en el gen GBA, las cuales no han sido exploradas en México, se han asociado a un peor desempeño cognitivo, especialmente en pruebas de memoria y función visuoespacial (Alcalay et al., 2012), mismos dominios que se hallaron afectados con mayor frecuencia en nuestra muestra, lo que resalta la necesidad de estudiar las posibles mutaciones del gen GBA en nuestra población a fin de explicar estos hallazgos.

Respecto a la sintomatología neuropsiquiátrica, los síntomas depresivos y ansiosos fueron los más comúnmente hallados en la muestra, estando presentes en alrededor de la mitad de los pacientes; además, pacientes con depresión moderada y severa presentaron niveles más altos de ansiedad. Sin embargo, la sintomatología depresiva moderada y severa fue encontrada en menos del 20% de los individuos, lo que constituye una frecuencia menor a la reportada previamente en pacientes con EPIT utilizando el mismo punto de corte del IDB (Schrag, Hovris, Morley, Quinn & Jahanshahi, 2003). Asimismo, se ha reportado que la depresión ocurre con mayor frecuencia en pacientes con EPIT en comparación con pacientes con EP de inicio tardío (Fereshtehnejad et al., 2014), sin embargo, nosotros hallamos una proporción similar a la reportada en la literatura.

Por otro lado, se observó que la depresión presentó una correlación significativa con los síntomas motores, aunque el grado de asociación fue bajo. Lo anterior concuerda con otros estudios, los cuales concluyen que aunque existe cierta correlación entre la depresión y la severidad de los síntomas motores o la incapacidad que producen, ésta no basta para explicar el fenómeno (Starkstein, Mayberg, Leiguarda, Preziosi & Robinson, 1992). Existe evidencia que apoya la noción de que la depresión en la EP se asocia tanto a factores biológicos propios del padecimiento así como a factores exógenos (Burn, 2002; Yasui et al., 2011) y psicológicos. Por ejemplo, Schrag, Jahanshahi y Quinn (2001), encontraron que la depresión en los pacientes con EP se encuentra más relacionada a la percepción de discapacidad que a la discapacidad real ocasionada por el padecimiento. Tomando en cuenta lo

anterior, la depresión asociada a la EP deberá tratarse como un fenómeno complejo en el cual existen diversas variables que contribuyen.

Si bien la severidad de la depresión se ha asociado a un desempeño cognitivo más deficiente en pacientes con EP de inicio tardío (Fernandez et al., 2009; Starkstein et al., 1992), en el presente estudio las pocas correlaciones significativas entre depresión y medidas cognitivas desaparecieron al controlar el nivel estimado de inteligencia. El mismo fenómeno se observó con respecto a la relación entre ansiedad y desempeño cognitivo. Más aún, se encontró que la severidad de la depresión varió en función del nivel premórbido estimado de inteligencia. Específicamente, los pacientes con depresión moderada y severa tuvieron niveles de inteligencia más bajos que los pacientes con depresión leve o sin depresión. Estos hallazgos sugieren que la inteligencia es una variable que interactúa con el fenómeno de la depresión, además de que tiende a aminorar los efectos adversos que ésta y la ansiedad tienen sobre el desempeño cognitivo.

En nuestra muestra de estudio, algunos síntomas neuropsiquiátricos que no suelen mencionarse como asociados frecuentemente a la EP fueron reportados, entre ellos la agitación/agresión, la irritabilidad, las alteraciones del apetito y en menor medida, el regocijo/euforia y la actividad motora aberrante. Cabe destacar que, contrario a lo esperado, las alteraciones del apetito se refirieron a un aumento en la ingesta de alimentos más que a un decremento (que comúnmente se reporta asociado a la anosmia o a dificultades en la deglución). Si bien no se evaluaron específicamente en la presente investigación estas conductas, se han descrito asociadas comúnmente a los TCI y al SDD, los cuales ocurren con mayor frecuencia en la población con EPIT (Cilia et al., 2014; Evans et al., 2005) en asociación al tratamiento farmacológico. Además, de manera cualitativa, la presencia de ambos trastornos fue reportada en forma reiterada por los familiares de los pacientes evaluados. En este contexto, la experiencia adquirida en el escenario clínico permitió establecer que la presencia de éstos síntomas neuropsiquiátricos en conjunto con la presencia de hipersexualidad (no explorada en el INP) asociados a los TCI y al SDD, fueron factores cruciales en el desgaste del cuidador y en la afectación de la dinámica familiar.

2. Comparación Pre y Postquirúrgica de las Variables Neuropsicológicas y del Estado de Ánimo en Pacientes con EPIT

Los pacientes con EPIT han sido señalados como candidatos ideales para la aplicación de DBS por razones que incluyen la susceptibilidad que presentan a desarrollar discinecias inducidas por levodopa. En esta población, el riesgo de desarrollar discinecias en 5 años es mayor al 50% (Kumar et al., 2005). Otra complicación derivada de las terapias de reemplazo dopaminérgico son las fluctuaciones no motoras, especialmente el inicio de los periodos off se ha asociado al incremento en la ansiedad y a los ataques de pánico (Pontone et al., 2009). Ambos fenómenos afectan de manera importante la calidad de vida de los pacientes y hacen necesaria la aplicación de otras opciones terapéuticas como la DBS. Sin embargo, se han reportado efectos adversos de la DBS sobre las variables cognitivas y psiquiátricas, especialmente asociados a la estimulación del NST (Follett et al., 2010). Al respecto habrá que tomar en cuenta que existen menos estudios que analizan los efectos de la estimulación en el GPi. Lo cierto es que los efectos adversos de la DBS en pacientes con EPIT han sido menos estudiados, por lo que en la presente investigación se analizó el efecto neuropsicológico de la DBS en 15 pacientes con EPIT, 13 de ellos implantados en el GPi. Los resultados muestran que si bien no existió una disminución en las puntuaciones de la escala motora del UPDRS posterior a la cirugía, si se observó un decremento en el porcentaje de pacientes en estadios Hoehn y Yahr 3 y 4; de igual manera se encontró un incremento en el porcentaje de actividades de la vida diaria realizadas por los pacientes acorde a la escala de Schwab y England.

Por otro lado, con respecto a las medidas cognitivas, las comparaciones grupales no mostraron cambios significativos en ninguna de las variables cognitivas o psiquiátricas posterior al procedimiento quirúrgico. Sin embargo, el análisis individual a través de los RCI's mostró mayor variabilidad en el estado cognitivo postquirúrgico, siendo solamente tres pacientes quienes mostraron declive clínico en más de una de las medidas cognitivas analizadas. Los RCI's también mostraron mejoría y recuperación clínica en los niveles de ansiedad de varios pacientes. En el caso de la depresión, la severidad de los síntomas no mejoró o empeoró significativamente acorde a la comparación grupal, aunque al analizar los niveles de depresión en cada caso, se halló que cuatro pacientes disminuyeron su categoría depresiva, mientras que tres la incrementaron.

Como se mencionó con anterioridad, los pacientes con EPIT son especialmente susceptibles a desarrollar discinecias inducidas por levodopa, lo que afecta su calidad de vida. La DBS constituye una opción terapéutica para disminuir las fluctuaciones motoras y las discinecias, lo que podría al

menos en parte asociarse a la mejoría en las actividades de la vida diaria observada en nuestra muestra, aun en ausencia de un decremento en la escala motora del UPDRS.

La estimulación del GPi se ha asociado a menores complicaciones cognitivas que la estimulación del NST, habiéndose reportado especialmente un declive en la fluidez verbal semántica con la estimulación del GPi, mientras que la fluidez verbal fonológica, la memoria episódica, el funcionamiento ejecutivo, el razonamiento abstracto y la velocidad de procesamiento visuomotor se han reportado disminuidas tras la estimulación del NST (Fasano et al., 2012). La comparación de grupos realizada en la presente investigación no mostró un declive significativo en ninguna de estas medidas. Lo anterior puede explicarse debido a que el número de pacientes implantados en el NST, el blanco más comúnmente asociado a comorbilidades cognitivas, fue muy bajo. En el caso de la disminución en la fluidez verbal semántica asociada a la DBS en el GPi, la cual se ha observado en otros trabajos, ésta no se identificó en el presente estudio incluso tras repetir el análisis excluyendo a los dos pacientes que recibieron la DBS en el NST. De manera general, los resultados obtenidos en la muestra de pacientes con EPIT, replican reportes anteriores que sugieren que la DBS en el GPi se asocia a pocas comorbilidades cognitivas o del estado de ánimo (Fasano et al., 2012; Follett et al., 2010). Sin embargo, el pequeño número de individuos estimulados en el NST (2), no permite analizar específicamente los cambios neuropsicológicos en este subgrupo de pacientes con EPIT.

Por otro lado, diversos autores recomiendan analizar los cambios individuales posteriores a la DBS, ya que éstos pueden no concordar con el patrón grupal general (Higginson et al., 2009; Okun et al., 2007). En nuestra muestra existieron tres casos en los que se evidenció un declive cognitivo clínicamente significativo en más de una medida neuropsicológica posterior al procedimiento y además, en uno de ellos existió un incremento importante en la sintomatología depresiva pasando de un cuadro leve a un cuadro depresivo moderado, dicho paciente fue implantado en el NST. Si bien la ausencia de un grupo control hace difícil asociar el declive a la estimulación o al procedimiento quirúrgico, cabe destacar que en los tres casos los electrodos tuvieron los polos fuera del blanco neuroanatómico.

Aunque Follet et al. (2010) reportaron una mejoría en los síntomas depresivos en pacientes sometidos a DBS en el GPi y un empeoramiento en los pacientes estimulados en el NST, al analizar

individualmente las puntuaciones pre y postquirúrgicas de nuestros pacientes no se encontró esta diferencia en función del sitio de estimulación, aunque nuevamente nuestra muestra es pequeña por lo que puede no estar reflejando una tendencia general.

