



**Universidad Nacional Autónoma de México**  
**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN PSICOLOGÍA**

**EFFECTOS NEUROPSICOLÓGICOS DE LA ESTIMULACIÓN MAGNÉTICA  
TRANSCRANEAL REPETITIVA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE  
PARKINSON**

**TESIS**

**QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE  
MAESTRIA EN PSICOLOGÍA**

**PRESENTA:**

**ANA YUNUÉN MUNGUÍA ÁVILA**

**DIRECTOR:**

**DR. GERARDO ORTIZ MONCADA  
FACULTAD DE PSICOLOGÍA**

**COMITÉ:**

**DRA. GABRIELA OROZCO CALDERÓN  
FACULTAD DE PSICOLOGÍA  
DR. FIACRO JIMÉNEZ PONCE  
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO  
DRA. ALICIA ELVIRA VÉLEZ GARCÍA  
FACULTAD DE PSICOLOGÍA  
MTRO. DAVID TREJO MARTÍNEZ  
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO**

**Ciudad de México**

**NOVIEMBRE 2018**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## **Agradecimientos**

Dedico este trabajo a todas las personas que me acompañaron y apoyaron en este arduo proceso.

A mis padres, porque gracias a ellos he llegado hasta aquí y me motivan a dar lo mejor de mí cada día. A mi hermano, con quien discuto constantemente, pero siempre es mi cómplice de travesuras.

A mis cinco abuelos, que seguramente se alegrarían mucho por este logro y siempre están conmigo.

A René, por acompañarme en mis mejores y peores momentos, por siempre sacarme una sonrisa y ser el mejor complemento a mis debilidades, gracias.

También agradezco a mis amigos por ser los mejores distractores y hacer mi vida más divertida.

No pueden faltar mis amigas de maestría, gracias por ser la mejor generación en la que pude estudiar, reírme con ustedes era lo mejor de cada día.

Quiero agradecer a mi tutor, Gerardo, por todo su apoyo y enseñanzas, a mi comité por su tiempo, comentarios y preguntas, por ayudarme a ser mejor profesionalista y enriquecer mi trabajo.

Gracias al Dr. Fiacro Jiménez y Cognitive Science A.C. por confiar en mí y permitirme colaborar en sus investigaciones.

Finalmente dedico este trabajo a todos los pacientes que participaron en esta investigación, por su gran compromiso y entrega que me motivó a dar lo mejor de mí y me permitieron formarme como psicóloga y neuropsicóloga.

Gracias.

# 1. Índice

<b>1. ÍNDICE</b>	<b>2</b>
<b>2. RESUMEN</b>	<b>4</b>
<b>3. INTRODUCCIÓN</b>	<b>7</b>
<b>4. MARCO TEÓRICO</b>	<b>8</b>
<b>4.1 ENFERMEDAD DE PARKINSON</b>	<b>8</b>
4.1.1 EPIDEMIOLOGÍA	8
4.1.2 ETIOLOGÍA	11
4.1.3 FISIOPATOLOGÍA	15
4.1.4 SÍNTOMAS MOTORES	17
4.1.5 SÍNTOMAS NO MOTORES	18
4.1.6 SÍNTOMAS NEUROPSICOLÓGICOS	20
4.1.7 DIAGNÓSTICO	26
4.1.8 EVOLUCIÓN	27
4.1.9 TRATAMIENTO	31
<b>4.2. LA ESTIMULACIÓN MAGNÉTICA TRANSCRANEAL</b>	<b>36</b>
4.2.1 GENERALIDADES DE LA EMT	36
4.2.2 MODALIDADES DE LA EMT	38
4.2.3 PARÁMETROS DE LA EMT	39
4.2.4 APLICACIONES DE LA EMT	40
4.2.5 EFECTOS ADVERSOS DE LA EMT	44
4.2.6 LA EMTR Y LA EP	45
<b>5. MÉTODO</b>	<b>53</b>
5.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	53
5.2 JUSTIFICACIÓN	54
5.3 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	54
5.4 OBJETIVO	54
5.4.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	55
5.5 ALCANCE DEL ESTUDIO	55
5.6 PARTICIPANTES	55
5.7 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	56
5.8 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	57
5.9 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN	57
5.10 VARIABLES	57
5.11 CONSIDERACIONES ÉTICAS	58
5.12 PROCEDIMIENTO	58



<b>_ 5.13 INSTRUMENTOS</b>	<b>60</b>
<b>_ 5.14 ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS</b>	<b>62</b>
<b>6. RESULTADOS</b>	<b>63</b>
<b>_ 6.1 ANÁLISIS DE TODOS LOS PACIENTES</b>	<b>65</b>
___ 6.1.1 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	68
___ 6.1.2 ANÁLISIS DE DCL	79
<b>_ 6.2 ALEATORIZACIÓN A DOS CONDICIONES</b>	<b>81</b>
<b>_ 6.3 DIFERENCIAS ENTRE CONDICIONES</b>	<b>81</b>
<b>_ 6.4 ANÁLISIS INDIVIDUAL DE CADA UNO DE LOS PACIENTES</b>	<b>83</b>
<b>7. DISCUSIÓN</b>	<b>115</b>
<b>8. CONCLUSIONES</b>	<b>120</b>
<b>9. LIMITACIONES Y SUGERENCIAS PARA FUTURAS INVESTIGACIONES</b>	<b>123</b>
<b>10. REFERENCIAS</b>	<b>125</b>
<b>ANEXO 1: ANÁLISIS DE LOS PACIENTES DE LA CONDICIÓN 1</b>	<b>133</b>
<b>ANEXO 2: ANÁLISIS DE LOS PACIENTES DE LA CONDICIÓN 2</b>	<b>142</b>

## 2. Resumen

La Enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno neurodegenerativo, que provoca síntomas motores y alteraciones cognitivas, comúnmente el tratamiento de primera elección para estos pacientes es el farmacológico, pero éste genera diversos efectos secundarios. Por lo que se ha incursionado en nuevos tratamientos como la Estimulación Magnética Transcraneal repetitiva (EMTr) con el propósito de mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Diversos estudios han demostrado cambios significativos en la sintomatología motora después de recibir la EMTr, sin embargo, se utilizan diferentes blancos de estimulación, con distintas amplitudes y frecuencia de estimulación, lo que genera una amplia diversidad en los resultados. Además, de no contar con el análisis de los efectos de dicho tratamiento en el desempeño cognitivo de los pacientes.

El presente estudio tiene como objetivo evaluar el impacto de la EMTr en el desempeño cognitivo de 6 pacientes con EP en estadios Hoehn y Yahr III y IV (45-65 años, 3 hombres y 3 mujeres).

Se realizó una evaluación inicial neuropsicológica y neurológica. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en dos grupos, en la primera fase uno recibió la EMTr en el área motora suplementaria y el otro grupo en la corteza prefrontal dorsolateral contralateral al hemisferio más afectado, en la segunda fase cada grupo recibió la estimulación en el área que no se le había estimulado previamente. Se llevaron a cabo revaloraciones neuropsicológicas al inicio, al término de cada fase y una de seguimiento a los 6 meses de concluir la estimulación.

Los resultados sugieren que al concluir las dos fases de estimulación no se encuentran diferencias significativas antes y después de recibir la EMTr, lo que sugiere que no perjudica el desempeño cognitivo de los pacientes. Por el contrario, se encontraron tendencias hacia un

mejor funcionamiento ejecutivo de los pacientes después del tratamiento, lo que, junto con la mejoría motora reportada, mostró efectos positivos en las competencias en actividades de la vida diaria de los pacientes, sin embargo, las mejoras no se mantienen a largo plazo.

**Palabras Clave: Enfermedad de Parkinson, EMTr, deterioro cognitivo.**

## **Summary**

Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative disorder that causes motor and cognitive symptoms. The first-choice treatment for these patients is pharmacological, but this generates several side effects. Because of that new treatments were introduced such as Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in order to improve the life quality of the patients. Several studies suggest significant changes on motor symptoms, however, there is a great diversity in the number of pulses, amplitude, frequency and stimulation targets, which results in inconsistent data. In addition, these studies do not have an analysis of the neuropsychological effects of the treatment.

The main purpose of this study is to evaluate the impact of rTMS on the cognitive performance of 6 patients with H&Y III and IV (45-65 years, 3 men and 3 women).

An initial neuropsychological and neurological evaluation was performed. Patients were randomized into two groups; in the first phase one received rTMS in the supplementary motor area, the other group in the dorsolateral prefrontal cortex contralateral to the most affected hemibody. In the second phase, each group received the stimulation in the area that he had not been stimulated previously. Reassessments were carried out at the beginning, at the end of each phase and a follow-up was carried out 6 months after the conclusion of the stimulation.

The results show that there's no statistically significant difference before and after receiving rTMS in the neuropsychological test scores of the patients, which suggests that the cognitive performance of patients is not detrimental. There are even tendencies towards an improvement in executive functioning after the treatment. What added to motor improvement, showed positive effects in the activities of the patients' daily life. Unfortunately, the changes are not long term.

**Key Words: Parkinson Disease, rTMS, cognitive impairment.**

### 3. Introducción

La Enfermedad de Parkinson (EP) pertenece a un grupo de trastornos que tienen su origen en la degeneración y muerte progresiva de neuronas dopaminérgicas. Por lo que, se considera una enfermedad sumamente incapacitante y que afecta gravemente la calidad de vida de quienes la padecen. Lamentablemente es una enfermedad para la que no se tiene cura y los tratamientos que se utilizan hasta ahora pierden su efectividad conforme la enfermedad progresa, por ello se ha incursionado en nuevas opciones de tratamiento como la Estimulación Magnética Transcraneal repetitiva (EMTr). Hasta el día de hoy no se han evaluado los efectos cognitivos de esta técnica en la EP. Por lo anterior, el objetivo de la presente tesis fue reconocer si existen cambios en el desempeño neuropsicológico de los pacientes sometidos a la EMTr.

En la primera parte del marco teórico se hace una revisión de las características principales de la EP, sus síntomas motores, cognitivos, su evolución, etiología y tratamiento. En la segunda parte se mencionan los principios de la estimulación magnética transcraneal, sus aplicaciones y efectos, también se hace una síntesis de los estudios que han utilizado esta técnica en pacientes con EP y los resultados de estos. A lo largo del quinto apartado se describe la justificación del estudio, sus objetivos, el procedimiento y los instrumentos utilizados.

En el sexto apartado se reportan los resultados de las evaluaciones neuropsicológicas realizadas antes, durante y después de recibir la EMTr, la comparación pre-post del tratamiento y los cambios observado en cada uno de los pacientes. Además de su correlación con diferentes variables que afectan el desempeño cognitivo. En los apartados 7 y 8 se discuten las posibles explicaciones de los resultados obtenidos y las conclusiones de esta investigación. Finalmente, en el último capítulo se mencionan las limitaciones e implicaciones del estudio y las sugerencias para futuras investigaciones.

## 4. Marco teórico

### 4.1 Enfermedad de Parkinson

#### 4.1.1 Epidemiología

La Enfermedad de Parkinson (EP) es una enfermedad crónica provocada por la muerte progresiva de neuronas dopaminérgicas y la presencia de inclusiones intracelulares que contienen  $\alpha$ -sinucleína llamados cuerpos de Lewy (Olanow & Shapira, 2012). Es la segunda enfermedad neurodegenerativa más común después del Alzheimer a nivel mundial y la padecen 5 millones de personas en todo el mundo equivalente al 0.3% de la población mundial (Martínez, Gasca, Sánchez & Obeso, 2016), el 3% de la población mayor de 65 años (OMS, 2004; Poewe, Seppi, Tanner, Halliday, Brundin, Volkman et al., 2017). Se ha estimado que para el año 2030 el número se duplicará alcanzando los 9 millones de personas con Parkinson a nivel mundial (Dorsey, Constantinescu, Thompson, Biglan, Holloway, Kieburtz et al., 2007).

La incidencia a nivel mundial se estima de 8 a 18 por 100.000 habitantes cada año (Martínez et al., 2016) y en México se ha estimado la aparición de 40 a 50 casos por cada 100,000 habitantes cada año, siendo la cuarta causa de consulta en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (Secretaría de Salud, 2010). Tiene mayor incidencia en hombres que en mujeres con una relación 2:1 (Figura 1) y la probabilidad de padecer EP aumenta de 5 a 10 veces de la sexta a la novena década de la vida (Poewe et al., 2017; Lees, Hardy & Ravesz, 2009)

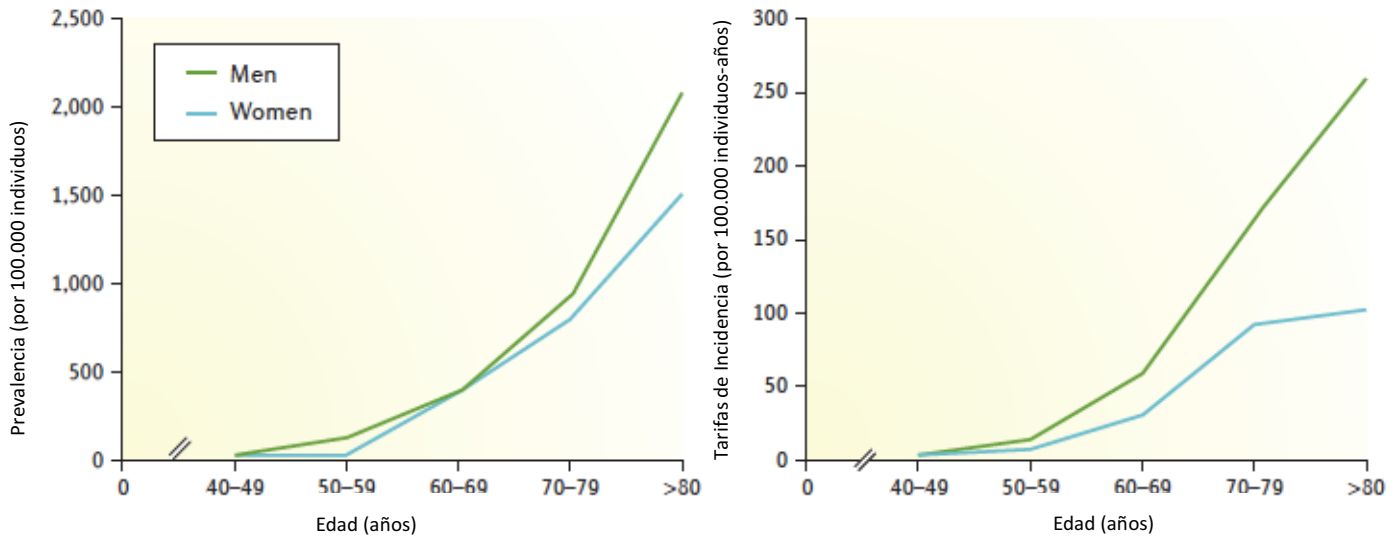


Figura 1. Prevalencia e Incidencia de la EP (Poewe et al., 2017).

Al ser una enfermedad neurodegenerativa y sumamente discapacitante afecta gravemente la calidad de vida del paciente, de sus seres cercanos y genera altos costos para las familias, así como a los servicios de salud de cada país. No existen estudios estadísticos sobre los costos en nuestro país, pero en países europeos se ha estimado un gasto de 11,500 euros anuales por paciente, lo que lleva a un gasto promedio de 14,000 millones de euros al año por país (Gustavsson, Svensson, Jacobi, Allgulander, Alonso, Beghi et al., 2011).

Debido a los altos costos que genera la EP se encuentra entre las 10 enfermedades más costosas a nivel mundial, por debajo de: la demencia, desórdenes psiquiátricos y la esclerosis múltiple; por arriba del retraso mental y lesiones cerebrales (Figura 2). La EP genera altos costos directos al cuidado de la salud, además de grandes gastos no-médicos como terapias ocupacionales y la incapacidad para laborar de los pacientes (Gustavsson et al., 2011).

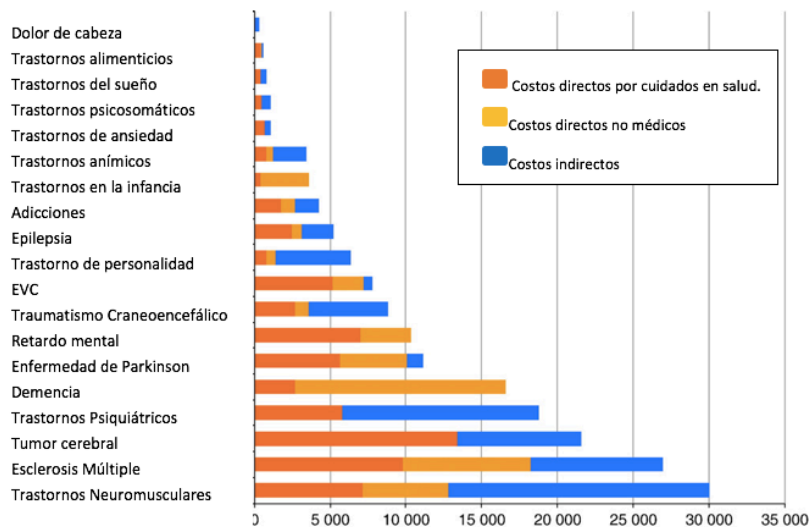


Figura2. Gastos anuales en millones de euros destinados al cuidado de la salud, no médicos y gastos indirectos de los desórdenes mentales más frecuentes (Gustavsson et al., 2011).