Finalmente, los RCI's obtenidos aportan evidencia sobre una mejoría en los niveles de ansiedad de la muestra en el estadio postquirúrgico. La ansiedad en la EP se ha descrito como parte de una serie de fluctuaciones no motoras, especialmente asociadas al inicio de los periodos off (Pontone et al., 2009) y debido a que la DBS proporciona un efecto terapéutico estable y disminuye los periodos off, esto podría explicar el decremento en la ansiedad hallado en los pacientes de la presente muestra.

3. Conclusiones

La presente investigación mostró que la disfunción cognitiva y el diagnóstico de DCL-EP son comunes en los pacientes Mexicanos con EPIT y que éstos no tienen una relación directa con la progresión de los síntomas motores. También muestra que la depresión y la ansiedad son síntomas frecuentes, al igual que otros síntomas neuropsiquiátricos que pudieran ser indicativos de la presencia de TCI y SDD. Asimismo, diversos dominios cognitivos y en especial la memoria, mostraron una correlación con la escala de actividades de la vida diaria, mientras que el nivel premórbido de inteligencia surgió como una variable que al parecer interactúa con el fenómeno de la depresión y el efecto que los síntomas depresivos, ansiosos y motores tienen sobre el funcionamiento en diversos dominios cognitivos. Los hallazgos de la presente investigación dan origen a una serie de interrogantes que deberán ser aún resueltas, entre ellas, el diagnóstico de DCL en los pacientes con EPIT y su validez pronóstica para la DEP, la relación entre el estado neuropsicológico de pacientes mexicanos con EPIT y su genotipo, la prevalencia de TCI y SDD en pacientes mexicanos con EPIT y su relación con la calidad de vida de tanto de los pacientes como de sus cuidadores; así como el efecto que las diversas disfunciones neuropsicológicas tienen sobre la realización de actividades instrumentales de la vida diaria y sobre la calidad de vida de los pacientes con EPIT.

Por otro lado, al realizar las comparaciones grupales se mostró de manera general que la DBS no tuvo un efecto negativo significativo sobre el estado neuropsicológico de los pacientes y que posterior al procedimiento se observó mejoría en la sintomatología ansiosa. Asimismo, se presentó un incremento en el número de pacientes con porcentajes más altos de funcionamiento en la escala de actividades de la vida diaria. El análisis individual mostró un declive en el estado cognitivo de dos pacientes y, aunque es difícil afirmar que dicho declive fue resultado del procedimiento quirúrgico, los estudios de imagen muestran en ambos casos que los estimuladores no se encontraban adecuadamente colocados en el objetivo neuroanatómico.

4. Limitaciones del Estudio

El presente estudio tuvo diversas limitaciones, incluyendo el hecho de que algunos pacientes no completaron la evaluación, se contó con pocos o ningún participante en estadios 1, 4 y 5 de Hoehn y Yahr, lo que no permitió observar las características neuropsicológicas en la fase inicial y en las más avanzadas del padecimiento; no obstante, habrá que considerar que esta fue una característica natural de la muestra estudiada y que para acceder a pacientes en el estudio 1, 4 y 5 habría que acceder a otro tipo de centros de referencia. Además, no se tuvo un grupo control para la prueba que no cuenta con normas mexicanas (WCST), ni se contempló la evaluación de las repercusiones que las alteraciones neuropsicológicas pudieran tener en la calidad de vida de los pacientes; las limitaciones anteriores requieren un diseño de investigación que contemple un grupo control y la adición de instrumentos de medición. Algunas de las baterías utilizadas no reportan las medias y desviaciones estándar de las muestras de estandarización, lo que no permitió calcular los RCI's de los dominios cognitivos medidos con ellas. Finalmente, el tamaño de la muestra postquirúrgica no permitió comparar los efectos entre los objetivos neuroanatómicos; la mayoría de los procedimientos para DBS realizados en CMNSXXI se dirigen a GPI, por lo que evaluar un número elevado de pacientes implantados en NST requeriría un tiempo de recolección de datos sustancialmente mayor.

Con respecto al procedimiento quirúrgico, existieron una serie de limitaciones que si bien no dependieron en sí del proyecto de investigación, si afectaron las posibles conclusiones. Por un lado, diversos pacientes tuvieron una localización inadecuada de los electrodos, lo que afecta su efecto terapéutico e introduce el cuestionamiento del efecto que el sitio de implantación pueda ejercer sobre las variables medidas. Por otro lado, no se les realizó resonancia magnética a todos los pacientes, lo que disminuyó la precisión para identificar el sitio neuroanatómico donde se encuentran los electrodos en estos casos. Finalmente, existió una dinámica inadecuada entre los diversos servicios involucrados en la realización del procedimiento, lo que dificultó el seguimiento postquirúrgico de los pacientes y disminuyó el tamaño de la muestra. La experiencia anterior sugiere que mejorar la comunicación y colaboración interdisciplinaria, así como estandarizar el protocolo quirúrgico resultaría, no solo en un mejor control de las variables involucradas en el procedimiento y por lo tanto en mayor certeza al analizar los resultados, sino también en un mejor resultado terapéutico para los pacientes.

Referencias

- Aarsland, D., Andersen, K., Larsen, J. P., Lolk, A., Nielsen, H., & Kragh-Sørensen, P. (2001). Risk of **dementia in Parkinson's disease: a community-based, prospective study**. *Neurology*, *56*(6), 730–6. <http://doi.org/10.1212/WNL.56.6.730>
- Aarsland, D., Bronnick, K., Williams-Gray, C., Weintraub, D., Marder, K., Kulisevsky, J., ... Emre, M. (2010). Mild cognitive impairment in Parkinson disease: a multicenter pooled analysis. *Neurology*, *75*(12), 1062–9. <http://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181f39d0e>
- Aarsland, D., Larsen, J. P., Cummings, J. L., & Laake, K. (1999). Prevalence and Clinical Correlates of Psychotic Symptoms in Parkinson Disease. *Archives of Neurology*, *56*(5), 595. <http://doi.org/10.1001/archneur.56.5.595>
- Aarsland, D., Larsen, J. P., Lim, N. G., Janvin, C., Karlsen, K., Tandberg, E., & Cummings, J. L. (1999). **Range of neuropsychiatric disturbances in patients with Parkinson's disease**. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *67*(4), 492–6. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1736593&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Aarsland, D., Marsh, L., & Schrag, A. (2009). Neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease.** *Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society*, *24*(15), 2175–86. <http://doi.org/10.1002/mds.22589>
- Aarsland, D., Taylor, J.-P., & Weintraub, D. (2014). Psychiatric issues in cognitive impairment. *Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society*, *29*(5), 651–62. <http://doi.org/10.1002/mds.25873>
- Abou-Sleiman, P. M., Muqit, M. M. K., McDonald, N. Q., Yang, Y. X., Gandhi, S., Healy, D. G., ... Wood, N. W. (2006). **A heterozygous effect for PINK1 mutations in Parkinson's disease?** *Annals of Neurology*, *60*(4), 414–9. <http://doi.org/10.1002/ana.20960>
- Alcalay, R. N., Caccappolo, E., Mejia-Santana, H., Tang, M. X., Rosado, L., Ross, B. M., ... Clark, L. N. (2010). Frequency of known mutations in early-onset Parkinson disease: implication for genetic counseling: the consortium on risk for early onset Parkinson disease study. *Archives of Neurology*, *67*(9), 1116–22. <http://doi.org/10.1001/archneurol.2010.194>
- Alcalay, R. N., Caccappolo, E., Mejia-Santana, H., Tang, M.-X., Rosado, L., Orbe Reilly, M., ... Marder, K. (2012). Cognitive performance of GBA mutation carriers with early-onset PD: the CORE-PD study. *Neurology*, *78*(18), 1434–40. <http://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318253d54b>
- Armstrong, R. A. (2008). Visual signs and symptoms of Parkinson's disease.** *Clinical & Experimental Optometry : Journal of the Australian Optometrical Association*, *91*(2), 129–138. <http://doi.org/10.1111/j.1444-0938.2007.00211.x>
- Association, A. P. (1994). *Diagnostic, and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM- IV* (4th Edn). Arlington: American Psychiatric Press Inc.
- Avanzi, M., Baratti, M., Cabrini, S., Uber, E., Brighetti, G., & Bonfà, F. (2006). Prevalence of **pathological gambling in patients with Parkinson's disease**. *Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society*, *21*(12), 2068–72. <http://doi.org/10.1002/mds.21072>
- Awan, N. R., Lozano, A., & Hamani, C. (2009). Deep brain stimulation: current and future perspectives. *Neurosurgical Focus*, *27*(1), E2. <http://doi.org/10.3171/2009.4.FOCUS0982>

- Ballard, C. G., Aarsland, D., McKeith, I., O'Brien, J., Gray, A., Cormack, F., ... Tovee, M. (2002). Fluctuations in attention: PD dementia vs DLB with parkinsonism. *Neurology*, *59*(11), 1714–1720. <http://doi.org/10.1212/01.WNL.0000036908.39696.FD>
- Barone, P., Scarzella, L., Marconi, R., Antonini, A., Morgante, L., Bracco, F., ... Musch, B. (2006). **Pramipexole versus sertraline in the treatment of depression in Parkinson's disease: a national multicenter parallel-group randomized study.** *Journal of Neurology*, *253*(5), 601–7. <http://doi.org/10.1007/s00415-006-0067-5>
- Beck, A. T., & Steer, R. A. (1984). Internal consistencies of the original and revised beck depression inventory. *Journal of Clinical Psychology*, *40*(6), 1365–1367. [http://doi.org/10.1002/1097-4679\(198411\)40:6<1365::AID-JCLP2270400615>3.0.CO;2-D](http://doi.org/10.1002/1097-4679(198411)40:6<1365::AID-JCLP2270400615>3.0.CO;2-D)
- Bennett, 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 associated mortality in a community population of older people. *The New England Journal of Medicine*, *334*(2), 71–6. <http://doi.org/10.1056/NEJM199601113340202>
- Birkmayer, W., & Riederer, P. (1975). Responsibility of extrastriatal areas for the appearance of psychotic symptoms (clinical and biochemical human post-mortem findings). *Journal of Neural Transmission*, *37*(2), 175–82. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1185162>
- Bohnen, N. I., Kaufer, D. I., Hendrickson, R., Ivanco, L. S., Lopresti, B. J., Constantine, G. M., ... Dekosky, S. T. (2006). Cognitive correlates of cortical cholinergic denervation in Parkinson's disease and parkinsonian dementia. *Journal of Neurology*, *253*(2), 242–7. <http://doi.org/10.1007/s00415-005-0971-0>
- Bohnen, N. I., Müller, M. L. T. M., Kotagal, V., Koeppe, R. A., Kilbourn, M. R., Gilman, S., ... Frey, K. A. (2012). **Heterogeneity of cholinergic denervation in Parkinson's disease without dementia.** *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism : Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, *32*(8), 1609–17. <http://doi.org/10.1038/jcbfm.2012.60>
- Braak, H., Tredici, K. Del, Rüb, U., de Vos, R. a. ., Jansen Steur, E. N. ., & Braak, E. (2003). **Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease.** *Neurobiology of Aging*, *24*(2), 197–211. [http://doi.org/10.1016/S0197-4580\(02\)00065-9](http://doi.org/10.1016/S0197-4580(02)00065-9)
- Bublak, P., Müller, U., Grön, 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. <http://doi.org/10.1037/0894-4105.16.4.577>
- Burn, D. J. (2002). Beyond the iron mask: towards better recognition and treatment of depression **associated with Parkinson's disease.** *Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society*, *17*(3), 445–54. <http://doi.org/10.1002/mds.10114>
- Caccappolo, E., Alcalay, R. N., Mejia-Santana, H., Tang, M.-X., Rakitin, B., Rosado, L., ... Marder, K. S. (2011). Neuropsychological Profile of Parkin Mutation Carriers with and without Parkinson Disease: The CORE-PD Study. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*, *17*(1), 91–100. <http://doi.org/10.1017/S1355617710001190>
- Cacho, J., García-García, R., Arcaya, J., Vicente, J. L., & Lantada, N. (1999). **A proposal for application and scoring of the Clock Drawing Test in Alzheimer's disease.** *Revista de Neurología*, *28*(7), 648–655. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10363287>
- Canet-Avilés, R. M., Wilson, M. A., Miller, D. W., Ahmad, R., McLendon, C., Bandyopadhyay, S., ...

- Cookson, M. R. (2004). **The Parkinson's disease protein DJ-1 is neuroprotective due to cysteine-sulfinic acid-driven mitochondrial localization.** *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(24), 9103–8. <http://doi.org/10.1073/pnas.0402959101>
- Castelli, L., Perozzo, P., Zibetti, M., Crivelli, B., Morabito, U., Lanotte, M., ... Lopiano, L. (2006). **Chronic deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for Parkinson's disease: effects on cognition, mood, anxiety and personality traits.** *European Neurology*, 55(3), 136–44. <http://doi.org/10.1159/000093213>
- Chaudhuri, K. R., Healy, D. G., & Schapira, A. H. V. (2006). **Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management.** *Lancet Neurology*, 5(3), 235–45. [http://doi.org/10.1016/S1474-4422\(06\)70373-8](http://doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70373-8)
- Chung, S. J., Jeon, S. R., Kim, S. R., Sung, Y. H., & Lee, M. C. (2006). **Bilateral effects of unilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation in advanced Parkinson's disease.** *European Neurology*, 56(2), 127–32. <http://doi.org/10.1159/000095704>
- Cilia, R., Siri, C., Canesi, M., Zecchinelli, A. L., De Gaspari, D., Natuzzi, F., ... Pezzoli, G. (2014). **Dopamine dysregulation syndrome in Parkinson's disease: from clinical and neuropsychological characterisation to management and long-term outcome.** *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 85(3), 311–8. <http://doi.org/10.1136/jnnp-2012-303988>
- Clark, L. N., Kartsaklis, L. A., Wolf Gilbert, R., Dorado, B., Ross, B. M., Kisselev, S., ... Marder, K. (2009). **Association of glucocerebrosidase mutations with dementia with lewy bodies.** *Archives of Neurology*, 66(5), 578–83. <http://doi.org/10.1001/archneurol.2009.54>
- Cookson, M. R. (2010). **The role of leucine-rich repeat kinase 2 (LRRK2) in Parkinson's disease.** *Nature Reviews. Neuroscience*, 11(12), 791–7. <http://doi.org/10.1038/nrn2935>
- Crucian, G. P., Armaghani, S., Armaghani, A., Foster, P. S., Burks, D. W., Skoblar, B., ... Heilman, K. M. (2010). **Visual-spatial disembedding in Parkinson's disease.** *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 32(2), 190–200. <http://doi.org/10.1080/13803390902902441>
- Davidson, S., Cronin-Golomb, A., & Lee, A. (2005). **Visual and spatial symptoms in Parkinson's disease.** *Vision Research*, 45(10), 1285–96. <http://doi.org/10.1016/j.visres.2004.11.006>
- Del Tredici, K., & Braak, H. (2013). **Dysfunction of the locus coeruleus-norepinephrine system and related circuitry in Parkinson's disease-related dementia.** *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 84(7), 774–83. <http://doi.org/10.1136/jnnp-2011-301817>
- DeLong, M. R., & Juncos, J. L. (2008). **Parkinson's Disease and Other Extrapyrmidal Movement Disorders.** In A. S. Fauci, E. Braunwald, D. L. Kasper, S. L. Hauser, D. L. Longo, J. L. Jameson, & J. Loscalzo (Eds.), *Harrison's Principles of Internal Medicine* (17th ed., pp. 2549–2559). New York, NY: McGraw-Hill.
- Dubois, B., & Pillon, B. (1997). **Cognitive deficits in Parkinson's disease.** *Journal of Neurology*, 244(1), 2–8. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9007738>
- Dubois, B., Pillon, B., Sternic, N., Lhermitte, F., & Agid, Y. (1990). **Age-induced cognitive disturbances in Parkinson's disease.** *Neurology*, 40(1), 38–41. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2296380>
- Dujardin, K., Sockeel, P., Devos, D., Delliaux, M., Krystkowiak, P., Destée, A., & Defebvre, L. (2007). **Characteristics of apathy in Parkinson's disease.** *Movement Disorders : Official Journal of the*

- Movement Disorder Society*, 22(6), 778–84. <http://doi.org/10.1002/mds.21316>
- Dunn, O. . (1964). Multiple comparisons using rank sums. *Technometrics*, 6, 241–252.
- Elgh, E., Domellöf, M., Linder, J., Edström, M., Stenlund, H., & Forsgren, L. (2009). Cognitive **function in early Parkinson's disease: a population-based study**. *European Journal of Neurology*, 16(12), 1278–84. <http://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2009.02707.x>
- Emre, M., Aarsland, D., Brown, R., Burn, D. J., **Duyckaerts, C., Mizuno, Y., ... Dubois, B. (2007). Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease**. *Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society*, 22(12), 1689–707; quiz 1837. <http://doi.org/10.1002/mds.21507>
- Evans, A. H., Lawrence, A. D., Potts, J., Appel, S., & Lees, A. J. (2005). Factors influencing susceptibility to compulsive dopaminergic drug use in Parkinson disease. *Neurology*, 65(10), 1570–4. <http://doi.org/10.1212/01.wnl.0000184487.72289.f0>
- Fabbrini, G., Brotchie, J. M., Grandas, F., Nomoto, M., & Goetz, C. G. (2007). Levodopa-induced dyskinesias. *Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society*, 22(10), 1379–89; quiz 1523. <http://doi.org/10.1002/mds.21475>
- Fahn, S. (2009). 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* (6th ed.). Retrieved from <http://www.accessmedicine.com/content.aspx?aID=5122920>
- Fahn, S., Elton, R. L., & Committee, M. of the U. D. (1987). Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In S. Fahn, C. D. Marsden, D. B. Calne, & M. Goldstein (Eds.), *Recent Developments in Parkinson's Disease*. Florham Park, NJ: Macmillan Health Care Information.
- Farrer, M., Chan, P., Chen, R., Tan, L., Lincoln, S., Hernandez, D., ... Langston, J. W. (2001). Lewy bodies and parkinsonism in families with parkin mutations**. *Annals of Neurology*, 50(3), 293–300. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11558785>
- Fasano, A., Daniele, A., & Albanese, A. (2012). Treatment of motor and non-motor features of **Parkinson's disease with deep brain stimulation**. *The Lancet Neurology*, 11(5), 429–442. [http://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70049-2](http://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70049-2)
- Fénelon, G., Mahieux, F., Huon, R., & Ziegler, M. (2000). Hallucinations in Parkinson's disease: Prevalence, phenomenology and risk factors**. *Brain*, 123(4), 733–745. <http://doi.org/10.1093/brain/123.4.733>
- Fénelon, G., Soulas, T., Cleret de Langavant, L., Trinkler, I., & Bachoud-Lévi, A.-C. (2011). Feeling of **presence in Parkinson's disease**. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 82(11), 1219–24. <http://doi.org/10.1136/jnnp.2010.234799>
- Fereshtehnejad, S.-M., Hadizadeh, H., Farhadi, F., Shahidi, G. A., Delbari, A., & Lökk, J. (2014). Comparison of the Psychological Symptoms and Disease-Specific Quality of Life between Early- and Typical-**Onset Parkinson's Disease** Patients. *Parkinson's Disease*, 2014, 1–7. <http://doi.org/10.1155/2014/819260>
- Fernandez, H. H., See, R. H., Gary, M. F., Bowers, D., Rodriguez, R. L., Jacobson, C., & Okun, M. S. (2009). Depressive symptoms in Parkinson disease correlate with impaired global and specific cognitive performance. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 22(4), 223–7. <http://doi.org/10.1177/0891988709335792>