Se presenta con una edad media de inicio de 55 años y se ha calculado una duración media de la enfermedad de 10 a 13 años (Secretaría de Salud, 2010; Lees et al., 2009). Se han asociado 16 mutaciones de genes con la EP, pero aún ninguna se considera determinante (Olanow & Schapira, 2012), específicamente se ha relacionado a la EP con los siguientes genes (Tabla 1):

Gen	Patología
<b>Parkin</b>	Degeneración de la sustancia nigra
<b><math>\alpha</math>-sinucleína</b>	Cuerpos de Lewy
<b>LRRK-2 (Leucina quinasa de repetición 2)</b>	Cuerpos de Lewy
<b>GBA (Glucocerebrosidasa)</b>	Cuerpos de Lewy

Tabla 1. Genes asociados a la EP (Lees et al., 2009).

Sin embargo, las interacciones genético-ambientales influyen en el riesgo de padecer la enfermedad. La incidencia de la enfermedad es más frecuente en personas expuestas a pesticidas, daño cerebral, modo de vida rural y obesidad en la etapa media de la vida; y una menor incidencia en fumadores y consumidores de cafeína (Lees et al., 2009; Powe et al., 2017).



Por otra parte, se encuentran los biomarcadores, una característica que es objetivamente medida y evaluada como un indicador de procesos biológicos normales, patógenos o las respuestas farmacológicas a un tratamiento terapéutico (Biomarkers Definitions Working Group, 2000), se han clasificado en subtipos y en la EP se han identificado los siguientes:

- In vivo: neuroimagen, neurofisiología (potencial de acción motor, polisomnografía).
- In vitro: bioquímica, análisis de genética.
- Patológicos:  $\alpha$ -sinucleína, pérdida de transportador de dopamina, acumulación de hierro.
- Neurocomportamiento: depresión, fatiga, cognición.
- Clínicos: hiposmia, constipación, rigidez etc.

Los biomarcadores son de suma utilidad en la EP ya que colaboran en (Titova, Qamar, & Chaudhuri, 2017):

- La confirmación del diagnóstico
- Predecir la progresión de la enfermedad
- Identificar objetivos del tratamiento
- Direccional la efectividad del tratamiento.

#### 4.1.2 Etiología

En la EP se presenta una pérdida y degeneración de neuronas dopaminérgicas en un núcleo llamado *sustancia nigra*, concretamente en una porción de este que se denomina la parte compacta. La escasez de neuronas dopaminérgicas en esta región disminuye la liberación de dopamina y altera el funcionamiento de los circuitos nigroestriatales, generando los síntomas característicos de la enfermedad (Frosini, Cosottini, Volterrani, & Ceravolo, 2017).

En el cerebro encontramos primordialmente tres circuitos dopaminérgicos, como se muestra en la figura 3 (Haber, 2014):

- Nigroestriatal: mantiene proyecciones de la sustancia nigra al núcleo caudado y putamen, relacionado con el control del movimiento.
- Mesolímbico: proyecta axones al sistema límbico, como núcleo accumbens, amígdala e hipocampo, relacionados con reforzadores y emociones.
- Mesocortical: con proyecciones a corteza prefrontal, involucrada en planificación, memoria de trabajo y resolución de problemas.

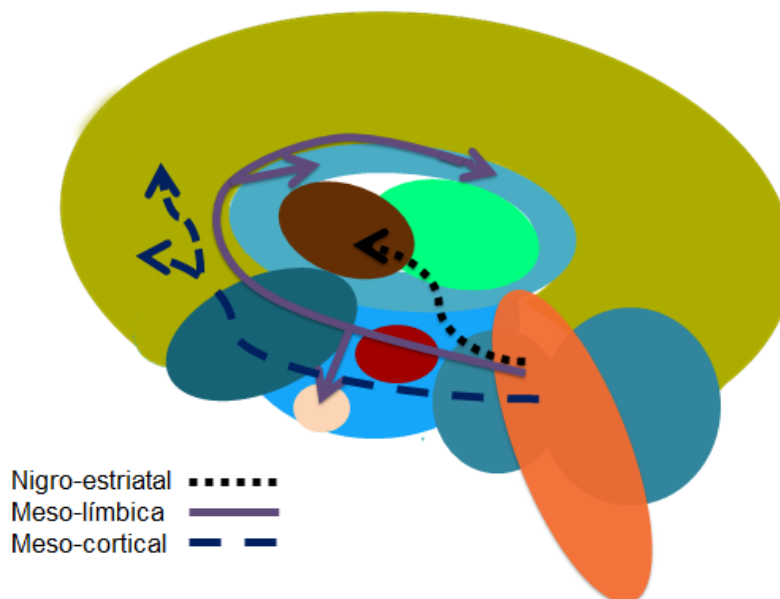


Figura 3. Vías dopaminérgicas. En la figura se muestran las vías de transmisión de dopamina; nigroestriatal, mesocortical y mesolímbica. (Basado en Haber, 2014).

Esta enfermedad también se caracteriza por la presencia de cuerpos de Lewy, los cuales son inclusiones dentro del citoplasma de la célula, uno de sus componentes principales es la  $\alpha$ -sinucleína, la cual es precursora de la proteína  $\beta$ -amiloide, por lo que la presencia de cuerpos de lewy se ha asociado al deterioro cognitivo (Wakabayash, Kunikazu, Saori, Yasuo, Fumiaki &

Hitoshi, 2013). Estos cuerpos se alojan en los núcleos basales, locus coeruleus, hipotálamo, corteza cerebral, núcleo motor, nervio craneal y componentes centrales y periféricos del sistema nervioso autónomo (Olanow & Tatton, 1999). Aún no se ha definido si representa neuronas en proceso de degeneración o se trata de una respuesta reactiva a un proceso tóxico (Obeso et al., 2000). Debido a la presencia de estos cuerpos el diagnóstico entre EP y demencia por cuerpos de Lewy llega a confundirse, sin embargo, el inicio con los déficits cognitivos es el rasgo característico de la demencia por cuerpos de lewy, no así en la EP (Scharrea, Changa, Nagarajab, Parka, Adelia, et al., 2016).

Además, estudios reportan una significativa acumulación de hierro en estructuras como la sustancia nigra, el núcleo rojo y putamen en la EP, las altas concentraciones de hierro también se presentan en otras enfermedades neurodegenerativas, pero se han descrito en diversas estructuras (Peng, Feng, Ming, Yang, Guang, 2017).

Evidencia neuropatológica reciente sugiere que los axones de la vía nigroestriatal son los primeros en acumular  $\alpha$ -sinucleína lo que afecta considerablemente las conexiones aferentes y eferentes de las estructuras participantes en esta vía. Se ha comparado la actividad del transportador de dopamina (DAT) de la vía nigroesriatal y mesolímbica en pacientes con EP idiopático, los resultados reportan una reducción significativa de las aferencias al putamen dorsal, el área tegmental ventral y el estriado ventral. Lo anterior sugiere la existencia de una afectación mayor en la vía nigroestriatal que en las conexiones mesolímbicas en fases iniciales de la enfermedad (Caminiti, Presotto, Baroncini, Garibotto, Moresco, Gianolli, et al., 2017)

También se ha demostrado la disfunción de las conexiones mesocorticales en estos pacientes, pero se presenta en fases avanzadas de la enfermedad con una reducción del 50%

en el sistema dopaminérgico mesocortical en comparación con una disminución del 80% en el sistema nigroestriatal (Gruszka, Hampshire, Barker, & Owen, 2017).

La afectación de circuitos fronto-estriatales se ha asociado a los déficits ejecutivos que presentan los pacientes con EP, principalmente con las dificultades en el control atencional, sin embargo, estas alteraciones también se pueden presentar por el envejecimiento normal. Gruszka y colaboradores en 2017 usando resonancia magnética funcional demostraron que, ante tareas de control atencional existe una hipoactivación en el estriado, corteza cingulada anterior y el surco frontal inferior. En cambio, en el envejecimiento natural se observó una hipoactivación de la ínsula anterior/ opérculo frontal inferior y la corteza motora pre-suplementaria. Lo que indica que la neurobiología relacionada de las disfunciones ejecutivas observadas en la EP y en el envejecimiento difieren.

Al existir una disminución en la producción de dopamina se altera la síntesis de otros neurotransmisores como la serotonina y noradrenalina, que a su vez interfieren en procesos anímicos, respuestas autónomas, ciclos circadianos, procesamiento de información, entre otros (Cooper, Sagar, Jordan, Harvey & Sullivan, 1991). También se ha asociado a la apatía que presentan los pacientes con una disminución de materia blanca en regiones como el cuerpo calloso, la corona radiada en su porción anterior y corteza del cíngulo izquierda (Zhang, Wu, Wu, Liu, Pang, Guan, et al., 2017).

Recientes métodos de análisis de las técnicas de imagenología cerebral han permitido comparar las conexiones entre distintas estructuras cerebrales de manera global, por nodos e intralobulares. Shah y colaboradores en 2017 compararon los distintos tipos de conexiones estructurales en pacientes con EP y un grupo control, sus hallazgos sugieren una disminución

significativa de la conexión cerebral global, a nivel nodular observaron una reducción en las conexiones del hipocampo, y la interacción entre áreas del lóbulo temporal, parietal y occipital.

La alteración en la conexión de diversas áreas cerebrales se relaciona con los síntomas motores, pero principalmente ayuda a explicar la amplia gama de síntomas no motores asociados a la EP entre los cuales destacan los cambios cognitivos, emocionales y autonómicos (Shah et al. 2017).

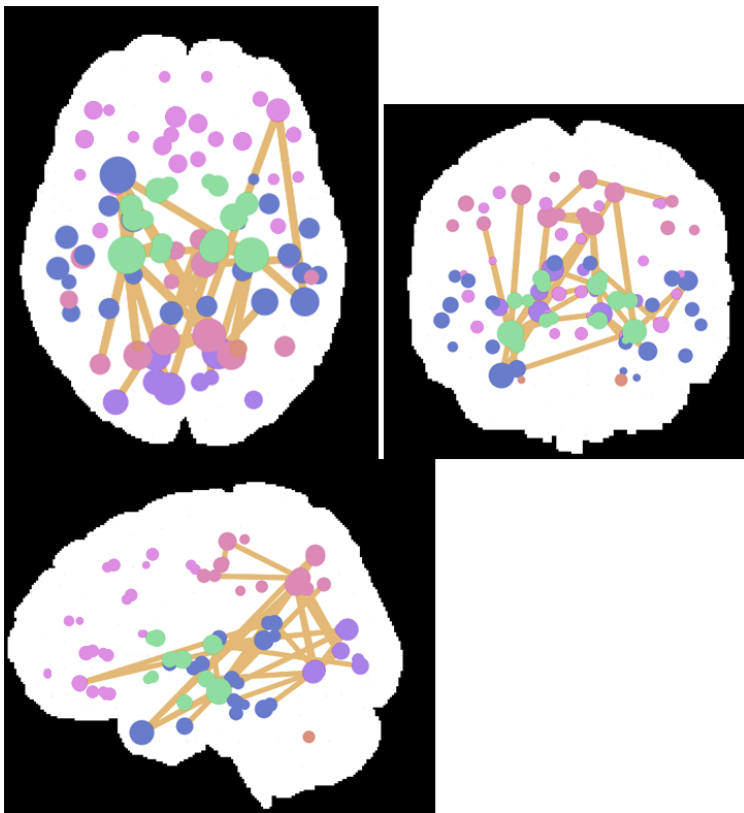


Figura 4. Conexiones deficientes en EP que difieren significativamente de los controles sanos (Shah et al, 2017).

#### 4.1.3 Fisiopatología

De acuerdo al modelo clásico de los ganglios basales (Obeso et al., 2000), el funcionamiento normal de la sustancia nigra en su parte compacta (SNc) envía proyecciones al estriado, el cual se comunica de manera directa con el globo pálido interno (GPi) y la sustancia nigra reticulada

(SNr), y de manera indirecta con el globo pálido externo (GPe) y el núcleo subtalámico (STN), la dopamina excita a las neuronas de la vía directa e inhibe a las neuronas de la vía indirecta (ver figura 5). Las líneas azules muestran señales inhibitorias y las rojas señales excitadoras.

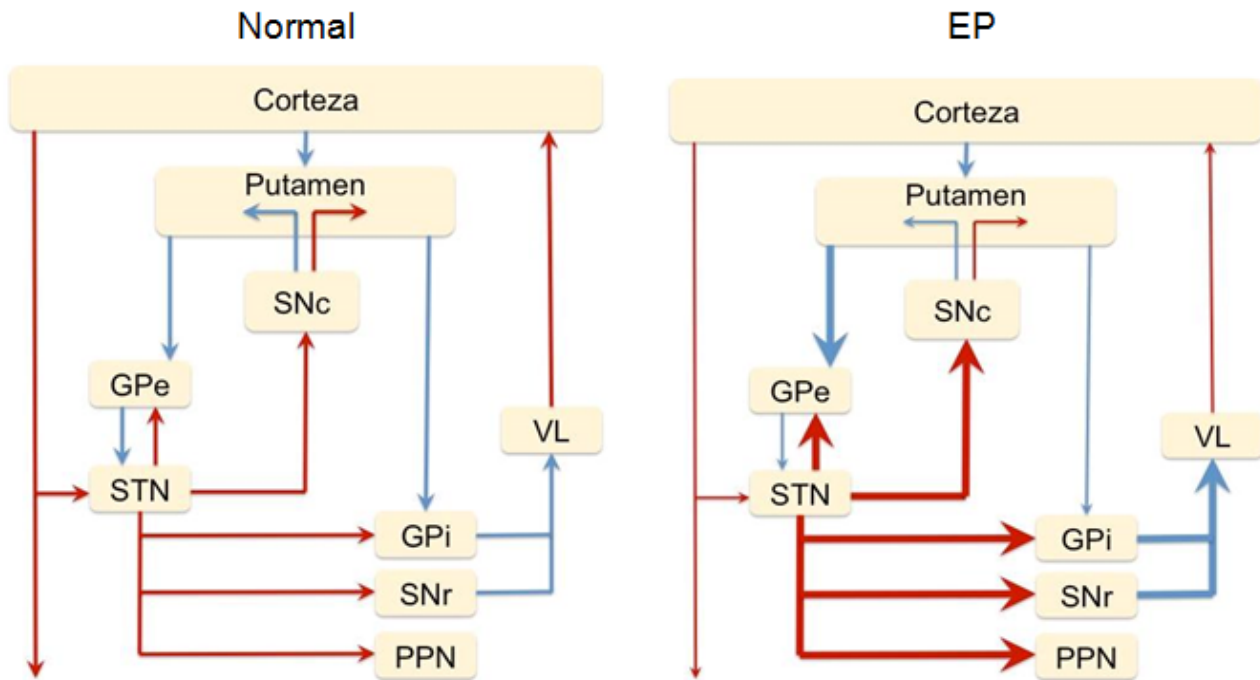


Figura 5. Modelo clásico de los ganglios basales. Se muestran las proyecciones de los ganglios basales hacia otras estructuras cerebrales, en estado normal y en la EP. SNc Sustancia Nigra parte compacta, SNr Sustancia Nigra parte reticulada, GPe Globo pálido externo, GPi Globo pálido interno, STN núcleo subtalámico PPN núcleo pedúnculo pontino, VL núcleo ventrolateral del tálamo. (Tomada de Obeso, Rodríguez-Orozco, Stamelou, Bhatia & Burn, 2014).

En la EP las proyecciones de la sustancia nigra en su parte compacta están disminuidas, alterando principalmente la potenciación de la vía indirecta sobre la directa, la cual se produce fundamentalmente por la pérdida del efecto que la dopamina ejerce sobre los receptores D1 y D2 que lleva a una menor activación de la vía directa y una menor inhibición de la indirecta (Parent & Cicchetti, 1998). El resultado de este desajuste, es la hiperactividad subtalámica y del

complejo Gpi/SNr que lleva a una inhibición tálamo-cortical que causa la lentitud en los movimientos.