- Fleury, V., Cousin, E., Czernecki, V., Schmitt, E., Lhommée, E., Poncet, A., ... Krack, P. (2014). Dopaminergic modulation of emotional conflict in Parkinson's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 6, 164. <http://doi.org/10.3389/fnagi.2014.00164>
- Follett, K. a, Weaver, F. M., Stern, M., Hur, K., Harris, C. L., Luo, P., ... Reda, D. J. (2010). Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *The New England Journal of Medicine*, 362(22), 2077–2091.
- Foltynie, T., Brayne, C. E. G., Robbins, T. W., & Barker, R. a. (2004). The cognitive ability of an incident cohort of Parkinson's patients in the UK. The CamPaIGN study. *Brain : A Journal of Neurology*, 127(3), 550–560. <http://doi.org/10.1093/brain/awh067>
- Foster, E. R., & Hershey, T. (2011). Everyday Executive Function Is Associated With Activity Participation in Parkinson Disease Without Dementia. *OTJR : Occupation, Participation and Health*, 31(1), 16–22. <http://doi.org/10.3928/15394492-20101108-04>
- Funkiewiez, A., Ardouin, C., Caputo, E., Krack, P., Fraix, V., Klinger, H., ... Pollak, P. Long term effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation on cognitive function, mood, and behaviour in Parkinson's disease., *75 Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 834–839 (June 1, 2004). <http://doi.org/10.1136/jnnp.2002.009803>
- Gandhi, S., Muqit, M. M. K., Stanyer, L., Healy, D. G., Abou-Sleiman, P. M., Hargreaves, I., ... Revesz, T. (2006). PINK1 protein in normal human brain and Parkinson's disease. *Brain : A Journal of Neurology*, 129(Pt 7), 1720–31. <http://doi.org/10.1093/brain/awl114>
- Gaspar, P., & Gray, F. (1984). Dementia in idiopathic Parkinson's disease. A neuropathological study of 32 cases. *Acta Neuropathologica*, 64(1), 43–52. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6089493>
- Giasson, B. I., Duda, J. E., Murray, I. V., Chen, Q., Souza, J. M., Hurtig, H. I., ... Lee, V. M. (2000). Oxidative damage linked to neurodegeneration by selective alpha-synuclein nitration in synucleinopathy lesions. *Science (New York, N.Y.)*, 290(5493), 985–9. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11062131>
- Giovannoni, G., O'Sullivan, J. D., Turner, K., Manson, A. J., & Lees, A. J. (2000). Hedonistic homeostatic dysregulation in patients with Parkinson's disease on dopamine replacement therapies. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 68(4), 423–8. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1736875&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Goetz, C. G., Leurgans, S., Pappert, E. J., Raman, R., & Steimer, A. B. (2001). Prospective longitudinal assessment of hallucinations in Parkinson's disease. *Neurology*, 57(11), 2078–82. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11739829>
- Golbe, L. I., Di Iorio, G., Sanges, G., Lazzarini, A. M., La Sala, S., Bonavita, V., & Duvoisin, R. C. (1996). Clinical genetic analysis of Parkinson's disease in the Contursi kindred. *Annals of Neurology*, 40(5), 767–75. <http://doi.org/10.1002/ana.410400513>
- Golden, C. J. (2001). *Stroop Test de Colores y Palabras* (3ra ed.). Madrid: TEA Ediciones.
- Goldman, J. G., Holden, S., Bernard, B., Ouyang, B., Goetz, C. G., & Stebbins, G. T. (2013). Defining optimal cutoff scores for cognitive impairment using Movement Disorder Society Task Force criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society*, 28(14), 1972–9. <http://doi.org/10.1002/mds.25655>

- Green, A. L., Bittar, R. G., Bain, P., Scott, R. B., Joint, C., Gregory, R., & Aziz, T. Z. (2006). STN vs. Pallidal Stimulation in Parkinson Disease: Improvement With Experience and Better Patient Selection. *Neuromodulation : Journal of the International Neuromodulation Society*, 9(1), 21–7. <http://doi.org/10.1111/j.1525-1403.2006.00038.x>
- Green, J., McDonald, W. M., Vitek, J. L., Evatt, M., Freeman, A., Haber, M., ... DeLong, M. R. (2002).** Cognitive impairments in advanced PD without dementia. *Neurology*, 59(9), 1320–4. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12427877>
- Greene, J. C., Whitworth, A. J., Andrews, L. A., Parker, T. J., & Pallanck, L. J. (2005). Genetic and genomic studies of *Drosophila parkin* mutants implicate oxidative stress and innate immune responses in pathogenesis. *Human Molecular Genetics*, 14(6), 799–811. <http://doi.org/10.1093/hmg/ddi074>
- Group, T. D. B. S. for P. disease S. (2001). DEEP-BRAIN STIMULATION OF THE SUBTHALAMIC NUCLEUS OR THE PARS. *The New England Journal of Medicine*, 345(13), 956–963.
- Guerrero Camacho, J. L., Monroy Jaramillo, N., Yescas Gómez, P., Rodríguez Violante, M., Boll Woehrlen, C., Alonso Vilatela, M. E., & López López, M. (2012). High frequency of Parkin exon rearrangements in Mexican-mestizo patients with early-onset Parkinson's disease. *Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society*, 27(8), 1047–51. <http://doi.org/10.1002/mds.25030>
- Gunzler, S. A., Schoenberg, M. R., Riley, D. E., Walter, B., & Maciunas, R. J. (2011). Parkinson's Disease and Other Movement Disorders. In M. R. Schoenberg & J. G. Scott (Eds.), *The Little Black Book of Neuropsychology. A Syndrome-Based Approach* (pp. 567–646). Boston, MA: Springer US. <http://doi.org/10.1007/978-0-387-76978-3>
- Halliday, G. M., Leverenz, J. B., Schneider, J. S., & Adler, C. H. (2014). The neurobiological basis of **cognitive impairment in Parkinson's disease**. *Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society*, 29(5), 634–50. <http://doi.org/10.1002/mds.25857>
- Halliday, G. M., Li, Y. W., Blumbers, P. C., Joh, T. H., Cotton, R. G., Howe, P. R., ... Geffen, L. B. (1990).** Neuropathology of immunohistochemically identified **brainstem neurons in Parkinson's disease**. *Annals of Neurology*, 27(4), 373–85. <http://doi.org/10.1002/ana.410270405>
- Halpern, C. H., Rick, J. H., Danish, S. F., Grossman, M., & Baltuch, G. H. (2009). Cognition following **bilateral deep brain stimulation surgery of the subthalamic nucleus for Parkinson's disease**. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 24, 443–451. <http://doi.org/10.1002/gps>
- Hattori, N. (2012). Autosomal dominant parkinsonism: its etiologies and differential diagnoses. *Parkinsonism & Related Disorders*, 18 Suppl 1, S1–3. [http://doi.org/10.1016/S1353-8020\(11\)70003-7](http://doi.org/10.1016/S1353-8020(11)70003-7)
- Hely, M. A., Morris, J. G., Reid, W. G., O'Sullivan, D. J., Williamson, P. M., Broe, G. A., & Adena, M. A. (1995).** Age at onset: the major determinant of outcome in **Parkinson's disease**. *Acta Neurologica Scandinavica*, 92(6), 455–63. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8750110>
- Hely, M. A., Reid, W. G. J., Adena, M. A., Halliday, G. M., & Morris, J. G. L. (2008). The Sydney **multicenter study of Parkinson's disease**: the inevitability of dementia at 20 years. *Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society*, 23(6), 837–44. <http://doi.org/10.1002/mds.21956>

- Hietanen, M., & Teräväinen, H. (1988). The effect of age of disease onset on neuropsychological **performance in Parkinson's disease**. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 51(2), 244–9. Retrieved from <http://jnnp.bmj.com/content/51/2/244.short>
- Higginson, C. I., Wheelock, V. L., Carroll, K. E., & Sigvardt, K. A. (2005). Recognition memory in **Parkinson's disease with and without dementia: evidence inconsistent with the retrieval deficit hypothesis**. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 27(4), 516–28. <http://doi.org/10.1080/13803390490515469>
- Higginson, C. I., Wheelock, V. L., Levine, D., King, D. S., Pappas, C. T. E., & Sigvardt, K. a. (2009). The clinical significance of neuropsychological changes following bilateral subthalamic nucleus **deep brain stimulation for Parkinson's disease**. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 31(1), 65–72. <http://doi.org/10.1080/13803390801982734>
- Hoehn, M. M., & Yahr, M. D. (1967). Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*, 17(5), 427–42. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6067254>
- Holroyd, S., Currie, L., & Wooten, G. F. (2001). Prospective study of hallucinations and delusions in **Parkinson's disease**. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 70, 734–738.
- Hou, J.-G. G., & Lai, E. C. (2007). **Non-motor Symptoms of Parkinson's Disease**. *International Journal of Gerontology*, 1(2), 53–64. [http://doi.org/10.1016/S1873-9598\(08\)70024-3](http://doi.org/10.1016/S1873-9598(08)70024-3)
- Huot, P., Johnston, T. H., Darr, T., Hazrati, L.-N., Visanji, N. P., Pires, D., ... Fox, S. H. (2010). Increased 5-HT_{2A} receptors in the temporal cortex of parkinsonian patients with visual hallucinations. *Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society*, 25(10), 1399–408. <http://doi.org/10.1002/mds.23083>
- Imai, Y., Soda, M., & Takahashi, R. (2000). Parkin suppresses unfolded protein stress-induced cell death through its E3 ubiquitin-protein ligase activity. *The Journal of Biological Chemistry*, 275(46), 35661–4. <http://doi.org/10.1074/jbc.C000447200>
- Jacobson, N. S., Roberts, L. J., Berns, S. B., & McGlinchey, J. B. (1999). Methods for defining and determining the clinical significance of treatment effects: description, application, and alternatives. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 67(3), 300–7. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10369050>
- Janvin, C. C., Larsen, J. P., Aarsland, D., & Hugdahl, K. (2006). Subtypes of mild cognitive **impairment in Parkinson's disease: progression to dementia**. *Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society*, 21(9), 1343–9. <http://doi.org/10.1002/mds.20974>
- Karamat, E., Ilmberger, J., Poewe, W., & Gerstenbrand, F. (1991). Memory dysfunction in Parkinson patients: an analysis of verbal learning processes. *Journal of Neural Transmission. Supplementum*, 33, 93–7. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1753256>
- Khan, N. L., Valente, E. M., Bentivoglio, A. R., Wood, N. W., Albanese, A., Brooks, D. J., & Piccini, P. (2002). Clinical and subclinical dopaminergic dysfunction in PARK6-linked parkinsonism: an 18F-dopa PET study. *Annals of Neurology*, 52(6), 849–53. <http://doi.org/10.1002/ana.10417>
- Klein, C., & Schlossmacher, M. G. (2006). The genetics of Parkinson disease: Implications for neurological care. *Nature Clinical Practice. Neurology*, 2(3), 136–46. <http://doi.org/10.1038/ncpneuro0126>
- Koerts, J., Van Beilen, M., Tucha, O., Leenders, K. L., & Brouwer, W. H. (2011). Executive **functioning in daily life in Parkinson's disease: initiative, planning and multi-task performance**.