#### 4.1.4 Síntomas motores

En la EP se presentan una gran variedad de síntomas, siendo los motores los más característicos al ser los más fáciles de observar. Se han descrito cuatro síntomas cardinales de la enfermedad, los cuales se describen a continuación (Federación Española de Parkinson, 2014):

- La Bradicinesia o lentitud en los movimientos: es el síntoma indispensable para el diagnóstico para la EP, ocurre en fases iniciales de la enfermedad con actividades que requieren cierta habilidad o precisión como escribir, tejer, etc. Conforme avanza la enfermedad, se puede volver más evidente y aparecer en actividades de menor precisión como abrocharse un botón o pelar una fruta. Además, se puede presentar en la cara, voz y en la marcha.
- El temblor en reposo: se da con una frecuencia (4-6 Hz) y se le llama temblor de cuenta monedas, debido a que mantienen una posición como si manipularan un objeto pequeño rítmicamente. Está presente en alrededor de un 70% de los pacientes. Se presenta durante el reposo y desaparece al ejecutar una acción. Afecta principalmente las extremidades superiores y con menor frecuencia a las extremidades inferiores. Con la progresión de la enfermedad se presentan otros tipos de temblor como en acción y temblor postural (Erro & Stamelou, 2017).
- La rigidez: es la resistencia a la realización del movimiento pasivo, tanto flexor como extensor de las extremidades. Esta rigidez suele ser más evidente en las zonas distales

de las extremidades (tobillo y muñeca), aunque también se observa en zonas intermedias (como codos o rodillas). Comúnmente los pacientes presentan rigidez unilateral de la espalda y hombro, lo que afecta su postura y genera dolor, que resultan en consultas ortopédicas (Erro & Stamelou, 2017).

- Los trastornos posturales: pueden presentarse en fases iniciales, pero se vuelven más prominentes en fases avanzadas. Se puede acompañar de congelamiento de la marcha y una gran inestabilidad para girar. Los pasos pequeños y la afectación unilateral alteran el punto de gravedad, comprometiendo la postura de los pacientes. Tienden a la flexión del tronco, de la cabeza y de las cuatro extremidades. Estas dificultades comúnmente provocan caídas a los pacientes. Los trastornos posturales y de la marcha aumentan en los lugares estrechos y mejoran en los amplios y poco concurridos (Erro & Stamelou, 2017).

#### 4.1.5 Síntomas no motores

En los últimos años se ha prestado más atención a los síntomas no motores de la enfermedad, los cuales pueden aparecer incluso antes que los síntomas motores, y afectan considerablemente la calidad de vida de los pacientes (Shapira, Chaundhuri & Jenner, 2017).

Dentro de los síntomas no motores reportados con mayor frecuencia encontramos los siguientes (Federación Española de Parkinson, 2014):

- Síntomas psicológicos: ansiedad, depresión y disminución de la libido en un 20-30% de los pacientes (Reijnders, Ehrt, Weber, Aarsland, Leentjens, 2008). La prevalencia de depresión se estima del 12 al 90% (Mindham, 1970) y correlaciona significativamente con el grado de deterioro cognitivo que se presenta en los pacientes con EP.



- Síntomas sensitivos: hormigueos, e incluso, dolor en alguna extremidad.
- Trastornos del sistema nervioso autónomo: estreñimiento, disfunción gastrointestinal, hipotensión ortostática (incapacidad del cuerpo para regular la presión arterial rápidamente), aumento de la sudoración, insomnio, fatiga, exceso de salivación, siendo los últimos tres los que correlacionan con una mayor afectación en la calidad de vida de los pacientes (Martínez-Martín, Rodríguez-Blazquez, Kurtis & Chaundhuri, 2017). La presencia de síntomas del sistema autónomo de manera temprana se ha relacionado con una progresión más rápida de la enfermedad (De Pablo, Tur, Revesz, Lees, Holton & Warner, 2017).
- Alteraciones cutáneas: eczema seborreico (inflamación de la piel que afecta fundamentalmente la piel de la cara y el cuero cabelludo).
- Disminución del sentido del olfato (Federación Española de Parkinson, 2014).
- Deterioro cognitivo: memoria, procesamiento viso-espacial, toma de decisiones (Ibarretxe-Bilbao, 2011).

En la tabla 2 se mencionan los síntomas no motores más frecuentes, junto con su correlato neuroanatómico y el neurotransmisor involucrado.

Síntoma no motor	Región cerebral implicada	Neurotransmisor implicado
<b>Hiposmia</b>	Bulbo olfatorio y amígdala	Sustancia P y acetilcolina
<b>Problemas visuales</b>	Retina	Dopamina
<b>Alucinaciones</b>	Corteza occipital	Dopamina
<b>Dolor</b>	Ganglios basales, locus coeruleus, núcleo de rafe, amígdala y tálamo	Dopamina, serotonina y noradrenalina
<b>Ansiedad</b>	Ganglios basales	Dopamina y noradrenalina
<b>Depresión</b>	Áreas límbicas y corticales	Dopamina y noradrenalina
<b>Disfunción cognitiva</b>	Corteza frontal	Dopamina

<b>Demencia</b>	Lóbulos parietal, occipital y temporal	Acetilcolina
<b>Problemas de sueño</b>	Hipotálamo y formación reticular	Hipocretina, dopamina y serotonina
<b>Problemas de vejiga</b>	Ganglios basales	Dopamina y acetilcolina

Tabla 2. Regiones cerebrales y neurotransmisores implicados en los síntomas no-motores de la EP (Shapira, Chaundhuri & Jenner, 2017).

Estos síntomas no necesariamente se presentan todos juntos, pero sí pueden presentarse combinaciones de estos.

#### 4.1.6 Síntomas neuropsicológicos

Como se mencionó anteriormente la EP presenta muchos síntomas no-motores siendo el deterioro cognitivo uno de ellos, pues al haber una disfunción de dopamina y de otros neurotransmisores la fisiología cerebral se ve alterada, provocando diversos déficits cognitivos.

En cuanto a los déficits en tareas atencionales, se ha reportado que pacientes con EP sin Deterioro Cognitivo Leve (DCL), tienen un desempeño adecuado en tareas simples como la de dígitos en progresión. No obstante, presentan dificultades en tareas más complejas de atención dividida, sostenida y el cambio de set atencional, las cuales sufren un deterioro en aumento conforme progresa la enfermedad (Muslimovic, 2010).

Estas fallas atencionales se han relacionado con un componente principalmente ejecutivo, comúnmente reportado como alterado en la EP (Biundo, Weis, Facchini, Formeto, Vallekunga, Pilleri & Antonini, 2014)

La velocidad de procesamiento también se ha descrito como disminuida en los pacientes con EP, a los cuales les lleva más tiempo realizar diversas tareas cognitivas en comparación con personas sanas (Sawamoto, Honda, Hanakawa, Fukuyama, Shibasaki, 2002), sin embargo, esto también se ha atribuido al déficit ejecutivo y a los síntomas depresivos de los pacientes.

Además, la mayoría de tareas utilizadas para evaluar la velocidad de procesamiento frecuentemente utilizan un importante componente motor (Muslimovic, 2010).

Otro proceso alterado en estos pacientes es el procesamiento visoespacial, encontrando alteraciones en orientación espacial, discriminación visual, percepción espacial y habilidades constructivas (Cardoso, 2013). Estas dificultades se reportan en fases intermedias de la enfermedad y se han asociado a la disfunción del lóbulo parietal y frontal (Muslimovic, 2010). Pero se debe considerar que en la EP se pueden llegar a percibir alucinaciones visuales, (Metzler & Baddeley, 2007), lo que puede impactar el procesamiento y la memoria visoespacial (Ramirez, Ruiz, Junque, Marti, Valldeoriola & Tolosa, 2007).

Aunado a lo anterior, tienen dificultades para producir movimientos oculares voluntarios y en la supresión automática de la sacada ocular, lo que es consistente con una alteración del circuito prefrontal-ganglios basales (Cardoso, 2013) y permea su desempeño en este tipo de tareas.

El lenguaje aparentemente no se encuentra alterado, únicamente se presentan alteraciones motoras como aspectos articulatorios, velocidad y volumen. Existen déficits en la fluidez verbal asociados al funcionamiento ejecutivo, los pacientes con EP producen menos palabras en categorías semánticas que en las fonológicas, lo que se ha asociado con la memoria semántica y el lóbulo temporal (Silveri, Traficante, Lo Monaco, Iori, Sarchioni & Burani, 2017). Sin embargo, Galtier y colaboradores en 2017 reporta un déficit mayor en la fluencia fonológica, lo que lleva a una inconsistencia en la literatura en cuanto al tipo de fluidez más afectada.

La dopamina es parte fundamental en procesos sinápticos y de plasticidad neuronal involucrados en la memoria (Lewis, Slabosz, Robbins, Barker & Owen 2005). Por lo que este

dominio ha sido reportado como uno de los más afectados en la EP (Yarnall, Breen, Duncan, Khoo, Coleman, Firbank et al., 2014) y correlaciona significativamente con las concentraciones de proteína  $\beta$ -amiloide a nivel cerebroespinal y la atrofia hipocampal que se presentan en la EP (Yarnall et al, 2014).

Se han reportado déficits primordialmente en el recuerdo libre, mientras que el registro y consolidación de nueva información junto con el reconocimiento y la recuperación por claves se preservan, al menos en fases iniciales de la enfermedad (Muslimovic, 2010). La manipulación de información (memoria de trabajo) es la que más se le dificulta es este tipo de pacientes y se ha reportado una mejora significativa en los pacientes cuando están bajo el efecto de la levodopa, lo que sugiere, la alta contribución de la dopamina en el proceso (Lewis et al., 2005).

Se ha estudiado el papel de la memoria de trabajo en tareas de planificación como la Torre de Londres, donde encontraron un desempeño deficitario en los pacientes (Altgassen, Phillips, Kopp & Kliegel, 2007). Igualmente se han reportado alteraciones en la solución de problemas aritméticos en pacientes con EP sin demencia asociada (Zamarian Visani, Delazer, Seppi, Mair, Diem, 2006).

En cuanto a tareas donde se tiene que leer un texto y recordar información sobre este, los pacientes presentan problemas para procesar y organizar la información entrante (Lee, Chan, Ho & Li, 2005). No obstante, Gilbert y colaboradores en 2005 concluyen que los pacientes tienen intacta la capacidad de almacenar a corto plazo información verbal, así como para actualizar esta información almacenada, pero encontraron déficits en la manipulación de la misma.

Debido a la disfunción de circuitos frontoestriatales y de la sensibilidad de la corteza prefrontal a las concentraciones de dopamina, es entendible la presencia de alteraciones

ejecutivas en la EP, se han descrito dificultades en la iniciación, planeación, regulación y monitoreo de la actividad. De manera específica se han reportado déficits en la flexibilidad mental, fluidez verbal (en tareas complejas como la conversión de verbos a sustantivos), abstracciones complejas y en tareas de procesamiento riesgo beneficio (Silveri et al., 2017; Timmer, Sescousse, Van der Schaaf, Essenlink & Cools; Muslimovic, 2010). Además, de la falta de iniciativa, pérdida de espontaneidad e imaginación (Thierry, Gioanni & Degénetais, 2000).

Con base en las características neuropsicológicas asociadas a la EP, se ha descrito una alta incidencia de DCL en esta enfermedad, el cual lo presentan alrededor del 25% de los pacientes sin demencia (Goldman, Weis, Stebbins, Bernard & Goetz, 2012). Los criterios diagnósticos del DCL son los siguientes (Petersen & Negash, 2008):

- Quejas subjetivas de memoria preferiblemente corroboradas por un informante.
- Deterioro objetivo de memoria medido por pruebas neuropsicológicas (1.5 desviación estándar por debajo de la normalidad).
- El desempeño en actividades de la vida diaria calificadas como sencillas están conservadas, aunque pueden presentar dificultad en las actividades complejas.
- Ausencia de demencia.

El DCL se subdivide en 4 tipos (Figura 6): amnésico de dominio único, amnésico de dominio múltiple, no amnésico de dominio único y no amnésico de dominio múltiple. En el caso de la EP se estima una prevalencia de: DCL no amnésico de dominio único 47.7%, amnésico de dominio múltiple 24.2%, amnésico de dominio único 18.8% y no amnésico de dominio múltiple 9.5%. Mostrando mayor afectación en el dominio ejecutivo y en las habilidades visoespaciales (Goldman et al., 2012).

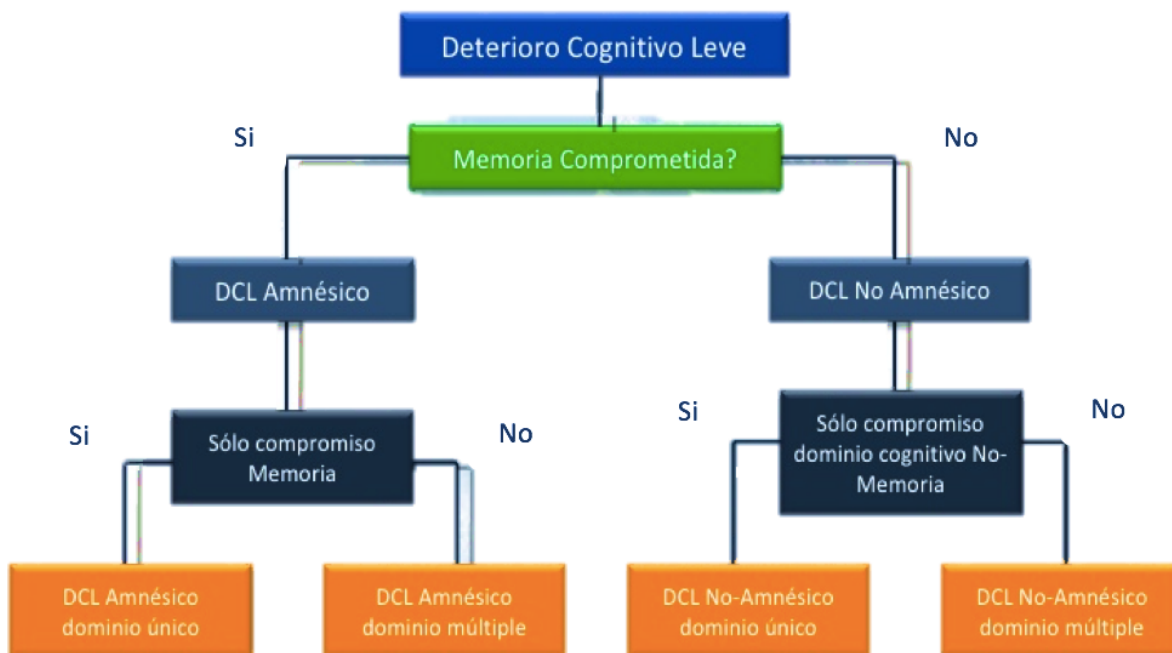


Figura 6. Tipos de Deterioro Cognitivo Leve (Petersen & Negash, 2008).

Otro estudio en 2014 de Pfeiffer y colaboradores reportan la presencia de DCL en 34% de los pacientes, de los cuales el 69% presentó alteraciones en la memoria episódica, 54% en funcionamiento ejecutivo, 50% en praxias del lenguaje, 46% en habilidades visoespaciales y 35% en memoria de trabajo.

El DCL en la EP puede aparecer desde fases iniciales, 7.5% en estadio H&Y I y 42.5% en H&Y II, lo que sugiere diferencias significativas entre un estadio y otro; sobresaliendo el aprendizaje verbal, procesamiento y memoria visoespacial y planeación (Siciliano, De Micco, Trojano, De Stefano, Baiano, Passaniti et al., 2017). Debido a la rápida progresión del deterioro cognitivo en esta enfermedad, muchos de los pacientes evolucionan a demencia. Janvin y colaboradores en 2005 evaluaron 76 pacientes sin demencia, de los cuales el 42% evoluciona a demencia en 4 años, mostrando un alto porcentaje de progresión de los síntomas cognitivos.

Los pacientes con DCL y EP presentan atrofia de materia gris en la corteza temporal, parietal, frontal, prefrontal, unión parieto-occipital, corteza del precuneus, en el hipocampo, amígdala y putamen derecho (Chen, Wang, Sun, Shang, Liu, Liu et al., 2017; Melzer, Watts, MacAskill, Pitcher, Livingston, Keenan et al., 2015). En el caso de los que evolucionan a demencia se observó una atrofia mayor en las mismas zonas mencionadas anteriormente junto con la región hipocampal, el giro intracalcarino, el giro del cíngulo posterior, regiones frontales y el caudado bilateral (Melzer et al., 2015). Además, la demencia se ha asociado a una disminución significativa en la corteza entorrinal, mediante estudios de volumetría (Kenny, Burton & O'Brien, 2008).

El DCL en la EP se ha asociado a procesos metabólicos como la oxidación de ácidos grasos, el cual también se ha propuesto como un biomarcador para ayudar en el pronóstico de la evolución de los síntomas (Burté, Houghton, Lowes, Pyle, Nesbitt, Yarnall, et al., 2017).

Los síntomas cognitivos que presentan los pacientes pueden asociarse a los disturbios en la actividad dopaminérgica, colinérgica e incluso noradrenérgica y glutamatérgica, por lo que se ha propuesto el tratamiento farmacológico con inhibidores de la colinesterasa como la rivastigmina, la cual ha mostrado mejoras significativas en el funcionamiento frontosubcortical e impacta en el desempeño cognitivo de los pacientes. También se ha utilizado la memantina un antagonista de receptores NMDA como tratamiento, pero los resultados aún son inconsistentes (Svenningsson, Westman, Ballard, Aarsland, 2012).

La evaluación constante del estado cognitivo de estos pacientes es de gran importancia debido a la rápida progresión de los síntomas y a la alta incidencia de demencia en la EP (Pirozzolo, Hansch, Mortimer, Webster & Kuskowski, 1982; Cummings, 1986).

La Sociedad Internacional de Parkinson y Desordenes del Movimiento, reconoce la importancia de una evaluación formal y extensa del desempeño cognitivo de los pacientes.

Recomienda el uso de escalas como (Kulisevsky & Pagonabarraga, 2009):

- Mini-Mental Parkinson (MMP)
- Escala de resultados cognitivos para Enfermedad de Parkinson (SCOPA-COG)
- Evaluación Neuropsicométrica de Demencia en Parkinson (PANDA)
- Escala de Evaluación Cognitive-Enfermedad de Parkinson (PD-CRS)
- Batería de Evaluación Frontal (FAB)

Las primeras tres son evaluaciones breves y de rápida aplicación mientras que las últimas dos hacen una evaluación más amplia examinando los dominios de atención sostenida, memoria de trabajo, fluencia verbal, planeación visoespacial, praxias visoconstructivas, codificación y evocación de material verbal. Los dominios anteriores junto con el funcionamiento ejecutivo son los procesos que se consideran necesarios en la evaluación cognitiva en la EP (Kulisevsky & Pagonabarraga, 2009). Las escalas y baterías recomendadas por la Sociedad de Trastornos del Movimientos no cuentan con validación en población mexicana, por lo que, en la actualidad en nuestro país se utilizan pruebas neuropsicológicas que evalúan los mismos dominios, pero que si cuentan con validación en esta población.

#### 4.1.7 Diagnóstico

El diagnóstico se realiza de manera clínica por un neurólogo especializado en trastornos motores y es forzosa la presencia de bradicinesia acompañada de algún otro de los síntomas cardinales de la EP. El diagnóstico se apoya por un comienzo asimétrico de los síntomas motores, asimetría de los mismos y una respuesta marcada a la Levodopa (Baumann, 2012).



Sin embargo, la EP, puede confundirse con cuadros de parkinsonismo, por lo que deben excluirse casos de: historia de lesiones repetidas en la cabeza, historia de encefalitis, tratamiento neuroléptico y respuesta negativa ante altas dosis de Levodopa (Kalia & Lang, 2015).

La tomografía computarizada de emisión de fotón único (SPECT) y la tomografía por emisión de positrones (PET) son métodos más sensibles y específicos para diagnosticar la EP. Sin embargo, tienen un alto costo y usan altas dosis de radiación. La resonancia magnética (IRM), en particular la resonancia magnética estructural, ha ofrecido señales más sensibles, como la acumulación de hierro en la sustancia nigra, globo pálido, núcleo rojo y núcleo dentado (Peng et al., 2017).

El diagnóstico también se apoya de estudios de genética, buscando la presencia de genes afines a la EP y el análisis de niveles proteicos como la  $\alpha$ -sinucleína en el líquido cerebroespinal (Poewe et al, 2017).

#### 4.1.8 Evolución

La enfermedad tiene un curso progresivo y se ha calculado que tiene una duración de 15 a 20 años posterior al diagnóstico (OMS, 2004). La enfermedad cursa por dos grandes etapas (Figura 5): una preclínica antes del inicio de los síntomas motores, caracterizada por trastornos del sueño, ansiedad, depresión y constipación; la etapa clínica implica los síntomas motores cardinales de la enfermedad acompañados de deterioro cognitivo, apatía, fatiga, síntomas psicóticos, disfagia entre otros. Lo que genera una discapacidad progresiva del paciente.

Para medir el grado de afectación se utilizan varias escalas, la más utilizada es la Escala de Hoehn & Yahr (H&Y), la cual considera 5 estadios y se describen en la tabla 3 (Hawkes, Tredici & Braak, 2010; Hoehn & Yahr, 1967):

Estadio	Síntomas	Neuropatología
I	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Afectación unilateral solamente</li> <li>▪ Posible temblor en una extremidad</li> <li>▪ Dificultades motricidad fina</li> <li>▪ Rigidez y bradicinesia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sustancia nigra</li> <li>▪ Amígdala</li> <li>▪ Núcleo de Meynert</li> </ul>
II	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Afectación de la línea media</li> <li>▪ Alteración de la expresión facial</li> <li>▪ Postura en ligera flexión</li> <li>▪ Enlentecimiento para realizar las actividades de la vida diaria</li> <li>▪ Síntomas depresivos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Núcleo intralaminar del tálamo</li> <li>▪ Lóbulo temporal.</li> </ul>
III	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Afectación bilateral</li> <li>▪ Alteración de los reflejos motores dificultades en el equilibrio</li> <li>▪ síntomas de disfunción autonómica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Corteza prefrontal</li> </ul>
IV	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Afectación severa del equilibrio</li> <li>▪ Dificultad para pararse</li> <li>▪ Sensación de fatiga</li> <li>▪ Dolores</li> <li>▪ Dificultades comunicativas</li> <li>▪ Efectos secundarios de los medicamentos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cortezas somatosensoriales</li> </ul>
V	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Usar silla de ruedas o permanecen en cama.</li> <li>▪ Poco efecto del tratamiento farmacológico</li> <li>▪ Trastornos del lenguaje acentuados</li> <li>▪ Desarrollo de contracturas</li> <li>▪ Disfagia progresiva</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Daño celular en corteza motora primaria y secundaria.</li> </ul>

Tabla 3. Resumen de los estadios de H&Y en la EP (Hawkes, Tredici & Braak, 2010; Hoehn & Yahr, 1967).

Otra de forma de medir la progresión de la EP se realiza con base en la acumulación de los cuerpos de Lewy, esta escala descrita por Braak contempla 6 estadios (ver figura 7), iniciando con presencia de cuerpos de Lewy en tallo cerebral y base del cerebro, conforme avanza la enfermedad aumenta la cantidad de estos cuerpos y se van esparciendo por todo el encéfalo (Hawkes, Tredici & Braak, 2010).

Otra escala utilizada para clasificar los síntomas es la Escala Unificada para la Enfermedad de Parkinson (Unified Parkinson Disease Rating Scale UPDRS), la cual se conforma de 4 subescalas: actividad mental, actividades cotidianas, exploración motora y complicaciones del tratamiento. Se asigna un valor de 0 a 4 (donde 0 es nulo y 4 presencia constante) a cada reactivo. El valor máximo del total de las 4 subescalas es de 199 puntos, donde un alto puntaje indica una afectación mayor. Se obtiene un puntaje de la subescala de exploración motora en estado ON (con medicamento) y en estado OFF (sin medicamento) para evaluar la eficacia del medicamento en el control de los síntomas motores (Brakedal et al., 2014).

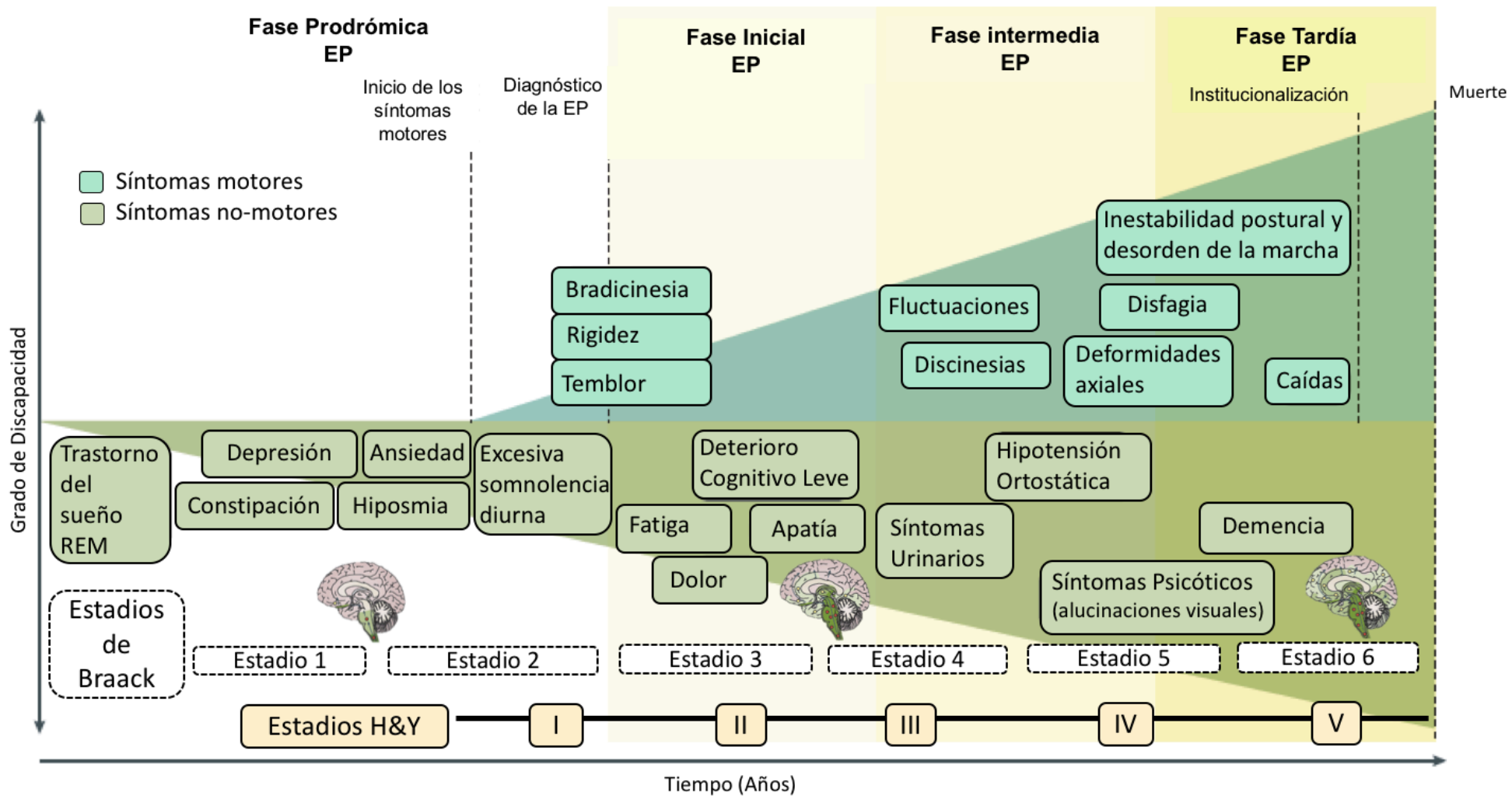


Figura 7. Evolución de la EP: se exponen los estadios de Hoehn & Yahr y los estadios de Braak (Poewe et al., 2017; Hawkes, Tredici & Braak, 2010; Hoehn & Yahr, 1967).

Recientemente se ha reconocido la importancia de los síntomas no motores en la calidad de vida de los pacientes, por lo que se desarrolló una nueva escala, The Movement Disorder Society–Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS–UPDRS) (Skorvanek et al., 2015), la cual cuenta con una versión en español y se pueden equiparar los puntajes obtenidos en esta escala con los estadios Hoen & Yahr (Martinez-Martin et al., 2013).

#### 4.1.9 Tratamiento

El tratamiento para la EP se divide en tres principales categorías: restaurativo, neuroprotector y sintomático (Perandones et al., 2012).

Los tratamientos restaurativos se basan principalmente en el implante de células productoras de dopamina, como las células del mesencéfalo fetal, o de factores de crecimiento neuronal, pero dichos procedimientos aún se encuentran en fase experimental. (Freed, Greene & Breeze, 2001; Olanow, Goetz & Kordower, 2003). Los pocos ensayos clínicos que se han realizado no muestran mejoría a largo plazo en los pacientes, e incluso se han observado efectos secundarios perjudiciales como el incremento en la concentración de cuerpos de Lewy y en las discinesias (Poewe et al., 2017).

Para el tratamiento neuroprotector se usan principalmente agonistas dopaminérgicos, en etapas iniciales de la enfermedad y así retrasar el uso de la Levodopa. Además, el uso temprano de los agonistas dopaminérgicos se ha relacionado con una menor incidencia de complicaciones motoras por el consumo de Levodopa en fases avanzadas de la enfermedad (Poewe et al., 2017). Los más utilizados son ropinirol, pramipexol y rotigotina (Perandones et al., 2017)

La opción de primera elección para el tratamiento sintomatológico es el farmacológico, el cual va dirigido a aminorar los síntomas motores y más recientemente también se enfoca en los síntomas no motores para mejorar la calidad de vida de los pacientes (Oertel, 2017).

Los fármacos de primera elección son los precursores de dopamina, se usan precursores debido a que al administrar directamente la dopamina esta genera hipotensión aguda, afectando gravemente la salud de los pacientes (Lenka, Padmakumar & Pal, 2017). El precursor más utilizado es la Levodopa la cual sustituye a la dopamina endógena faltante y ha demostrado una alta eficacia al mejorar los síntomas motores en las primeras etapas de la EP (Bezard, Brotchie & Gross, 2001). La Levodopa se administra en compañía de benserazida o carbidopa, los cuales evitan que la Levodopa sea metabolizada en el sistema nervioso periférico y así aumentar su efectividad y reducir sus efectos secundarios (Dluzen, Reddy, McDermott, 1992).

La dosis media oscila entre 300 y 600 mg/día y es poco común superar los 1000 mg/día, no obstante, las dosis se van aumentando conforme progresa la enfermedad (Linazasoro, 2008). La levodopa se convierte en dopamina por descarboxilación, primordialmente dentro de las terminaciones presinápticas de las neuronas dopaminérgicas del cuerpo estriado (Obeso et al., 2000). Después de su liberación, se transporta de nuevo hacia las terminaciones dopaminérgicas por el mecanismo de captación presináptica o se metaboliza por la monoamino oxidasa (MAO) y la catecol O-metil transferasa (COMT) (Napolitano, Cesura, Da Prada, 1995).

A pesar de ser el fármaco más utilizado, este produce un número considerable de efectos secundarios como fluctuaciones en el efecto del medicamento con periodos ON /OFF donde se pasa repentinamente de un estado de respuesta favorable a una fase de bloqueo motor y viceversa, las cuales se presentan en el 20-50% de los pacientes después de 5 años de ser

tratados con Levodopa y en 50-80% de los pacientes después de 10 años de recibir el tratamiento (Nutt & Holford, 1996; Ahlskog & Muelle, 2001).

Además, se pueden presentar trastornos emocionales (ansiedad y depresión), dolor, aumento del apetito sexual, hipotensión ortostática y alteraciones gastrointestinales (Fabbri, Coelho, Guedes, Chendo, Sousa, Rosa, et al., 2017). Después de 4-6 años de consumirla en el 40% de los pacientes aparecen movimientos involuntarios anormales excesivos, que no pueden ser controlados por el paciente y que se denominan discinesias, las cuales llegan a ser más incapacitantes que los síntomas propios de la enfermedad (Gomez, Rouco, Velasco, Tijero, Garamendi, Lezcano & Zarranz, 2008; Ahlskog & Muelle, 2001).

Además de la levodopa se utilizan otros fármacos como bloqueadores MAO y COMT (amantadina) y anticolinérgicos (Taddei, Spinnato & Jenner, 2017).

Para los síntomas no motores se llegan a utilizar melatonina y clonazepam para los problemas de insomnio, ansiolíticos y antidepresivos junto con terapias conductuales para los síntomas psicológicos; hipertensivos y laxantes para los síntomas autonómicos, terapias cognitivas y conductuales para el manejo de los déficits cognitivos que presentan los pacientes (Sauerbier, Cova, Rosa-Grilo, Taddei, Mischley, & Chaudhuri, 2017).

Cuando los síntomas ya no pueden ser controlados por los fármacos, se puede optar por el tratamiento quirúrgico, sin embargo, no todos los pacientes son candidatos para someterse a este tipo de procedimientos, entre los criterios de exclusión se encuentran edad mayor a 70 años, deterioro cognitivo y alteraciones emocionales severas (Martínez et al., 2016). Existen diferentes tipos de cirugías para tratar la EP como la lesión y estimulación cerebral profunda en diferentes blancos quirúrgicos como el globo pálido interno y núcleo subtalámico. (Dogali, Fazzini, Kolodny, 1995; Favre, 2000; Obeso et al., 2001).