- PloS One*, 6(12), e29254. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0029254>
- Koller, W. C., Minager, M., Lyons, K. E., & Pahwa, R. (2003). Surgical treatment of Parkinson's disease: Past, present and future. In D. Tarsy, J. L. Vitek, & A. M. Lozano (Eds.), *Surgical Treatment of Parkinson's Disease and Other Movement Disorders*. New Jersey: Human Press.
- Krüger, R., Eberhardt, O., Riess, O., & Schulz, J. B. (2002). **Parkinson's disease: one biochemical pathway to fit all genes?** *Trends in Molecular Medicine*, 8(5), 236–40. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12067634>
- Kumar, N., Van Gerpen, J. A., Bower, J. H., & Ahlskog, J. E. (2005). **Levodopa-dyskinesia incidence by age of Parkinson's disease onset.** *Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society*, 20(3), 342–4. <http://doi.org/10.1002/mds.20360>
- Lawson, R. A., Yarnall, A. J., Duncan, G. W., Khoo, T. K., Breen, D. P., Barker, R. A., ... Burn, D. J. (2014). **Severity of mild cognitive impairment in early Parkinson's disease contributes to poorer quality of life.** *Parkinsonism & Related Disorders*, 20(10), 1071–1075. <http://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.07.004>
- Lee, A., & Harris, J. (1999). **Problems with perception of space in Parkinson's disease: a questionnaire study.** *Neuro-Ophthalmology*, 22(1), 1–15.
- Lees, A. J. (2006). Patología en la enfermedad de Parkinson. In F. E. Micheli (Ed.), *Enfermedad de Parkinson y trastornos relacionados* (2da ed.). Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana.
- Lees, A. J., Hardy, J., & Revesz, T. (2009). **Parkinson's disease.** *Lancet*, 373(9680), 2055–66. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60492-X](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60492-X)
- Levin, B. E., & Katzen, H. L. (1995). **Early cognitive changes and nondementing behavioral abnormalities in Parkinson's disease.** *Advances in Neurology*, 65, 85–95. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7872154>
- Levy, M. L., Cummings, J. L., Fairbanks, L. A., Masterman, D., Miller, B. L., Craig, A. H., ... Litvan, I. (1998). Apathy is not depression. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 10(3), 314–9. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9706539>
- Litvan, I., Aarsland, D., Adler, C. H., Goldman, J. G., Kulisevsky, J., Mollenhauer, B., ... Weintraub, D. (2011). **MDS Task Force on mild cognitive impairment in Parkinson's disease: critical review of PD-MCI.** *Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society*, 26(10), 1814–24. <http://doi.org/10.1002/mds.23823>
- Litvan, I., Goldman, J. G., Tröster, A. I., Schmand, B. a, Weintraub, D., Petersen, R. C., ... Emre, M. (2012). **Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines.** *Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society*, 27(3), 349–56. <http://doi.org/10.1002/mds.24893>
- Litvan, I., Mohr, E., Williams, J., Gomez, C., & Chase, T. N. (1991). **Differential memory and executive functions in demented patients with Parkinson's and Alzheimer's disease.** *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 54(1), 25–29. <http://doi.org/10.1136/jnnp.54.1.25>
- Lohmann, E., Thobois, S., Lesage, S., Broussolle, E., du Montcel, S. T., Ribeiro, M.-J., ... Brice, A. (2009a). **A multidisciplinary study of patients with early-onset PD with and without parkin mutations.** *Neurology*, 72(2), 110–6. <http://doi.org/10.1212/01.wnl.0000327098.86861.d4>
- Lohmann, E., Thobois, S., Lesage, S., Broussolle, E., du Montcel, S. T., Ribeiro, M.-J., ... Brice, A. (2009b). **A multidisciplinary study of patients with early-onset PD with and without parkin**

- mutations. *Neurology*, 72(2), 110–6. <http://doi.org/10.1212/01.wnl.0000327098.86861.d4>
- Lücking, C. B., Dürr, A., Bonifati, V., 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), 1560–7. <http://doi.org/10.1056/NEJM200005253422103>
- Mamikonyan, E., Siderowf, A. D., Duda, J. E., Potenza, M. N., Horn, S., Stern, M. B., & Weintraub, D. (2008). Long-term follow-up of impulse control disorders in Parkinson's disease. *Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society*, 23(1), 75–80. <http://doi.org/10.1002/mds.21770>
- Manganelli, F., Vitale, C., Santangelo, G., Pisciotta, C., Iodice, R., Cozzolino, A., ... Santoro, L. (2009). Functional involvement of central cholinergic circuits and visual hallucinations in Parkinson's disease. *Brain : A Journal of Neurology*, 132(Pt 9), 2350–5. <http://doi.org/10.1093/brain/awp166>
- Marder, K. S., Tang, M. X., Mejia-Santana, H., Rosado, L., Louis, E. D., Comella, C. L., ... Clark, L. N. (2010). Predictors of parkin mutations in early-onset Parkinson disease: the consortium on risk for early-onset Parkinson disease study. *Archives of Neurology*, 67(6), 731–8. <http://doi.org/10.1001/archneurol.2010.95>
- Maricle, R. A., Nutt, J. G., Valentine, R. J., & Carter, J. H. (1995). Dose-response relationship of levodopa with mood and anxiety in fluctuating Parkinson's disease: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurology*, 45(9), 1757–60. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7675241>
- Marras, C., McDermott, M. P., Rochon, P. A., Tanner, C. M., Naglie, G., & Lang, A. E. (2008). Predictors of deterioration in health-related quality of life in Parkinson's disease: Results from the DATATOP trial. *Movement Disorders*, 23, 653–659. <http://doi.org/10.1002/mds.21853>
- Marsh, L. (2004). Psychosis in Parkinson's Disease. *Current Treatment Options in Neurology*, 6(3), 181–189. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15043801>
- Marsh, L. (2005). Psychosis in Parkinson ' s Disease. *Primary Psychiatry*, 12(7), 56–62.
- Marsh, L., Biglan, K., Gerstenhaber, M., & Williams, J. R. (2009). Atomoxetine for the treatment of executive dysfunction in Parkinson's disease: a pilot open-label study. *Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society*, 24(2), 277–82. <http://doi.org/10.1002/mds.22307>
- Marsh, L., McDonald, W. M., Cummings, J., & Ravina, B. (2006). Provisional diagnostic criteria for depression in Parkinson's disease: report of an NINDS/NIMH Work Group. *Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society*, 21(2), 148–58. <http://doi.org/10.1002/mds.20723>
- Martínez-Rivera, M., Menéndez-González, M., & López-Muñoz, A. (2011). Alteraciones neuropsicológicas en las α -sinucleinopatías. *Archivos de Medicina*, 7(1), 1–9. <http://doi.org/10.3823/064>
- Matsui, H., Udaka, F., Tamura, A., Oda, M., Kubori, T., Nishinaka, K., & Kameyama, M. (2006). Impaired visual acuity as a risk factor for visual hallucinations in Parkinson's disease. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 19(1), 36–40. <http://doi.org/10.1177/0891988705284739>
- Matsumoto, H., Terao, Y., Furubayashi, T., Yugeta, A., Fukuda, H., Emoto, M., ... Ugawa, Y. (2011).