La lesión de globo pálido unilateral, disminuye las eferencias inhibitorias al tálamo y ha mostrado mejoras significativas en el control de los síntomas motores y en los efectos secundarios a la Levodopa, estos cambios se mantienen hasta 3 años después de la intervención (Poewe et al., 2017).

La estimulación cerebral profunda (ECP) involucra la implementación de un electrodo capaz de producir una estimulación de 100 a 200 Hz y el blanco más utilizado es el núcleo subtalámico. Esta técnica mejora significativamente las fluctuaciones motoras, las discinesias y en sus actividades de la vida diaria. Uno de los criterios para ser candidato a este tratamiento es una respuesta eficiente a la Levodopa en fases iniciales de la enfermedad, pues después de la ECP se da una reducción de la dosis de Levodopa que requieren los pacientes y se ha relacionado con una disminución de conductas de búsqueda de la novedad y dependencia de la recompensa (Poewe et al., 2017).

Sin embargo, es una técnica muy costosa y poco viable en nuestro país. Además, se han reportado efectos secundarios como incremento de fatiga, preocupación, apatía, depresión y timidez. En algunos casos se pueden llegar a presentar sangrados intracraneales y problemas con el dispositivo (Lhomme, Boyer, Wack, Pelissier, Klinger, Schmitt et al., 2017)

Recientemente se ha propuesto la estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr) como una alternativa de tratamiento poco invasiva en estos casos (Spagnolo, Volonté, Fichera, Chieffo, Houdayer, Bianco et al., 2014). Requiere un estimulador y una bobina; los cuales generan una corriente eléctrica que se convierte en un impulso magnético que pasan a través del tejido, con poca impedancia manteniendo la intensidad y fidelidad del pulso entregado.



Los impulsos suministrados inducen corrientes despolarizantes en neuronas corticales, modulando así los circuitos neuronales. Esta técnica ha mostrado mejoras de casi 11 puntos ( $p < 0.001$ ) en la escala Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS III) (Spagnola et al., 2014), sin embargo, se utilizan diferentes blancos de estimulación, con distintas amplitudes y frecuencia de estimulación, lo que genera una amplia diversidad en los resultados. Además, en su mayoría los estudios evalúan de manera superficial los efectos de la EMTr en el desempeño cognitivo de los pacientes (Benninger, Berman, Houdayer, Pal, Luckenbaugh, Schneider et al., 2011), por lo que, hace falta investigación que reporte los efectos de esta técnica en el ámbito cognitivo de los pacientes.

## 4.2. La Estimulación Magnética Transcraneal

### 4.2.1 Generalidades de la EMT

La EMT es una forma de estimulación del cerebro, poco invasiva, indolora y que no induce crisis epilépticas. Para su administración se requiere un estimulador y una bobina; la configuración de las bobinas puede variar y así estimular diferentes regiones de la corteza (Tormos, Catalá & Pascual- Leone, 1999).

El primer estimulador compacto y aplicable en la práctica neurofisiológica fue desarrollado por Barker y colaboradores en 1985, quienes utilizaron pulsos magnéticos simples para el estudio de las vías motoras centrales. En 1987 lograron generar estimuladores magnéticos capaces de brindar estímulos repetitivos a frecuencias de hasta 60 Hz, lo que permitió ampliar el campo de aplicación de la técnica (Pascual-Leone, Hallett & Grafman, 1994; Pascual-Leone, Grafman, Cohen, Roth & Hallett, 1997). Desde los años ochenta hasta ahora se han sofisticado las características de los estimuladores y las bobinas, pero manteniendo el mismo principio básico de acción.

El estimulador magnético se compone de un banco de condensadores que almacenan el voltaje necesario para generar un campo eléctrico en la bobina de estimulación. La bobina de estimulación está contenida en una carcasa de material aislante, por lo que no existe ningún contacto eléctrico entre el sujeto y el estimulador. Los dos tipos de bobinas utilizados con mayor frecuencia son la bobina circular y la bobina en forma de 8. El campo eléctrico generado, la focalidad y penetración del estímulo, depende de la geometría de la bobina (Pascual-Leone & Tormos, 2008).

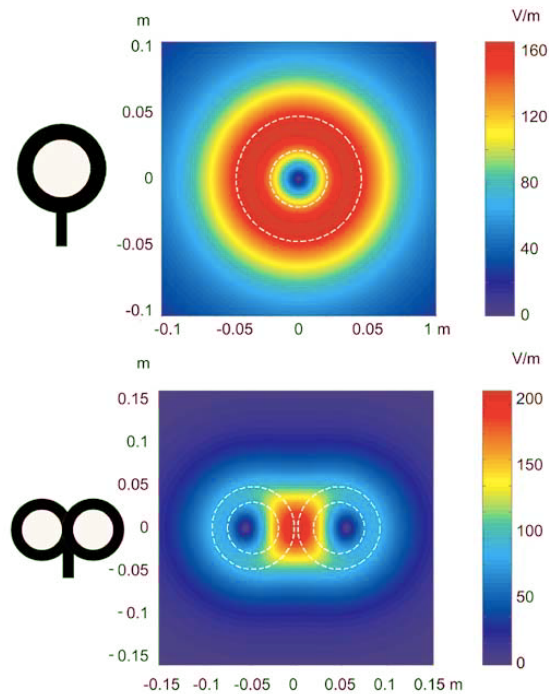


Figura 8. Tipos de bobina

La bobina circular produce un campo eléctrico más distribuido, lo que permite la estimulación bihemisférica. Se utiliza para el estudio de los tiempos de conducción motora central. Sin embargo, la bobina de estimulación en forma de ocho produce un campo eléctrico que tiene su campo máximo de acción bajo la unión de los dos aros, aunque un campo eléctrico menor se encuentre bajo el resto de la superficie de la bobina (Calvo-Merino & Haggard, 2004).

La zona de máxima estimulación se limita a 0,5 cm, pero el perímetro cercano también es afectado por la estimulación, aunque con menor intensidad 1 a 2 cm.

La EMT se basa en el principio de inducción electromagnética descrito por Faraday en 1838, “Un campo magnético variable en el tiempo puede inducir una corriente en un conductor cercano, de modo que la corriente inducida será proporcional a la rapidez de variación en el tiempo de la intensidad del campo magnético”. Cuando se aplica la EMT, una corriente eléctrica pasa a través de una bobina de estimulación situada sobre el cuero cabelludo; la cual genera campos magnéticos que penetran el cráneo alcanzando al cerebro, manteniendo casi en su

totalidad la intensidad de la estimulación (Calvo-Merino & Haggard, 2004). Los campos magnéticos inducen una corriente eléctrica en el tejido neural, cuyo volumen depende de las características de la bobina, la fuerza del campo magnético y la duración de los pulsos (Calvo-Merino & Haggard, 2004).

La EMT guarda una amplia similitud con la estimulación eléctrica, pues su objetivo es el mismo. La diferencia principal entre la estimulación eléctrica y la estimulación magnética es el modo en que se genera la corriente eléctrica en el organismo. Las cargas de un estimulador eléctrico son transportadas mediante un flujo de electrones, a través de un conductor, desde el estimulador hasta los electrodos de estimulación, son transferidas a un flujo de iones en la interfase electrodo-tejido y así induce la despolarización. Se asume que la estimulación tiene lugar inmediatamente debajo del cátodo (Tormos et al, 1999).

En la estimulación magnética, un pulso de campo magnético fluye a través del cuerpo. Éste induce un campo eléctrico, una diferencia de voltaje entre dos puntos en el tejido, el cual, origina un flujo de corriente eléctrica y si se cuenta con las condiciones adecuadas se generará un potencial de acción. No está definido el lugar exacto donde se produce la estimulación (Tormos et al, 1999).

#### 4.2.2 Modalidades de la EMT

Esta técnica de estimulación se puede usar en dos modalidades distintas:

EMT simple y EMT repetitiva (EMTr). La EMT se refiere a la aplicación de estímulos únicos que alteran la actividad solamente durante unas decenas de milisegundos y la EMTr es la aplicación de estímulos repetidos en un área cortical específica, es útil para localizar áreas cerebrales que

interfieren en una función, pero no posee la capacidad temporal de la EMT simple (Calvo-Merino & Haggard, 2004).

En la estimulación repetitiva existen dos variantes: de alta frecuencia (por encima de 1Hz) tiende a inducir un aumento de la excitabilidad cortical y de baja frecuencia (1 Hz o inferiores) puede conducir a una disminución duradera en la excitabilidad corticoespinal (Tormos et al, 1999; Pascual-Leone & Tormos, 2008).

#### 4.2.3 Parámetros de la EMT

Las estructuras anatómicas en las que impacta la EMT son estructuras tridimensionales, por lo que no se puede describir la corriente del mismo con una sola dimensión. Por ello, en el estudio del efecto de una corriente en una estructura biológica, se habla de “densidad de corriente” (la cantidad de corriente que fluye a través de una unidad de área del conductor). Las unidades de densidad de corriente utilizadas son amperios por milímetro cuadrado ( $A/mm^2$ ), o amperios por centímetro cuadrado ( $A/cm^2$ ) (Tormos et al.,1999). La corriente necesaria para generar un campo magnético de intensidad suficiente para estimular la corteza cerebral es aproximadamente 7-10 Ka (Blumberger, Mulsant & Daskalakis, 2013).

Es sumamente importante tomar en cuenta que la corriente inducida por el estimulador se encuentra influida por la morfología del contorno y la distancia entre la bobina y el blanco (Tormos et al.,1999). El grado de concentración de la intensidad de corriente en un área determinada es conocida como focalidad, y constituye únicamente un concepto cualitativo (Cohen & Cuffin, 1991), se considera que existe una buena focalidad cuando circula una intensidad de corriente alta a través del blanco de estimulación, al tiempo que circula una

corriente de intensidad baja alrededor de la misma (Cohen, Roth, Nilsson, Dang, Panizza et al.1990).

La forma en la que fluye la corriente es paralelo al plano de la bobina, siendo paralelo a la superficie de la corteza cerebral, cuando la bobina de estimulación se sitúa tangencialmente respecto al cráneo. Por lo anterior, se postula que la EMT activa neuronas situadas horizontalmente (Rothwell, Thompson, Day, Boyd & Marsden, 1991). La probabilidad de que un campo inducido active una neurona depende de la orientación de la neurona y de las características físicas de la misma, por lo que el conocimiento detallado de la anatomía de las áreas a estimular es crítico para una adecuada interpretación de los efectos de la técnica (Blumberger et al., 2013).

Otros parámetros importantes para la EMT son la frecuencia de estimulación y la duración del tratamiento, sin embargo, existe mucha inconsistencia en la determinación de estos, pues depende de los propósitos de cada estudio y del padecimiento de los pacientes, lo que dificulta homogenizar dichos parámetros.

#### 4.2.4 Aplicaciones de la EMT

Se han reportado una amplia gama de usos de le EMT, siendo la evaluación de la excitabilidad cortical una de las más estudiadas y de las primeras en desarrollarse. Dentro de la evaluación de la excitabilidad cortical con EMT se incluyen varias técnicas neurofisiológicas:

- Determinación del umbral de fosfeno
- Determinación del umbral motor
- Determinación del umbral para periodos de silencio y la duración de los mismos
- Estudios con estímulos pareados

El umbral del fosfeno se define como la mínima intensidad de EMT necesaria para producir fosfenos (fenómeno caracterizado por la sensación de ver manchas luminosas), se mide mediante la respuesta verbal de los sujetos, lo que la convierte en una medida relativamente subjetiva (Calvo-Merino & Haggard, 2004).

Por otra parte, el umbral motor provee información sobre el nivel de excitabilidad membranal de las neuronas intracorticales, de las neuronas motoras de la espina dorsal, de las uniones neuromusculares y el músculo, depende del balance de la actividad de los canales de sodio y calcio (Ziemann, Lonnecker, Steinhoff & Paulus, 1996). Se puede definir como la menor intensidad necesaria para provocar un potencial evocado motor (PEM) de más de 50  $\mu$ V de amplitud de punta a punta en al menos el 50% de los ensayos en el músculo que desea registrar (Calvo & Haggard, 2004).

El estudio del período de silencio en la EMT mide el balance global de la actividad cortical glutamatérgica, dopaminérgica (Prout & Eisen, 1994; Priori, Berardelli, Inghilleri, Accornero, Manfredi, 1994) y gabérgica (Inghilleri, Berardelli, Marchetti & Manfredi, 1996).

La técnica de estímulos magnéticos pareados permite estudiar una serie de fenómenos excitatorios e inhibitorios que, de forma paralela, tienen lugar en la corteza cerebral, siendo las conexiones corticocorticales el sustrato anatómico y fisiológico de los mismos (Kujirai, Caramia, Rothwell, Day, Thompson et al, 1993 en Calvo & Haggard, 2004).

En los inicios del uso de la EMT fue una técnica fiable y aplicable en la práctica clínica pero que se restringía únicamente al estudio del sistema motor (Calvo & Haggard, 2004). Posteriormente se comenzó a utilizar en el estudio de los correlatos fisiológicos de funciones cognitivas (Tormos et al, 1999):

- a) Se ha utilizado la aplicación de pulsos simples de EMT para comprobar la excitabilidad de las redes neuronales. Si se administran apropiadamente en el tiempo y en el espacio, pueden bloquear de manera transitoria la función de redes neuronales.
- b) Puede aplicarse de modo focal para realizar una cartografía de la representación cortical de los músculos contralaterales. Además, permite obtener distintos mapas, en diferentes momentos y en un mismo sujeto, lo que colabora con el estudio de la recuperación de funciones después de lesiones.
- c) Se utiliza para medir el grado de inhibición corticocortical, lo que ha llevado a un importante avance en la comprensión de los mecanismos fisiopatológicos de las alteraciones del control motor.
- d) También se ha utilizado la aplicación de la EMTr como herramienta en la modulación del nivel de excitabilidad cortical transitoria.

La EMT permite mapear, activar e interferir funciones cerebrales, gracias a su capacidad de resolución espacial y temporal. Además, permite observar relaciones causales entre la técnica y la conducta. Faculta la neuromodulación de redes específicas con fines diagnósticos y terapéuticos (Pacual & Tormos, 2008).

Se ha reportado que estimulaciones que no son lo suficientemente fuertes para provocar fosfenos si son capaces de interrumpir la percepción visual durante un periodo corto de tiempo (Amassian, Cracco, Maccabee, Cracco, Rudell et al., 1989), lo que sugiere que la EMT también puede presentar mecanismos disruptivos de procesos cognitivos.

Es importante mencionar que la medición de los efectos de la EMT en la cognición es considerablemente más compleja que la cuantificación del sistema motor. Cuando se evalúa



una tarea cognitiva al mismo tiempo que se recibe la EMT se han utilizado mediciones como: el tiempo de reacción, la precisión de la respuesta, la alteración de vías de procesamiento o la detención de la conducta (Calvo & Haggard, 2004). Sin dejar de lado que, al estudiar pacientes con daño cerebral o algún padecimiento neurodegenerativo, pueden existir procesos de reorganización estructural y funcional, junto con estrategias compensatorias del propio paciente.

Con base en lo anterior se ha señalado que debido a los mecanismos compensatorios se estudia el comportamiento de los circuitos corticales sanos en ausencia del área cortical dañada, y no la verdadera función del área lesionada (Lomber, 1999). Por lo que, la EMT se puede usar en la validación de modelos neuropsicológicos y descripción de síndromes desde una perspectiva clínica (Calvo-Merino & Haggard, 2004).

La duración de los efectos de este tipo de estimulación es difícil de cuantificar, se ha propuesto que la EMTr de baja frecuencia brindada por 15 minutos puede producir cambios en la actividad del área estimulada y áreas relacionadas hasta 20 minutos después de que finaliza la sesión de estimulación, estos cambios se han observado mediante técnicas de neuroimagen como la Tomografía por emisión de positrones (Mottaghy, Krause, Kemm, Töpper & Tellman et al, 2000).

Se ha reportado como un tratamiento útil en: epilepsia, dolor crónico, enfermedad de Parkinson, temblor, espasticidad, depresión, esquizofrenia, autismo, trastornos de la atención, trastornos obsesivocompulsivos, alucinaciones o la rehabilitación de las secuelas motoras, cognitivas y lingüísticas de un infarto cerebral o una lesión traumática (Pacual & Tormos, 2008). Siendo la depresión la que más se reporta con efectos significativos posterior a la EMT (Blumberger, Mulsant & Daskalakis, 2013).