- Small saccades restrict visual scanning area in Parkinson's disease.** *Movement Disorders*, 26(9), 1619–1626. <http://doi.org/10.1002/mds.23683>
- Mattila, P. M., Rinne, J. O., Helenius, H., Dickson, D. W., & Røyttä, M. (2000). **Alpha-synuclein-immunoreactive cortical Lewy bodies are associated with cognitive impairment in Parkinson's disease.** *Acta Neuropathologica*, 100(3), 285–90. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10965798>
- McKinlay, A., Grace, R. C., Dalrymple-Alford, J. C., & Roger, D. (2010). **Characteristics of executive function impairment in Parkinson's disease patients without dementia.** *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*, 16(2), 268–77. <http://doi.org/10.1017/S1355617709991299>
- McRitchie, D. A., Cartwright, H. R., & Halliday, G. M. (1997). **Specific A10 dopaminergic nuclei in the midbrain degenerate in Parkinson's disease.** *Experimental Neurology*, 144(1), 202–13. <http://doi.org/10.1006/exnr.1997.6418>
- Meireles, J., & Massano, J. (2012). Cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease: clinical features, diagnosis, and management.** *Frontiers in Neurology*, 3(May), 88. <http://doi.org/10.3389/fneur.2012.00088>
- Monroy-Jaramillo, N., Guerrero-Camacho, J. L., Rodríguez-Violante, M., Boll-Woehrlen, M.-C., Yescas-Gómez, P., Alonso-Vilatela, M. E., & López-López, M. (2014). **Genetic mutations in early-onset Parkinson's disease Mexican patients: molecular testing implications.** *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics : The Official Publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 165B(3), 235–44. <http://doi.org/10.1002/ajmg.b.32228>
- Montse, A., Pere, V., Carme, J., Francesc, V., & Eduardo, T. (2001). **Visuospatial deficits in Parkinson's disease assessed by judgment of line orientation test: error analyses and practice effects.** *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 23(5), 592–8. <http://doi.org/10.1076/jcen.23.5.592.1248>
- Muslimović, D., Schmand, B., Speelman, J. D., & de Haan, R. J. (2007). Course of cognitive decline in Parkinson's disease: a meta-analysis.** *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*, 13(6), 920–32. <http://doi.org/10.1017/S1355617707071160>
- Naismith, S. L., Hickie, I. B., & Lewis, S. J. G. (2010). **The role of mild depression in sleep disturbance and quality of life in Parkinson's disease.** *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 22(4), 384–9. <http://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.22.4.384>
- Neumann, J., Bras, J., Deas, E., O'Sullivan, S. S., Parkkinen, L., Lachmann, R. H., ... Wood, N. W. (2009). Glucocerebrosidase mutations in clinical and pathologically proven Parkinson's disease.** *Brain : A Journal of Neurology*, 132(Pt 7), 1783–94. <http://doi.org/10.1093/brain/awp044>
- Nishioka, K., Ross, O. A., Ishii, K., Kachergus, J. M., Ishiwata, K., Kitagawa, M., ... Hattori, N. (2009). Expanding the clinical phenotype of SNCA duplication carriers.** *Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society*, 24(12), 1811–9. <http://doi.org/10.1002/mds.22682>
- Noe, E., Marder, K., Bell, K. L., Jacobs, D. M., Manly, J. J., & Stern, Y. (2004). **Comparison of dementia with Lewy bodies to Alzheimer's disease and Parkinson's disease with dementia.** *Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society*, 19(1), 60–7. <http://doi.org/10.1002/mds.10633>

- Noé-Sebastián, E., Irimia-Sieira, P., Pomares-Arias, E., Martínez-Vila, E., & Luquin-Piudo, M. R. (2001). **[Neuropsychiatric disorders in Parkinson's disease]**. *Revista de Neurologia*, 32(7), 676–81. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11391498>
- Nuytemans, K., Theuns, J., Cruts, M., & Van Broeckhoven, C. (2010). Genetic etiology of Parkinson disease associated with mutations in the SNCA, PARK2, PINK1, PARK7, and LRRK2 genes: a mutation update. *Human Mutation*, 31(7), 763–80. <http://doi.org/10.1002/humu.21277>
- O'Sullivan, S. S., Evans, A. H., & Lees, A. J. (2009). **Dopamine dysregulation syndrome: an overview of its epidemiology, mechanisms and management.** *CNS Drugs*, 23(2), 157–70. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19173374>
- Ogles, B. M., Lunnen, K. M., & Bonesteel, K. (2001). Clinical significance: history, application, and current practice. *Clinical Psychology Review*, 21(3), 421–46. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11288608>
- Okun, M. S., Rodriguez, R. L., Mikos, A., Miller, K., Kellison, I., Kirsch-Darrow, L., ... Bowers, D. (2007). Deep brain stimulation and the role of the neuropsychologist. *The Clinical Neuropsychologist*, 21(1), 162–89. <http://doi.org/10.1080/13825580601025940>
- Olanow, C. W., & Schapira, A. H. (2012). **Parkinson's Disease and Other Movement Disorders.** In D. L. Longo, A. S. Fauci, D. L. Kasper, S. L. Hauser, J. L. Jameson, & J. Loscalzo (Eds.), *Harrison's principles of internal medicine* (18th ed.). New York: Mc Graw Hill.
- Paisán-Ruiz, C. (2009). LRRK2 gene variation and its contribution to Parkinson disease. *Human Mutation*, 30(8), 1153–60. <http://doi.org/10.1002/humu.21038>
- Paisán-Ruiz, C., Jain, S., Evans, E. W., Gilks, W. P., Simón, J., van der Brug, M., ... Singleton, A. B. (2004). Cloning of the gene containing mutations that cause PARK8-linked Parkinson's disease. *Neuron*, 44(4), 595–600. <http://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.10.023>
- Palacino, J. J., Sagi, D., Goldberg, M. S., Krauss, S., Motz, C., Wacker, M., ... Shen, J. (2004). Mitochondrial dysfunction and oxidative damage in parkin-deficient mice. *The Journal of Biological Chemistry*, 279(18), 18614–22. <http://doi.org/10.1074/jbc.M401135200>
- Parsons, T. D., Rogers, S. a, Braaten, A. J., Woods, S. P., & Tröster, A. I. (2006). Cognitive sequelae of subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease: a meta-analysis. *Lancet Neurology*, 5(7), 578–88. [http://doi.org/10.1016/S1474-4422\(06\)70475-6](http://doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70475-6)
- Paulus, W., & Jellinger, K. (1991). The neuropathologic basis of different clinical subgroups of **Parkinson's disease.** *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 50(6), 743–55. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1748881>
- Pedersen, K. F., Larsen, J. P., Tysnes, O.-B., & Alves, G. (2013). Prognosis of mild cognitive impairment in early Parkinson disease: the Norwegian ParkWest study. *JAMA Neurology*, 70(5), 580–6. <http://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.2110>
- Periquet, M. (2003). Parkin mutations are frequent in patients with isolated early-onset parkinsonism. *Brain*, 126(6), 1271–1278. <http://doi.org/10.1093/brain/awg136>
- Pluck, G. C., & Brown, R. G. (2002). **Apathy in Parkinson's disease.** *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 73(6), 636–42. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1757348&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Polymeropoulos, M. H. (1997). Mutation in the -Synuclein Gene Identified in Families with

- Parkinson's Disease.** *Science*, 276(5321), 2045–2047.
<http://doi.org/10.1126/science.276.5321.2045>
- Pontone, G. M., Williams, J. R., Anderson, K. E., Chase, G., Goldstein, S. A., Grill, S., ... Marsh, L. (2009). Prevalence of anxiety disorders and anxiety subtypes in patients with Parkinson's disease. *Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society*, 24(9), 1333–8. <http://doi.org/10.1002/mds.22611>
- Pramstaller, P. P., Schlossmacher, M. G., Jacques, T. S., Scaravilli, F., Eskelson, C., Pepivani, I., ... Klein, C. (2005). Lewy body Parkinson's disease in a large pedigree with 77 Parkin mutation carriers. *Annals of Neurology*, 58(3), 411–22. <http://doi.org/10.1002/ana.20587>
- Quelhas, R., & Costa, M. (2009). Anxiety, depression, and quality of life in Parkinson's disease. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 21(4), 413–9. <http://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.21.4.413>
- Quinn, N., Critchley, P., & Marsden, C. D. (1987). Young onset Parkinson's disease. *Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society*, 2(2), 73–91. <http://doi.org/10.1002/mds.870020201>
- Rascol, O., Goetz, C., Koller, W., Poewe, W., & Sampaio, C. (2002). Treatment interventions for Parkinson's disease: an evidence based assessment. *Lancet*, 359(9317), 1589–98. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)08520-3](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)08520-3)
- Reijnders, J. S. A. M., Ehrt, U., Weber, W. E. J., Aarsland, D., & Leentjens, A. F. G. (2008). A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society*, 23(2), 183–9; quiz 313. <http://doi.org/10.1002/mds.21803>
- Remy, P., Doder, M., Lees, A., Turjanski, N., & Brooks, D. (2005). Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. *Brain : A Journal of Neurology*, 128(Pt 6), 1314–22. <http://doi.org/10.1093/brain/awh445>
- Richard, I. H., Schiffer, R. B., & Kurlan, R. (1996). Anxiety and Parkinson's disease. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 8(4), 383–92. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9116473>
- Rinne, J. O., Rummukainen, J., Paljärvi, L., Säkö, E., Mölsä, P., & Rinne, U. K. (1989). Neuronal loss in the substantia nigra in patients with Alzheimer's disease and Parkinson's disease in relation to extrapyramidal symptoms and dementia. *Progress in Clinical and Biological Research*, 317, 325–32. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2602422>
- Rivera, D., Perrin, P. B., Stevens, L. F., Garza, M. T., Weil, C., Saracho, C. P., ... Arango-Lasprilla, J. C. (2015). Stroop Color-Word Interference Test: Normative data for the Latin American Spanish speaking adult population. *NeuroRehabilitation*, 37(4), 591–624. <http://doi.org/10.3233/NRE-151281>
- Roeper, J. (2013). Dissecting the diversity of midbrain dopamine neurons. *Trends in Neurosciences*, 36(6), 336–42. <http://doi.org/10.1016/j.tins.2013.03.003>
- Ropper, A. H., & Samuels, M. A. (2009). Degenerative Diseases of the Nervous System. In A. H. Ropper & M. A. Samuels (Eds.), *Adams and Victor's Principles of Neurology* (9th ed.). Retrieved from <http://www.accessmedicine.com/content.aspx?aID=3639002>
- Rosenthal, E., Brennan, L., Xie, S., Hurtig, H., Milber, J., Weintraub, D., ... Siderowf, A. (2010).