La duración de los efectos de la EMTr sobre los síntomas de los diversos padecimientos es variable, pues en patología como la EP los efectos no se han observado a largo plazo. Sin embargo, en otro tipo de trastorno como la depresión sus efectos se mantienen por periodos más prolongados (Fitzgerald, y Daskalakis, 2011). Lo anterior despierta interesantes cuestiones respecto al mecanismo de acción. Un efecto sostenido de los efectos por meses no se podría explicar por la modulación generada por la EMTr. Por ello se ha postulado que la EMTr no se localiza de manera exclusiva en la corteza directamente afectada por la EMTr, sino que producen un efecto mucho más amplio implicando otras estructuras, corticales y subcorticales, de forma transináptica (Calvo & Haggard, 2004).

#### 4.2.5 Efectos adversos de la EMT

Se reportan pocos efectos secundarios asociados a la EMT siendo el dolor de cabeza el más común afectando al 5% de los pacientes, el riesgo que se asocia frecuentemente a la EMT es el de padecer una crisis epiléptica, sin embargo, este efecto solo se ha presentado en 16 pacientes de miles que se han sometido a la técnica (Blumberger, Mulsant & Daskalakis, 2013).

En un metaanálisis realizado por VonLoh y colaboradores en 2013 recopilaron 77 estudios de EMTr en Parkinson que involucraron a 1137 pacientes, ellos encontraron un 4% de probabilidad de presentar efectos adversos transitorios como dolor de cabeza, tinnitus, náusea, dolor y calambres musculares, sin convulsiones en ninguno de estos pacientes.

Se ha reportado una mayor probabilidad de inducir estas crisis en pacientes epilépticos que en sujetos normales. Sin embargo, estas crisis epilépticas son aisladas, no ocasionan la aparición de ningún foco epiléptico, ni requieren atención específica posterior, más que la derivada de la misma crisis en el momento de producirse (Tormos et al, 2008).

Además, no existen signos de lesión estructural o muerte neuronal incluso después de largos períodos de EMTr (hasta 12 semanas de estimulación diaria) a altas frecuencias, tampoco se han registrado cambios en marcadores sensibles de lesión glial, como la proteína ácida fibrilar glial, expresada en astrocitos reactivos (Pascual-Leone & Tormos, 2008).

#### 4.2.6 La EMTr y la EP

Patofisiológicamente se presentan cualidades específicas en la EP. Estudios demuestran que existe una hipoactivación en el área motora suplementaria y en regiones sensoriomotoras en fases iniciales de la enfermedad (Berardelli & Suppa, 2011) y también se han reportado cambios en la actividad cerebelar, sin llegar a un consenso en cuanto a la especificidad de las alteraciones. Mediante técnicas de IRMf, se han observado patrones de activación sumamente inespecíficos en las primeras etapas de la enfermedad, que pueden representar patrones de activación cerebral compensatorios (Berardelli & Suppa, 2011).

En las medidas que provee la EMT, se han reportado periodos silentes corticales más cortos que en personas sanas, además, se ha observado tanto hipoactividad como hiperactividad en corteza motora primaria asociadas a la estimulación (Kojovic, Kassavetis, Bologna, Pareés, Rubio-Agusti et al., 2015), lo que soporta la evidencia de cambios funcionales y plásticos después de la EMTr (Hanajima, Terao, Shirota, Ohminami, Tsutsumi et al., 2013).

En cuanto a los potenciales motores evocados en reposo son significativamente más largos en los pacientes con EP, pero con un incremento menor ante la activación voluntaria del músculo en comparación con sujetos sanos (Leon-Sarmiento, Rizzo-Sierra, Bayona, Bayona-Prieto, Doty et al, 2012; Wagle & Vaillancourt, 2014).

Una de las áreas que más se utiliza como objetivo de la EMT es el área motora primaria M1, la cual ha demostrado efectos significativos positivos en la disminución del temblor en reposo en la EP, lo que sugiere a esta área como un modulador de circuitos talamocorticales asociados al movimiento (Lu, Chiou, Ziemann, Huang, Yang et al, 2015). También se han utilizado otros blancos como la corteza motora suplementaria y el área prefrontal dorsolateral, de las cuales se explicarán sus efectos más adelante.

Esta técnica también se ha utilizado para aminorar los efectos secundarios asociados a la Levodopa, como lo son las discinesias. El mecanismo asociado a estos síntomas aún no se ha descrito por completo, pero se ha relacionado con la sobreexcitación de la corteza motora suplementaria y la EMTr de baja frecuencia se ha propuesto como una alternativa para el control de estas (Koch, Brusa, Caltagirone, Peppe, Oliveri et al, 2005).

En un estudio donde se comparó la aplicación de EMTr de baja frecuencia (1Hz) y de alta frecuencia (trenes de 50 estímulos a 5Hz) en la corteza motora suplementaria (SMA) bilateral en pacientes con EP en etapas avanzadas. Los autores encontraron una diferencia significativa en los pacientes que recibieron la estimulación de baja frecuencia, disminuyendo significativamente la presencia de las discinesias, en comparación con el grupo que recibió la estimulación de alta frecuencia (Koch et al, 2005). Lo anterior sugiere el importante papel que juega la excitabilidad de la corteza motora en la presencia de los movimientos involuntarios en la EP y permite brindar nuevas opciones de tratamientos a estos síntomas que repercuten ampliamente en la vida de los pacientes.

Continuando con la evidencia que reporta un efecto positivo de la EMTr de baja frecuencia en la Corteza motora suplementaria se encuentra el estudio de Shirota y colaboradores en 2013, quienes evaluaron la eficacia de la EMTr en la SMA en 106 pacientes

con EP en estadios H&Y 2-4. Los pacientes se dividieron aleatoriamente en tres grupos: baja frecuencia (1Hz), alta frecuencia (10Hz en bursts de 5 segundos) y grupo sham, recibieron una sesión de estimulación semanal a lo largo de 8 semanas y se realizó una evaluación de seguimiento a las 20 semanas. En el estudio se reportaron mejoras en la sintomatología motora en los tres grupos, los cambios en la sintomatología no motora no fueron significativos. Sin embargo, el grupo de alta frecuencia y el sham no mantuvieron las mejorías en el periodo de seguimiento. En cambio, el grupo de baja frecuencia mantuvo un incremento de 6.84 en sus habilidades motoras (UPDRS Parte III), lo que remarca el importante papel de la SMA en el control motor. Además, uno de los tratamientos más efectivos en la EP es la estimulación cerebral profunda del núcleo subtalámico, la cual reduce la actividad de la SMA (Mure, Tang, Argyelan et al, 2012), lo anterior correlacionaría con los efectos moduladores de la EMTr de baja frecuencia sobre esta área cortical y la mejora en la sintomatología motora.

Siguiendo con el uso de EMTr de baja frecuencia Okabe y colaboradores en 2003 aplicaron este tipo de estimulación de 0.2 Hz en 85 pacientes con EP (1 sesión semanal, por 8 semanas), dividieron a los participantes en 3 grupos, cada uno con un blanco de estimulación distinta (corteza motora, corteza occipital y sham) y evaluaron sus efectos en la sintomatología motora y en escalas de depresión. Ellos reportaron una leve mejoría en la sintomatología motora en los tres grupos, lo que asocian al efecto placebo provocado por la estimulación, al no haber diferencias entre los diversos blancos (Okabe, Ugawa, Kanazawa, 2002). En este estudio es importante tomar en cuenta que la frecuencia de estimulación es sumamente baja lo que puede reflejarse en un efecto muy bajo o nulo en los blancos estimulados, que dan paso a la observación del efecto placebo de manera más evidente.

Resumiendo, los efectos de la EMTr de baja frecuencia en un meta-análisis, se reportó que esta modalidad de la técnica analizada en 8 estudios (319) pacientes representó una disminución significativa de 5 puntos en la parte III de la escala UPDRS (Zhu, Lu, Jin, Duan, Teng et al., 2015). Sin embargo, no se analizó su efecto en los síntomas no motores de la enfermedad, en la tabla 4 se resumen las características de los estudios que han utilizado a la EMTr de baja frecuencia en pacientes con EP.

<b>Autor</b>	<b>Año</b>	<b>H-Y</b>	<b>Ampli.</b>	<b>Hz</b>	<b>Días</b>	<b>Pulsos</b>	<b>Área</b>	<b>UPRDS</b>	
<b>Shimamoto</b>	2001	II-IV	0.31 T	0.2	60	2400	DLPFC BI	1	--
<b>Okabe</b>	2003	--	110	0.2	140	8000	M1 Bi	0	--
<b>Koch</b>	2005	--	90	1	1	900	SMA	1	--
<b>Zhang</b>	2005	II	110	1	90	NA	DLPFC Uni	1	--
<b>Jacobs</b>	2009	II-III	80	1	7	1800	SMA	1	--
<b>Shirota<sup>12</sup></b>	2013	II-IV	110	1	90	60000	SMA	1	Cuestionario de síntomas no motores

Tabla 4. EMTr de baja frecuencia en EP, con 1 se muestra a los estudios que demostraron mejoras significativas.

En contra parte se ha brindado estimulación de alta frecuencia (20 trenes de 5 pulsos a 10 Hz) en la corteza motora del pie, en un grupo experimental y en un grupo sham (Maruo, Hosomi, Shimokawa, Kishima, Oshino et al., 2013). Los autores encontraron mejoras significativas en los síntomas motores del grupo experimental, en contraste con el grupo sham. En ninguno de los dos grupos se observaron efectos en la sintomatología no motora (depresión y apatía). Lamentablemente los efectos no duraban más de 24 horas y la estimulación diaria no mostró efectos diferentes a una sola estimulación, pero si podría ser útil para mantener los efectos por un periodo más prolongado (Maruo et al., 2013).

En la modalidad de estimulación de alta frecuencia recientemente se han utilizado bobinas en forma de “H”, que permiten estimular áreas cerebrales más profundas. Se ha propuesto que este tipo de estimulación sobre la corteza motora primaria y áreas prefrontales bilaterales mostró efectos significativos en la subescala III del UPDRS. Los pacientes recibieron 3 sesiones semanales a lo largo de 4 semanas. Sin embargo, no reportan ningún tipo de seguimiento, por lo que no se conoce la duración a largo plazo de los efectos (Spagnolo, Volonté, Fichera, Chieffo, Houdayer et al., 2014).

Otro estudio similar es el de Brys y colaboradores en 2016, quien evaluó los efectos de 10 sesiones diarias de EMTr de alta frecuencia (10 HZ) en 50 pacientes con EP y depresión, los participantes fueron asignados aleatoriamente a 4 grupos (bilateral M1 + sham DLPC, DLPC + sham M1, M1 + DLPC, doble sham) y los evaluaron a la semana, 1 mes, 3 meses y 6 meses después de recibir la estimulación. Ellos observaron una disminución significativa de los síntomas motores en el grupo de M1 bilateral, pero no presentaron cambios en el estado de ánimo y lamentablemente los efectos no se mantuvieron en los seguimientos a los 3 y 6 meses. En los otros 3 grupos no hubo cambios significativos, lo que sugiere que el uso combinado de los dos blancos (M1 y DLPC), no beneficia la sintomatología motora ni emocional (Byrs, Fox, Agarwal, Biagioni, Dacpano et al., 2016).

La razón por la que la corteza prefrontal se ha usado como un blanco de la EMTr, se basa en la hipótesis de que esta área modula la liberación de dopamina en el estriado, (Spagnolo et al., 2014).

Se ha medido la liberación de dopamina en el núcleo caudado después de recibir EMTr de alta frecuencia (10Hz) en el área prefrontal dorsolateral izquierda de sujetos sanos, mediante la técnica de Tomografía por emisión de positrones (PET) con Craclopride (trazador de

benzamidas), el cual es inversamente proporcional a los niveles de dopamina extracelular. Los autores reportaron una liberación significativa de dopamina endógena en el núcleo caudado ipsilateral (Strafella, Paus, Barret & Dagher, 2001).

Este efecto se ha asociado de manera directa a la modulación de fibras costicoestriatales glutamatérgicas relacionado con la actividad de receptores ionotrópicos y metabotrópicos en el estriado. De manera indirecta se relaciona con el efecto de neuronas dopaminérgicas de la vía mesocortical en el mesencéfalo que influyen en el control de los síntomas (Strafella et al, 2001).

Es importante tomar en cuenta que la eficacia del tratamiento de EMTr, puede verse influida por la cantidad de neuronas dopaminérgicas en la sustancia nigra. Mediante un modelo en ratas se ha probado que, a mayor pérdida de estas células, menor plasticidad inducida por la EMTr de alta frecuencia. Lo que sugiere que la eficacia de dicho tratamiento se reduce conforme progresa la enfermedad, siendo de mayor utilidad en fases iniciales de la misma (Hsieh, Huang, Rotenberg, Pacual-Leone, Chiang et al, 2014). En la tabla 5 se resumen las características de los estudios que evaluaron los efectos de la EMTr de alta frecuencia en la sintomatología de la EP.

<b>Autor</b>	<b>Año</b>	<b>H-Y</b>	<b>Ampli.</b>	<b>Hz</b>	<b>Días</b>	<b>Pulsos</b>	<b>Área</b>	<b>UPRDS</b>	
<b>Benninger</b>	2011	II-IV	80	50	4	--	M1-DLPFC Bi	0	--
<b>Maruo</b>	2013	II-IV	100	10	3	1000	M1	1	MMSE
<b>Spagnolo</b>	2014	II	90	10	--	840	M1-PFC Uni	1	--
<b>Li</b>	2015	II-IV	-	10	12	1000	DLPFC	1	MMSE
<b>Byrs</b>	2016	II-IV	120	10	10	2000	M1-DLPFC	1	MoCA

Tabla 5. EMTr de alta frecuencia en EP, con 1 se muestra a los estudios que demostraron mejoras significativas.



Adicionalmente, se ha estudiado el efecto del Istradefylline, un antagonista del receptor A2 a adenosina, el cual ha reportado ser útil en el tratamiento de las discinesias en la EP. Se ha evaluado su eficacia en combinación con la EMTr, Li y colaboradores en 2015 estudiaron a 132 pacientes con EP y los asignaron aleatoriamente a cuatro grupos (grupo 1: 20mg/día + EMTr sham, grupo 2: 40mg/día + EMTr sham, placebo + EMTr (1Hz), grupo 4: placebo + EMTr (10Hz)). Sus resultados encontraron una tendencia a periodos off más cortos en los grupos que recibieron Istradefylline, sin embargo, los cuatro grupos mejoraron la sintomatología motora de manera significativa, pero no se observaron diferencias entre los cuatro grupos, lo que sugiere rangos de eficiencia muy similares tanto en el uso combinado de las técnicas, como en su uso en solitario (Li, Wu & Yi, 2015).

Se ha utilizado la EMT en la corteza motora primaria en combinación con la estimulación cerebral profunda, favoreciendo la excitabilidad de M1 hasta por 45 minutos, por lo que la estimulación cerebral profunda también puede modular actividad cortical si se guía hacia un área específica (Udupa, Bahl, Ni, Gunraj, Mazella et al, 2016).

Usando magnetoencefalografía se ha observado actividad anormal en la EP, principalmente altas amplitudes y bajas frecuencias, cuando se ha aplicado EMT con frecuencias de 8 -13 Hz por dos minutos en las regiones temporal, frontal occipital y el vertex la actividad anormal se atenúa. Lo anterior se refleja en una disminución importante de las discinesias y se beneficia el aprendizaje motor (Anninos, Adamopoulos, Kotini & Tsagas, 2016).

Con base en la revisión realizada se puede determinar que existe una inconsistencia en los resultados de estudios que utilizan EMTr como tratamiento para la EP, pues existe una gran variabilidad en los parámetros de la técnica y pocas investigaciones evalúan los efectos a largo plazo. Además, dichos estudios no evalúan los efectos cognitivos de este tratamiento y al ser

una técnica que la actividad cortical es de suma importancia conocer los efectos adversos que puede llegar a producir. Por lo anterior, la presente investigación busca aportar información sobre los efectos de esta técnica en el desempeño cognitivo de pacientes con EP.

## 5. Método

### 5.1 Planteamiento del problema

La Enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno neurodegenerativo, que provoca síntomas motores y alteraciones cognitivas, debido a la disminución en la producción de dopamina asociada a la muerte de las neuronas que producen dicho neurotransmisor y se alojan en la sustancia nigra. La falta de dopamina afecta varios circuitos entre ellos el nigroestriatal, mesolímbico y mesocortical, por lo que, la sintomatología de dicha enfermedad incluye una gran variedad de síntomas.