- Association between cognition and function in patients with Parkinson disease with and without dementia. *Movement Disorders*, 25, 1170–1176. <http://doi.org/10.1002/mds.23073>
- Saling, M. M., & Bradshaw, J. (2008). From alfa-synucleinopathy to executive dysfunction: early-stage parkinson's disease. In V. Anderson, R. Jacobs, & P. J. Anderson (Eds.), *Executive functions and the frontal lobes, a lifespan perspective*. New York, NY: Taylor & Francis Group.
- Sanz, J., & Vázquez, C. (1998). Fiabilidad, validez y datos normativos del inventario para la depresión de Beck. *Psicothema*, 10(2), 303–318. Retrieved from <http://www.psicothema.com/psicothema.asp?id=167>
- Schiesling, C., Kieper, N., Seidel, K., & Krüger, R. (2008). **Review: Familial Parkinson's disease--genetics, clinical phenotype and neuropathology in relation to the common sporadic form of the disease.** *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 34(3), 255–71. <http://doi.org/10.1111/j.1365-2990.2008.00952.x>
- Schrag, A. (2004). **Psychiatric aspects of Parkinson's disease--an update.** *Journal of Neurology*, 251(7), 795–804. <http://doi.org/10.1007/s00415-004-0483-3>
- Schrag, A. (2006). **Quality of life and depression in Parkinson's disease.** *Journal of the Neurological Sciences*, 248(1-2), 151–7. <http://doi.org/10.1016/j.jns.2006.05.030>
- Schrag, A., Ben-Shlomo, Y., Brown, R., Marsden, C. D., & Quinn, N. (1998). **Young-onset Parkinson's disease revisited--clinical features, natural history, and mortality.** *Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society*, 13(6), 885–94. <http://doi.org/10.1002/mds.870130605>
- Schrag, A., Ben-Shlomo, Y., & Quinn, N. (2000). **Cross sectional prevalence survey of idiopathic Parkinson's disease and Parkinsonism in London.** *BMJ: British Medical Journal*, 321(July), 21–22. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC27420/>
- Schrag, A., Hovris, A., Morley, D., Quinn, N., & Jahanshahi, M. (2003). **Young- versus older-onset Parkinson's disease: impact of disease and psychosocial consequences.** *Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society*, 18(11), 1250–6. <http://doi.org/10.1002/mds.10527>
- Schrag, A., Jahanshahi, M., & Quinn, N. (2000). **What contributes to quality of life in patients with Parkinson's disease?** *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 69(3), 308–12. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1737100&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Schrag, A., Jahanshahi, M., & Quinn, N. P. (2001). **What contributes to depression in Parkinson's disease?** *Psychological Medicine*, 31(1), 65–73. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11200961>
- Schüpbach, W. M. M., Chastan, N., Welter, M. L., Houeto, J. L., Mesnage, V., Bonnet, a M., ... Agid, Y. (2005). **Stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: a 5 year follow up.** *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 76(12), 1640–4. <http://doi.org/10.1136/jnnp.2005.063206>
- Sestini, S., Pupi, A., Ammannati, F., Silvia, R., Sorbi, S., & Castagnoli, A. (2007). **Are there adaptive changes in the human brain of patients with Parkinson's disease treated with long-term deep brain stimulation of the subthalamic nucleus? A 4-year follow-up study with regional cerebral**

- blood flow SPECT. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 34(10), 1646–57. <http://doi.org/10.1007/s00259-007-0428-z>
- Siddiqui, M. S., Ellis, T. L., Tatter, S. B., & Okun, M. S. (2008). Deep brain stimulation: treating neurological and psychiatric disorders by modulating brain activity. *NeuroRehabilitation*, 23(1), 105–13. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18356594>
- Sidransky, E., Nalls, M. A., Aasly, J. O., Aharon-Peretz, J., Annesi, G., Barbosa, E. R., ... Ziegler, S. G. (2009). Multicenter analysis of glucocerebrosidase mutations in Parkinson's disease. *The New England Journal of Medicine*, 361(17), 1651–61. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa0901281>
- Siemers, E. R., Shekhar, A., Quaid, K., & Dickson, H. (1993). Anxiety and motor performance in **Parkinson's disease**. *Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society*, 8(4), 501–6. <http://doi.org/10.1002/mds.870080415>
- Simón-Sánchez, J., Schulte, C., Bras, J. M., Sharma, M., Gibbs, J. R., Berg, D., ... Gasser, T. (2009). Genome-wide association study reveals genetic risk underlying Parkinson's disease. *Nature Genetics*, 41(12), 1308–12. <http://doi.org/10.1038/ng.487>
- Spatola, M., & Wider, C. (2014). Genetics of Parkinson's disease: the yield. *Parkinsonism & Related Disorders*, 20 Suppl 1, S35–8. [http://doi.org/10.1016/S1353-8020\(13\)70011-7](http://doi.org/10.1016/S1353-8020(13)70011-7)
- Spica, V., Pekmezović, T., Svetel, M., & Kostić, V. S. (2013). Prevalence of non-motor symptoms in young-onset versus late-onset **Parkinson's disease**. *Journal of Neurology*, 260(1), 131–7. <http://doi.org/10.1007/s00415-012-6600-9>
- Starkstein, S. E., Berthier, M. L., Bolduc, P. L., Preziosi, T. J., & Robinson, R. G. (1989). Depression in patients with early versus late onset of **Parkinson's disease**. *Neurology*, 39(11), 1441–1441. <http://doi.org/10.1212/WNL.39.11.1441>
- Starkstein, S. E., Mayberg, H. S., Leiguarda, R., Preziosi, T. J., & Robinson, R. G. (1992). A prospective longitudinal study of depression, cognitive decline, and physical impairments in **patients with Parkinson's disease**. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 55(5), 377–82. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=489079&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Starkstein, S. E., Merello, M., Jorge, R., Brockman, S., Bruce, D., Petracca, G., & Robinson, R. G. (2008). A validation study of depressive syndromes in **Parkinson's disease**. *Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society*, 23(4), 538–46. <http://doi.org/10.1002/mds.21866>
- Stein, M. B., Heuser, I. J., Juncos, J. L., & Uhde, T. W. (1990). Anxiety disorders in patients with **Parkinson's disease**. *The American Journal of Psychiatry*, 147(2), 217–20. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2301664>
- Thobois, S., Ribeiro, M.-J., Lohmann, E., Dürr, A., Pollak, P., Rascol, O., ... Broussolle, E. (2003). Young-onset Parkinson disease with and without parkin gene mutations: a fluorodopa F 18 positron emission tomography study. *Archives of Neurology*, 60(5), 713–8. <http://doi.org/10.1001/archneur.60.5.713>
- Troeung, L., Egan, S. J., & Gasson, N. (2014). A waitlist-controlled trial of group cognitive behavioural therapy for depression and **anxiety in Parkinson's disease**. *BMC Psychiatry*, 14(1), 19. <http://doi.org/10.1186/1471-244X-14-19>

- Tröster, A. I., Woods, S. P., Fields, J. A., Hanisch, C., & Beatty, W. W. (2002). Declines in switching underlie verbal fluency changes after unilateral pallidal surgery in Parkinson's disease. *Brain and Cognition*, 50(2), 207–17. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12464190>
- Trotti, L. M., & Bliwise, D. L. (2014). Treatment of the sleep disorders associated with Parkinson's disease. *Neurotherapeutics : The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 11(1), 68–77. <http://doi.org/10.1007/s13311-013-0236-z>
- Tsuboi, Y. (2012). Environmental-genetic interactions in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Experimental Neurobiology*, 21(3), 123–8. <http://doi.org/10.5607/en.2012.21.3.123>
- Uc, E. Y., Rizzo, M., Anderson, S. W., Qian, S., Rodnitzky, R. L., & Dawson, J. D. (2005). Visual dysfunction in Parkinson disease without dementia. *Neurology*, 65(12), 1907–1913. <http://doi.org/10.1212/01.wnl.0000191565.11065.11>
- Uc, E. Y., Rizzo, M., Johnson, A. M., Dastrup, E., Anderson, S. W., & Dawson, J. D. (2009). Road safety in drivers with Parkinson disease. *Neurology*, 73(24), 2112–2119. <http://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181c67b77>
- Veazey, C., Aki, S. O. E., Cook, K. F., Lai, E. C., & Kunik, M. E. (2005). Prevalence and treatment of depression in Parkinson's disease. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 17(3), 310–23. <http://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.17.3.310>
- Vekrellis, K., Rideout, H. J., & Stefanis, L. (2004). Neurobiology of alpha-synuclein. *Molecular Neurobiology*, 30(1), 1–21. <http://doi.org/10.1385/MN:30:1:001>
- Vercammen, L., Van der Perren, A., Vaudano, E., Gijsbers, R., Debyser, Z., Van den Haute, C., & Baekelandt, V. (2006). Parkin protects against neurotoxicity in the 6-hydroxydopamine rat model for Parkinson's disease. *Molecular Therapy : The Journal of the American Society of Gene Therapy*, 14(5), 716–23. <http://doi.org/10.1016/j.ymthe.2006.06.009>
- Volpicelli-Daley, L. A., Gamble, K. L., Schultheiss, C. E., Riddle, D. M., West, A. B., & Lee, V. M.-Y. (2014). Formation of α -synuclein Lewy neurite-like aggregates in axons impedes the transport of distinct endosomes. *Molecular Biology of the Cell*, 25(25), 4010–23. <http://doi.org/10.1091/mbc.E14-02-0741>
- Voon, V., Hassan, K., Zurowski, M., de Souza, M., Thomsen, T., Fox, S., ... Miyasaki, J. (2006). Prevalence of repetitive and reward-seeking behaviors in Parkinson disease. *Neurology*, 67(7), 1254–7. <http://doi.org/10.1212/01.wnl.0000238503.20816.13>
- Voon, V., Mehta, A. R., & Hallett, M. (2011). Impulse control disorders in Parkinson's disease: recent advances. *Current Opinion in Neurology*, 24(4), 324–30. <http://doi.org/10.1097/WCO.0b013e3283489687>
- Voon, V., Sohr, M., Lang, A. E., Potenza, M. N., Siderowf, A. D., Whetteckey, J., ... Stacy, M. (2011). Impulse control disorders in Parkinson disease: a multicenter case-control study. *Annals of Neurology*, 69(6), 986–96. <http://doi.org/10.1002/ana.22356>
- Vossius, C., Larsen, J. P., Janvin, C., & Aarsland, D. (2011). The economic impact of cognitive impairment in Parkinson's disease. *Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society*, 26, 1541–4. <http://doi.org/10.1002/mds.23661>
- Wang, Y., Clark, L. N., Louis, E. D., Mejia-Santana, H., Harris, J., Cote, L. J., ... Marder, K. (2008). Risk of Parkinson disease in carriers of parkin mutations: estimation using the kin-cohort method. *Archives of Neurology*, 65(4), 467–74. <http://doi.org/10.1001/archneur.65.4.467>

- Weintraub, D., Koester, J., Potenza, M. N., Siderowf, A. D., Stacy, M., Voon, V., ... Lang, A. E. (2010). Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients. *Archives of Neurology*, *67*(5), 589–95. <http://doi.org/10.1001/archneurol.2010.65>
- Weintraub, D., Moberg, P. J., Culbertson, W. C., Duda, J. E., & Stern, M. B. (2004). Evidence for impaired encoding and retrieval memory profiles in Parkinson disease. *Cognitive and Behavioral Neurology : Official Journal of the Society for Behavioral and Cognitive Neurology*, *17*(4), 195–200. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15622014>
- Weintraub, D., Siderowf, A. D., Potenza, M. N., Goveas, J., Morales, K. H., Duda, J. E., ... Stern, M. B. (2006). Association of dopamine agonist use with impulse control disorders in Parkinson disease. *Archives of Neurology*, *63*(7), 969–73. <http://doi.org/10.1001/archneur.63.7.969>
- 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 : The Official Journal of the European Federation of Neurological Societies*, *16*(4), 450–6. <http://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2008.02514.x>
- Wider, C., & Wszolek, Z. K. (2007). **Clinical genetics of Parkinson's disease and related disorders**. *Parkinsonism & Related Disorders*, *13 Suppl 3*, S229–32. [http://doi.org/10.1016/S1353-8020\(08\)70007-5](http://doi.org/10.1016/S1353-8020(08)70007-5)
- Wolters, E. C. (1999). **Dopaminomimetic psychosis in Parkinson's disease patients: diagnosis and treatment**. *Neurology*, *52*(7 Suppl 3), S10–3. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10227604>
- Woods, S. P., Fields, J. A., & Tröster, A. I. (2002). Neuropsychological sequelae of subthalamic **nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease: a critical review**. *Neuropsychology Review*, *12*(2), 111–26. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12371602>
- Wszolek, Z. K., Vieregge, P., Uitti, R. J., Gasser, T., Yasuhara, O., McGeer, P., ... Pfeiffer, R. F. (1997). German-Canadian family (family A) with parkinsonism, amyotrophy, and dementia - Longitudinal observations. *Parkinsonism & Related Disorders*, *3*(3), 125–39. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18591067>
- Yasui, N., Sekiguchi, K., Hamaguchi, H., & Kanda, F. (2011). The effect of pramipexole on **depressive symptoms in Parkinson's disease**. *The Kobe Journal of Medical Sciences*, *56*(5), E214–9. Retrieved from http://www.med.kobe-u.ac.jp/journal/contents/56/E214.pdf?origin=publication_detail
- 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 and Experimental Neuropsychology*, *28*(7), 1127–44. <http://doi.org/10.1080/13803390500246910>
- Zhou, M.-Z., Gan, J., Wei, Y.-R., Ren, X.-Y., Chen, W., & Liu, Z.-G. (2013). The association between **non-motor symptoms in Parkinson's disease and age at onset**. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, *115*(10), 2103–7. <http://doi.org/10.1016/j.clineuro.2013.07.027>

ANEXOS

ANEXO 1. Abreviaturas

EP. Enfermedad de Parkinson

EPIT. Enfermedad de Parkinson de inicio temprano

DBS. Estimulación Cerebral Profunda, por sus siglas en inglés *Deep Brain Stimulation*

MOR. Movimientos oculares rápidos

SNpc. Sustancia nigra pars compacta

TC. Tallo cerebral

CA. Campos de Amón

NST. Núcleo subtalámico

AMS. Atrofia de multiples sistemas

DLBD. Enfermedad por cuerpos de Lewy difusos, por sus siglas en inglés *Diffuse Lewy Body Disease*

GBA. Glucocerebrocidasa

DCL. Deterioro Cognitivo Leve

DEP. Demencia asociada a la enfermedad de Parkinson

MDS. Movement Disorder Society

TCI. Trastornos del control de impulsos

SDD. Síndrome de disregulación dopaminérgica

IPG. Generador de pulso implantable, por sus siglas en inglés *Implantable Pulse Generator*

GPI. Globo pálido interno

RCI. Índices de cambio confiable, por sus siglas en inglés *reliable change index*

ANEXO 2. Escalas Motoras

2.1 Estadios de Hoehn y Yahr (Hoehn & Yahr, 1967)

Estadio 1	Síntomas unilaterales con discapacidad funcional mínima o ausente.
Estadio 2	Involucramiento bilateral o axial sin alteración de los reflejos posturales.
Estadio 3	Enfermedad bilateral, discapacidad leve a moderada con alteración de los reflejos posturales. Físicamente independiente.
Estadio 4	Enfermedad que causa discapacidad severa. Aun capaz de caminar o pararse sin asistencia.
Estadio 5	Confinamiento a una cama o silla de ruedas a menos que sea asistido.

2.2 Escala de actividades de la vida diaria de Schwab & England

100%	Completamente independiente. Capaz de realizar todas las tareas sin enlentecimiento, dificultad o impedimento. Esencialmente normal. Sin conciencia de dificultades.
90%	Completamente independiente. Capaz de realizar todas las tareas con cierto grado de dificultad, enlentecimiento o impedimento. Puede llevar el doble de tiempo. Comienza a ser consciente de sus dificultades.
80%	Completamente independiente en la mayoría de las tareas. Toma el doble de tiempo. Consciente de dificultad y enlentecimiento.
70%	No completamente independiente. Más dificultad en algunas tareas, tres o cuatro veces más lento en algunas. Toma gran parte de día con las actividades.
60%	Cierta dependencia. Puede realizar la mayoría de las tareas pero con mucha lentitud y gran esfuerzo. Errores; algunas imposibles.
50%	Más dependencia. Requiere ayuda en la mitad, más lento. Dificultad con todo.
40%	Muy dependiente. Puede asistir con todas las tareas, pocas independiente.
30%	Con esfuerzo, realiza algunas tareas solo o comienza solo. Requiere mucho apoyo.
20%	Nada de manera independiente. Puede asistir poco en algunas actividades. Invalidez severa.
10%	Totalmente dependiente, indefenso. Invalidez total.
0%	Falla en funciones vegetativas como tragar, función vesical e intestinal.

ANEXO 3. Carta de consentimiento informado

Título del trabajo de investigación:

ESTIMULACIÓN CEREBRAL PROFUNDA EN ENFERMEDAD DE PARKINSON DE INICIO TEMPRANO: ESTUDIO NEUROPSICOLÓGICO PRE Y POST QUIRÚRGICO

Investigadores responsables: Dr. Gabriel Adolfo Neri Nani

Mtra. Ana Natalia Seubert Ravelo

Dra. Hermelinda Salgado Ceballos

Dra. Ma. Guillermina Yáñez Téllez

Su participación en el presente estudio es completamente voluntaria. La siguiente información es una breve explicación sobre el estudio, léala y pregunte lo que no entienda o le genere dudas:

Propósito del estudio:

Estudiar si existen cambios en las habilidades cognitivas (memoria, habilidades visuoespaciales y funciones ejecutivas) de los pacientes con enfermedad de Parkinson de inicio temprano, a quienes se les colocarán neuroestimuladores.

Procedimiento:

Si acepta participar en el estudio y firma el consentimiento informado, se utilizarán los datos provenientes de su evaluación neuropsicológica preoperatoria (la cual forma parte del protocolo prequirúrgico para colocación de neuroestimuladores) para esta investigación. Un año después de la operación, se realizará una segunda evaluación neuropsicológica. Y finalmente, se compararán los datos de ambas evaluaciones.

La evaluación neuropsicológica consta de diversos ejercicios, algunos orales y otros que deberán ser realizados con lápiz y papel.

Riesgos o malestares:

No existe riesgo alguno para usted como paciente al realizar estas pruebas.

Costos:

Debido a que este estudio es un proyecto de investigación, no tendrá ningún costo para usted, y tampoco se le proporcionará ayuda económica.

Confidencialidad:

Su identidad y los resultados no serán informados sin su consentimiento previo. Cuando los resultados de este estudio sean publicados o presentados en alguna reunión científica, la información que se maneje no revelará su identidad.

Participación y abandono:

Su participación en este estudio es voluntaria. Si en algún momento decide ya no continuar en la investigación, puede hacerlo..

Identificación de los investigadores:

Si usted tiene alguna duda o comentario acerca de este estudio, puede acudir al Servicio de Neurología.

Firma del participante:

He leído la información descrita arriba. Me han brindado la oportunidad de hacer preguntas, las cuales han sido contestadas satisfactoriamente, y me han dado copia de esta forma.

AL FIRMAR ESTA FORMA, ACEPTO PARTICIPAR EN LA INVESTIGACIÓN DESCRITA.

Nombre y firma del participante:

Nombre y firma del testigo:

Nombre y firma del investigador:

Fecha: _____