Es un trastorno de alta prevalencia y se estima que aumentara de manera considerable en las siguientes décadas. Hasta el día de hoy no se cuenta con una cura para este padecimiento debido a ello se usan tratamientos sintomatológicos, siendo el tratamiento de primera elección para estos pacientes el farmacológico (precursores de dopamina), pero éste genera diversos efectos secundarios después de consumirlo por varios años. Por lo que, se ha incursionado en la búsqueda de nuevos tratamientos como la Estimulación Magnética Transcraneal repetitiva (EMTr) con el propósito de mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Hasta el día de hoy existe inconsistencia en las investigaciones que han estudiado los efectos de la EMTr en pacientes con EP, lo que dificulta el considerarla como una forma de tratamiento útil para la enfermedad. Además, la mayoría de los estudios se centran en los efectos en los síntomas motores y evalúan de manera muy superficial los efectos en el funcionamiento cognitivo.

## 5.2 Justificación

La EP es un trastorno que impacta las esferas física, cognitiva, social y económica de los pacientes y su familia. Por lo que, se siguen buscando tratamientos que puedan mejorar su calidad de vida. La EMTr es un tratamiento poco invasivo que ha demostrado mejorar la sintomatología motora en pacientes con EP, pero aún no se han descrito sus efectos cognitivos. Al utilizar una técnica como la EMTr, la cual impacta la despolarización neuronal y por lo tanto la conectividad de las mismas, es de suma importancia reconocer los efectos de la técnica en el desempeño neuropsicológico en este tipo de pacientes.

La evaluación neuropsicológica nos permite determinar si el desempeño cognitivo de los pacientes asociado a diversos circuitos cortico-subcorticales se ve impactado por la aplicación de la técnica. El conocer los efectos neuropsicológicos de la EMTr es altamente relevante para las aplicaciones futuras de la técnica y el cuidado de la calidad de vida de los pacientes.

## 5.3 Pregunta de investigación

¿Qué efectos tendrá la EMTr en el desempeño cognitivo de los pacientes?

## 5.4 Objetivo

La presente investigación busca evaluar los efectos de la estimulación magnética transcraneal repetitiva en el desempeño cognitivo de pacientes con EP. Para ello se hizo una evaluación neuropsicológica cuantitativa del desempeño cognitivo general y el funcionamiento ejecutivo de los pacientes con pruebas estandarizadas en población mexicana. Además, se complementó la evaluación con escalas de ansiedad, depresión y competencia para actividades de la vida diaria.

Con el fin de hacer una comparación objetiva de los posibles cambios que se puedan dar con la EMTr, tomando en cuenta la funcionalidad del paciente en actividades básicas.

#### 5.4.1 Objetivos específicos

1. Comparar el perfil neuropsicológico de los pacientes en los diferentes momentos del protocolo: antes de recibir la EMTr, al terminar la 1a fase, la 2a fase de estimulación y el seguimiento a 6 meses.
2. Contrastar los efectos neuropsicológicos de los distintos blancos de estimulación (corteza motora suplementaria vs. corteza prefrontal dorsolateral).
3. Evaluar si el orden de estimulación de los blancos tiene un impacto en el desempeño neuropsicológico de los pacientes (comparación entre condiciones).
4. Correlacionar los cambios observados en las evaluaciones neuropsicológicas con la competencia de los pacientes para sus actividades diarias.

#### 5.5 Alcance del estudio

Descriptivo, comparativo y correlacional.

#### 5.6 Participantes

Muestra no probabilística por conveniencia conformada por un grupo de 6 pacientes con Parkinson en estadios H&Y III y IV, tratados con Levodopa y que cumplieran con todos los criterios de inclusión.

El tamaño de la muestra fue calculado mediante la fórmula para la comparación de dos medias:

$$n = \frac{2(Z_{\alpha}+Z_{\beta})^2 S^2}{d^2} = \frac{2(1.96+0.842)^2 6.29^2}{14.36^2} = \frac{2(2.802)^2 39.56}{206.21} = \frac{621.19}{206.21} = 3.01$$

n= Número de pacientes de la muestra.

Z alfa= 0.05 = 1.96, Z beta= 0.2 = 0.842

S= Variación de la variable cuantitativa en grupo de referencia =  $(6.29)^2$  es la varianza de los puntos del UPDRS total al final de las dos semanas posteriores a la EMT (Estudio Piloto, Hospital General de México, 2013).

d= Valor mínimo de la referencia que se desea detectar que corresponde a una disminución de 14 puntos del total de la escala UPDRS (Spagnolo et al,2014).

De acuerdo al cálculo de tamaño de la muestra se considera que deben ser incluidos al menos 3 pacientes en cada condición.

La determinación del número de pacientes se basó en: la formula anterior, la capacidad del consultorio donde se lleva a cabo la estimulación y los criterios de inclusión y exclusión.

#### 5.7 Criterios de inclusión

- Pacientes con enfermedad de Parkinson, en estadios H&Y III y IV (según los criterios del banco de cerebros UKPDBBS) que responden al tratamiento con Levodopa.
- Sin ninguna alteración neurológica agregada (Demencia).
- Sexo indistinto.
- 45 a 65 años de edad.
- Escolaridad mínima: primaria.
- Aceptar participar en el estudio voluntariamente.
- Firmar el consentimiento informado.

## 5.8 Criterios de exclusión

- Demencia.
- Alteración neurológica agregada.
- Alteraciones psiquiátricas (ansiedad o depresión severas).
- Alteraciones visuales y/o auditivas no corregidas.
- Haber sido tratados quirúrgicamente.

## 5.9 Criterios de eliminación

- Abandonar voluntariamente el protocolo de investigación.
- Interrumpir las sesiones de estimulación.
- Dejar de acudir a las sesiones de seguimiento.

## 5.10 Variables

### Variable Dependiente:

Desempeño cognitivo: procesos mentales que nos permiten llevar a cabo cualquier tarea.

Hacen posible que el sujeto tenga un papel activo en los procesos de recepción, selección, transformación, almacenamiento, elaboración y recuperación de la información, lo que le permite desenvolverse en el mundo que le rodea (Ostrosky, 2000). Para el presente estudio se tomará como desempeño cognitivo a las puntuaciones obtenidas por los pacientes en las distintas tareas de las pruebas (MMP, Neuropsi Breve y BANFE).

#### Variables Independientes:

- EP: Pacientes que cuenten con el diagnóstico de EP en estadios Hoen & Yahr III y IV (confirmado por un neurólogo especialista en trastornos de movimiento), que respondan al tratamiento con Levodopa.
- Orden en el que se estimularán SMA y DLPFC: asignación aleatoria a cualquiera de las dos condiciones (SMA/DLPFC o DLPFC/SMA).

#### 5.11 Consideraciones Éticas

El protocolo siguió los preceptos publicados en la declaración de Helsinki.

Fue aprobado por del Comité de ética del Hospital Ángeles del Pedregal. Todos los participantes firmaron una carta de consentimiento informado, en el que se detalla en que consiste la participación y los riesgos que se pudieran presentar.

Los participantes fueron libres de permanecer o retirarse del protocolo en cualquier momento.

#### 5.12 Procedimiento

Los pacientes fueron reclutados de la Fundación Mexicana de Parkinson mediante la Asociación Cognitive Science y tanto las evaluaciones como las sesiones de estimulación se llevaron a cabo en el servicio de Neurocirugía del Hospital Ángeles del Pedregal.

La evaluación neuropsicológica completa se realizó en 2 sesiones de una hora:

- En la primera sesión se brindó la explicación del protocolo de evaluación neuropsicológica y se solicitó la firma del consentimiento informado, posteriormente se realizó una historia clínica del paciente y se prosiguió a realizar el Mini Mental Parkinson (MMP; Mahieux, 1995), NEUROPSI Breve (Ostrosky, Ardila, Rosselli,



2000) y los inventarios de depresión y ansiedad (BDI; Beck y Steer, 1985; adaptación mexicana: Jurado, Villegas, Méndez, Rodríguez, Lopereña, Varela, 1988; BAI; Beck, Epstein, Brown, 1988; adaptación mexicana: Robles, Varela, Jurado & Páez, 2011).

- En la segunda sesión se aplicó la Batería Neuropsicológica de Funciones Ejecutivas y Lóbulos Frontales (Flores, Ostrosky, Lozano, 2012).

En las revaloraciones se utilizó el procedimiento anterior junto con el examen neurológico, pero se sustituyó la historia clínica por una entrevista breve sobre el estado del paciente en ese momento.

Inicialmente se evaluaron 16 pacientes, de los cuales se eligieron 6 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y que en consenso del grupo de neuropsicólogos, neurólogos, neurocirujanos y médicos internistas se consideraron candidatos adecuados a recibir la estimulación.

Posteriormente se dividió a la población en 2 condiciones de manera aleatoria:

- La condición 1 recibió una primera fase de EMTr en el área prefrontal dorsolateral (contralateral al hemicuerpo de mayor afectación), la cual tuvo una amplitud al 90% del umbral motor, con frecuencia de 1 Hertz, durante 20 minutos, 5 días a la semana por 4 semanas.
- La condición 2 recibió la estimulación en el área motora suplementaria (contralateral al hemicuerpo de mayor afectación), con las mismas características de estimulación que la condición 1.

Al finalizar la primera fase de estimulación se dio un periodo de descanso (wash out) de 4 a 5 meses, en el cual los pacientes no recibirán EMTr y se realizó la primera revaloración en este periodo.

- La segunda fase de estimulación comenzó al concluir el periodo de wash out y siguió las mismas características de estimulación que la fase inicial, lo que se diferenció fueron los blancos de estimulación; la condición 1 recibió la estimulación en el área motora suplementaria y la condición 2 en el área prefrontal dorsolateral (contralateral al hemisferio de mayor afectación).

Posterior a la culminación de la segunda fase de estimulación se realizó una segunda revaloración (neuropsicológica y neurológica) para comparar su desempeño después de recibir la estimulación. Finalmente se hizo una evaluación de seguimiento 6 meses después de concluir el tratamiento, para verificar si los efectos se mantenían.

#### 5.13 Instrumentos

- Mini-Mental Parkinson (MMP; Mahieux, 1995). Permite sospechar presencia de demencia en pacientes con EP, evalúa procesos de orientación, atención, memoria, comprensión y abstracción de la información.
- NEUROPSI breve (Ostrosky, Ardila, Rosselli, 2000). Batería neuropsicológica que evalúa los dominios de orientación, atención, memoria, lenguaje, procesamiento visoespacial y funciones ejecutivas. Además, cuenta con perfiles por edad y escolaridad para población mexicana.
- Batería de Funciones Ejecutivas y Lóbulos Frontales (Flores, Ostrosky, Lozano, 2012) Batería neuropsicológica que permite la evaluación de las funciones ejecutivas mediante 15 procesos relacionados, los cuales se agrupan en tres áreas específicas: Orbitomedial, Prefrontal Anterior y Dorsolateral. Cuenta con perfiles por edad y escolaridad para población mexicana. Al ser la corteza prefrontal dorsolateral uno de los blancos, se

consideró de suma importancia evaluar tareas relacionadas con el funcionamiento de estos circuitos.

- Inventario de Ansiedad y Depresión de Beck (BDI; Beck y Steer, 1985; adaptación mexicana: Jurado, Villegas, Méndez, Rodríguez, Lopereña, Varela, 1988; BAI; Beck, Epstein, Brown, 1988; adaptación mexicana: Robles, Varela, Jurado & Páez, 2011) Permite detectar síntomas de ansiedad y depresión. Cuenta con puntos de corte “mínima”, “leve”, “moderada” o “grave” para ansiedad y depresión. Al ser síntomas de alta prevalencia en la EP, se consideró importante conocer el estado emocional de los pacientes.
- Escalas de competencia para el paciente y el familiar (Prigatano, 1986). Es una escala Likert que evalúa 30 tareas comportamentales (abarca áreas de actividades de la vida diaria, habilidades sociales, estado emocional y memoria). Tanto el paciente como otra persona significativa estiman la facilidad con la que el sujeto es capaz de realizar actividades funcionales como vestirse, asearse, preparar su comida, adaptarse a cambios, controlar sus emociones, mantener conversaciones, manejar su dinero, recordar información importante, programar sus actividades, entre otras. Las puntuaciones van desde 1, que indica "no puedo hacerlo", hasta 5, que indica "puedo hacerlo con facilidad". Es rápida de administrar y fácil de interpretar. Permite obtener información sobre la funcionalidad del paciente en sus actividades diarias, las cuales comúnmente se ven afectadas en la EP.
- Escala Atenas de Insomnio (Soldatos et al 2000; Nenclares et al, 2005). Esta escala está diseñada para registrar la propia percepción de las dificultades del sueño que el paciente pueda presentar: en la iniciación, mantenimiento y sensación de descanso.

#### 5.14 Análisis de los resultados

A lo largo del estudio se siguieron los principios CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials), lo que permite mejorar la calidad de la comunicación de los ensayos clínicos.

Para el análisis de los resultados se utilizará estadística no paramétrica debido al tamaño de la población y por el nivel de medición ordinal de las escalas de competencia.

Para las comparaciones pre, post y el seguimiento a 6 meses se utilizará la Prueba de Friedman para más de dos muestras repetidas. Se espera que existan diferencias significativas positivas en las ejecuciones posteriores al tratamiento en comparación con las previas al mismo.

Se contrastará el desempeño cognitivo de las dos condiciones, en el periodo de wash out, mediante la prueba U de Mann Whitney, se utilizará esta misma prueba para comparar el desempeño de las dos condiciones al finalizar la 2a fase de EMTr. Este tipo de análisis pretende dilucidar si el blanco de estimulación genera efectos diferenciales en el desempeño de los pacientes.

Por último, se usarán correlaciones de Spearman para relacionar los puntajes de las pruebas neuropsicológicas con las escalas de competencia para la vida diaria de los pacientes.

Cualitativamente se determinará si los pacientes cursan con deterioro cognitivo leve y en caso de hacerlo de que tipo, siguiendo los criterios de Petersen & Negash, 2008.

## 5. Resultados

A continuación, se presenta el diagrama de flujo siguiendo los principios CONSORT del presente estudio.

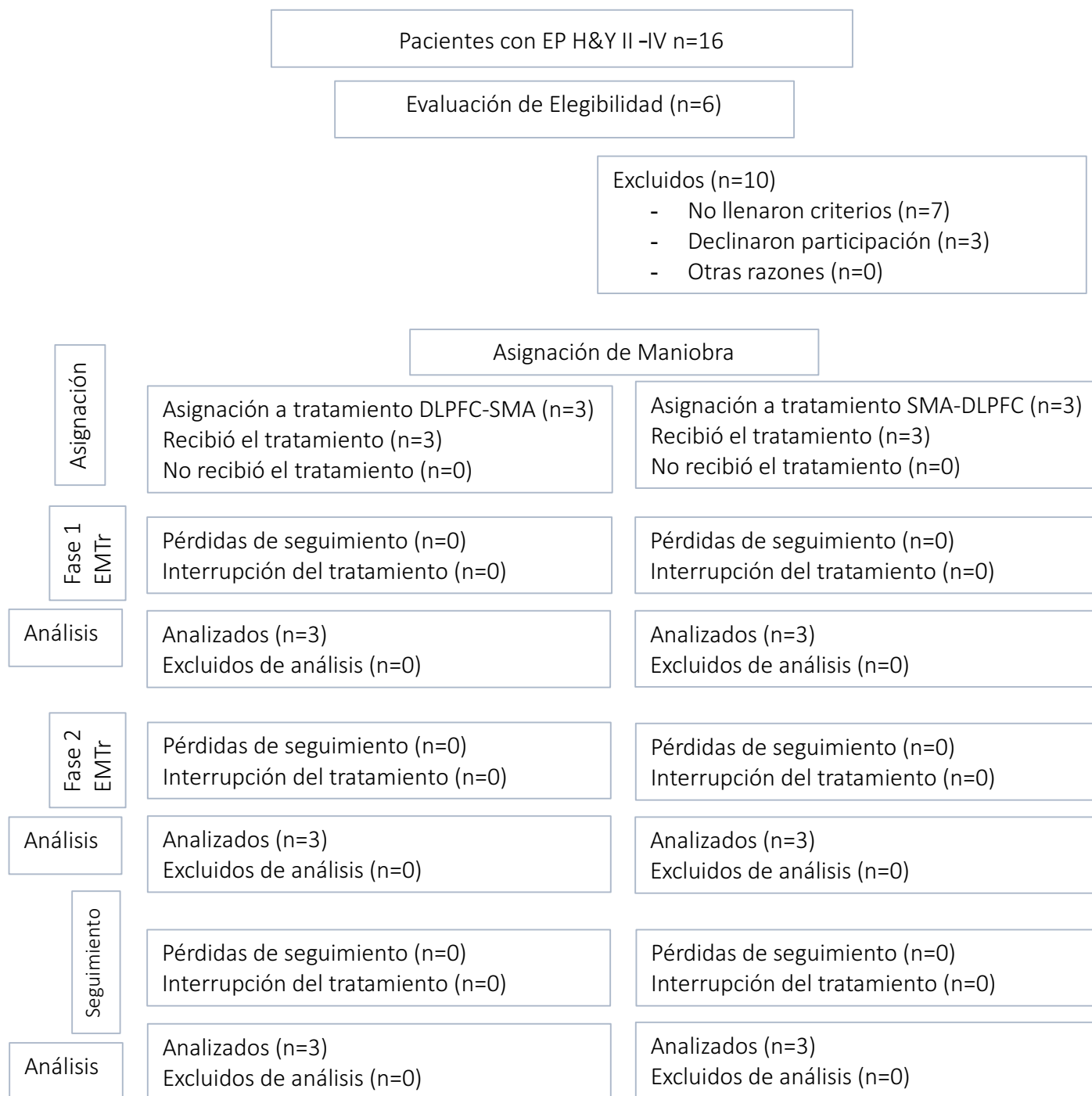


Figura 9. Diagrama de flujo CONSORT.

En la Figura 9 se presenta el CONSORT en el cual se detalla el número de pacientes que se evaluaron en total en la fase de reclutamiento de la muestra, también se presenta la cantidad de pacientes excluidos y la razón por la que no se incluyeron en el protocolo.

Se reclutaron un total de 16 pacientes, a los cuales se les realizó una evaluación neuropsicológica y neurológica, de los cuales se excluyeron 3 por síntomas severos de ansiedad, 2 por síntomas de depresión severos, 2 por sospecha de demencia y 3 decidieron no recibir el tratamiento. La muestra quedó conformada por 6 pacientes: 3 mujeres y 3 hombres, en las tablas 6 y 7 se muestran los datos demográficos y neuropsicológicos de la muestra.

	Edad	Escolaridad	Años de evolución	Dosis Levodopa mg/día	UPDRS III
Media	58.6	10.83	7.16	354.4	22.33
D.S.	5.3	4.57	2.04	200.8	6.71

Tabla 6. Datos demográficos de la muestra, UPDRS III: Puntaje en la escala UPDRS en el apartado III, mg/día: miligramos por día.

	MMP	NEUROPSI	Orbitomedial	Prefrontal Ant.	Dorsolateral	Total BANFE	BAI	BDI
Media	28.5	109	103.33	99.66	96.83	93.16	9.66	7.8
D.S.	2.88	7.09	21.74	13.93	21.44	14.6	7.06	6.2

Tabla 7. Datos neuropsicológicos y del estado de ánimo de la muestra, MMP: Mini-Mental-Parkinson, NEUROPSI: Evaluación Neuropsicológica Breve, BANFE: Batería Neuropsicológica de Funciones Ejecutivas y Lóbulos Frontales, BAI: Inventario de Ansiedad de Beck, BDI: Inventario de Depresión de Beck.

Los datos sugieren que la media de la muestra se encuentra en rangos normales en cuanto al desempeño cognitivo, la media de los síntomas de ansiedad se encuentra en el rango leve y los depresivos en el rango mínimo.

### 6.1 Análisis de todos los pacientes

A continuación, se presenta el desempeño promedio de todos los pacientes en las diferentes pruebas neuropsicológicas: en la figura 10 se observa un perfil de ejecución dentro del rango normal en las cuatro evaluaciones realizadas, siendo los movimientos alternos la tarea con mayor dificultad para los pacientes, lo que es esperado para la EP. Se puede reportar pocos cambios en las diferentes evaluaciones, sin embargo, existe una mejora en la tarea de movimientos alternos durante la estimulación, lo que no se mantiene en el seguimiento.

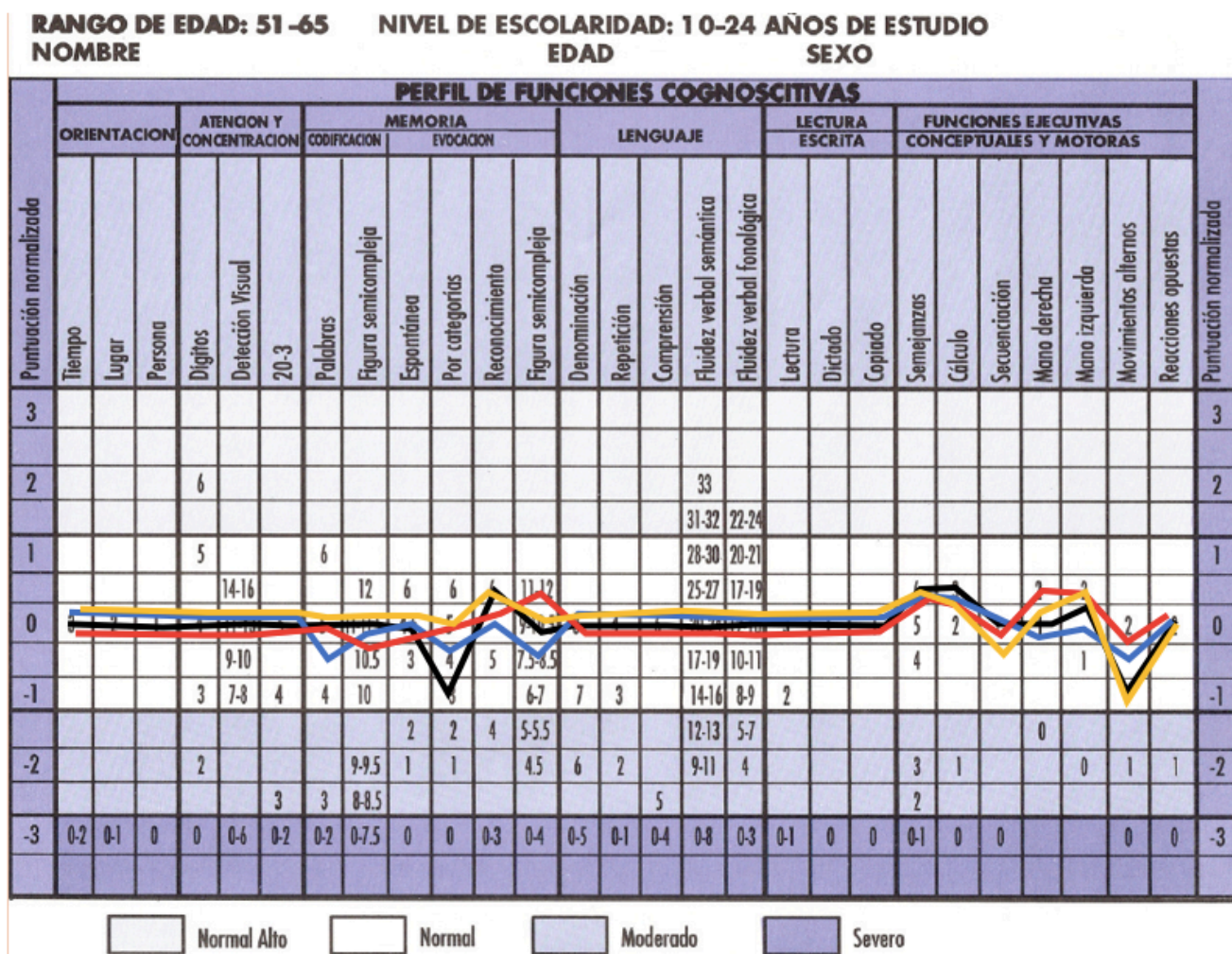


Figura 10. Desempeño promedio de los pacientes en la Evaluación Neuropsicológica Breve NEUROPSI. En negro se muestra su desempeño en marzo de 2016 (Pre), en azul su ejecución en enero 2017 (Wash out), en rojo su desempeño en julio 2017 (Post) y en amarillo su ejecución en febrero 2018 (Seguimiento).



PERFIL DE 56-65 AÑOS ESCOLARIDAD 10-24 AÑOS

Puntuación normalizada	MEMORIA DE TRABAJO												FUNCIONES EJECUTIVAS												Puntuación normalizada									
	Señalamiento autodirigido Aciertos	Señalamiento autodirigido Perseveraciones	Señalamiento autodirigido Tiempo	Ordenamiento alfabético 1 # de ensayo	Ordenamiento alfabético 2 # de ensayo	Ordenamiento alfabético 3 # de ensayo	Resta 40-3 Aciertos	Resta 40-3 Tiempo	Resta 100-7 Aciertos	Resta 100-7 Tiempo	Suma consecutiva Aciertos	Suma consecutiva Tiempo	Memoria visoespacial Nivel máximo	Memoria visoespacial Perseveraciones	Memoria visoespacial Errores de orden	Laberintos Planeación	Laberintos Tiempo	Clasificación de cartas Aciertos	Clasificación de cartas Perseveraciones	Clasificación de cartas Perseveraciones diferidas	Clasificación de cartas Tiempo	Clasificación semántica Total de categorías	Clasificación semántica Promedio animales total	Clasificación semántica Puntuación total		Fluidez verbal Aciertos	Fluidez verbal Perseveraciones	Torre Hanoi 3 discos Total movimientos	Torre Hanoi 3 discos Tiempo	Torre Hanoi 4 discos Total movimientos	Torre Hanoi 4 discos Tiempo			
19												1-10						58-64			1-127	>16	>12	>43	>36							19		
18												11-16						56-57			127-149	15		40-42	34-35							18		
17	23-25										1-16							53-55			150-172	14	11	38-39	33							17		
16						1					17-21							51-52			173-195	13	10	35-37	31-32							16		
15	22	0	1-14		1						22-26							48-50	0		196-217	12		32-34	29-30					1-12		15		
14		1	15-30			2					27-30	14						45-47	1-2	0	218-240	11	9	30-31	28			1-14	14	13-39		14		
13	2	2	31-49		2						31-35	13						43-44	3-5	1-2	241-263	10	8	27-29	26-27	0	7	15-31	15-16	40-67		13		
12			50-67			3					36-40							41-46			264-286			25-26	24-25			8	32-48	17-19	68-94		12	
11	1	1	68-86		1						44-44	11						47-52	3		287-309			21-24	22-23			7	49-64	50-52	85-102		11	
10	5	5	87-104		3	4					45-49	10						59-64	2		310-331			21-24	22-23			21	11	13-24	13-14	149-149		10
9	19	7	105-123		2	4					50-54	9						65-70			332-354			17-18	19-20	3	12-13	82-97	23-27	150-176		9		
8	7	7	124-142		5						55-59	8						71-76	1		355-377	5		15-17	17-18	4	14	98-114	120-130	177-204		8		
7	18	8	143-160		3						60-63	7						77-82		3	418-438	4	4	12-14	16		15-16	115-130	31-33	165-231		7		
6		9	161-179		5						64-68	5-6						83-88		6	443-463	3		10-11		5	17	131-147	33-35	232-259		6		
5	17	10	181-197								69-73	4						89-94		4	468-488	2	3	7-9	12-13	6	18-19	148-163	36-38	260-286		5		
4		11	198-216		4						74-77	3						95-100		8	493-513	1	2	5-6	10-11		20	164-180	39-40	287-313		4		
3	16	12	217-234								78-82	2						101-106		5	518-538	0		2-4	9	7	21-22	181-197	41-43	314-341		3		
2		13	235-253		5						83-87	1						107-112		10	543-563	1	0-1	7-8	8	23	198-213	44-46	342-368		2			
1	0-15	>14	>254								0-8	>88	0					>312	0-14	>113						0-6	>9	>24	>214	>47	>369		1	

Grado de alteración de las funciones cognitivas:  NORMAL ALTO  NORMAL  LEVE-MODERADO  SEVERO

Figura 11. Desempeño promedio de los pacientes en tareas de memoria de trabajo y funciones ejecutivas de la BANFE. En negro se muestra su desempeño en marzo de 2016 (Pre), en azul su ejecución en enero 2017(Wash out), en rojo su desempeño en julio 2017 (Post) y en amarillo su ejecución en febrero 2018 (Seguimiento).



Puntuación normalizada	ANTERIOR					ORBITOMEDIAL										Puntuación normalizada
	Clasificación semántica Total categorías abstractas	Refranes Tiempo	Refranes Aciertos	Metamemoria Errores negativos	Metamemoria Errores positivos	Stroop A Errores tipo stroop	Stroop A Tiempo	Stroop A Puntuación total	Stroop B Errores tipo stroop	Stroop B Tiempo	Stroop B Puntuación total	Laberintos Atravesar	Juego de cartas Porcentaje cartas de riesgo	Juego de cartas Puntuación total	Clasificación de cartas Errores de mantenimiento	
19																19
18	10									1-30						18
17	9								1-11	38-30			1-8	>55		17
16	8	1-6	5						12-28	47-39			9-12	50-54		16
15		7-21							29-45	56-48			13-16	45-49		15
14	7	22-37							46-62	57-65			17-21	41-44		14
13	6	38-53		0		0	63-79	84	0	66-74	84		22-25	36-40		13
12	5	54-69		1	0		80-96	82-83		75-83			26-29	31-35	0	12
11	4	84-70		2	1		67-74	71-70		74-81			30-34	26-28		11
10	4	101-97		3	2		110-108	77-80		93-91			35-38	22-25		10
9	3	107-116	3	4		4	130-146	77-78	3	102-110	81		39-42	17-21		9
8	2	117-112		5		5	147-163	75-76	4	111-119		2	43-47	12-16		8
7		133-147		6-7			164-180	74		120-128	80		48-51	8-11	2	7
6	1	148-163	2	8	6	6	181-197	72-73	5	129-137	76	3	52-55	3-7	3	6
5		164-179		9	7		198-213	70-71	6	138-146			56-60	1-2		5
4		180-195			8	7	214-230	69	7	147-155	78	4	61-64		4	4
3		196-211	1	10	9	8	231-247	67-68		156-164	77	5	65-68			3
2		212-228		11		9	248-264	65-66	8	165-173			69-72		5	2
1		>229		>12	>10	>10	>265	0-64	>9	>174	0-76	6	>73		6	1

Grado de alteración de las funciones cognitivas:  NORMAL ALTO  NORMAL  LEVE-MODERADO  SEVERO

Figura 12. Desempeño promedio de los pacientes en tareas relacionadas con el área prefrontal anterior y orbitomedial de la BANFE. En negro se muestra su desempeño en marzo de 2016 (Pre), en azul su ejecución en enero 2017 (Wash out), en rojo su desempeño en julio 2017 (Post) y en amarillo su ejecución en febrero 2018 (Seguimiento).

En la figura 11 se observa el desempeño promedio de los pacientes en tareas de memoria de trabajo y funciones ejecutivas, el cual se encuentra en el rango esperado a excepción del tiempo de ejecución en el señalamiento autodirigido y en la clasificación de cartas, siendo tareas que implican un componente motor, también se observa un bajo desempeño en la fluidez verbal de verbos y en el ordenamiento alfabético.

La figura 12 muestra el perfil de ejecución en tareas relacionadas con el funcionamiento de circuitos prefrontales y orbitomediales, donde la ejecución promedio se ubica en el rango normal, pero con dificultades en la sobrestimación de sus capacidades cognitivas.

### 6.1.1 Análisis estadístico

#### Prueba de Wilcoxon

Se contrastaron los diferentes momentos de evaluación (Wash-out, Post y Seguimiento) con la evaluación inicial (PRE) con una significancia de  $p < .05$ , en la tabla 8 se puede observar que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas a excepción del Total de la BANFE en el periodo Post con la evaluación inicial (figura 13). Se identifican tendencias a un mejor desempeño en el MiniMental, NEUROPSI, Dorsolateral y BANFE Total; También se observa una tendencia un aumento en los síntomas de ansiedad y depresión junto con una ligera disminución de la sintomatología motora. Los puntajes Orbitomedial y prefrontal anterior presentan una tendencia a disminuir al finalizar la primera fase de estimulación, pero mejoran al finalizar la EMTr y en el periodo de seguimiento su puntaje es similar a la evaluación inicial.

		MMP	NEUROPSI	Orbitomedial	Prefrontal Ant.	Dorsolateral	Total BANFE	BAI	BDI	Atenas	UPDRS
PRE	Media	28.5	109	103.33	99.66	96.83	93.16	9.66	7.83	3.8	33.17
	D.S.	2.88	7.09	21.74	13.93	21.44	14.6	7.06	6.21	3.346	20.36
Wash-out	Media	29.83	109.16	99.33	89.16	105.5	95.5	13.83	6	5.33	28.0
	D.S.	1.16	9.19	28.84	15.03	24.76	28.69	9.15	2.19	4.03	19.12
p (Wilcoxon)		0.273	0.528	0.588	0.176	0.225	0.463	0.463	0.6	0.077	0.093
POST	Media	30.6	114.5	114.6	95	114.1	115	12.5	6.3	6.5	24.17
	D.S.	0.81	8.82	13.57	19.17	15.05	15.08	7.23	1.86	6.09	13.43
p (Wilcoxon)		0.104	0.116	0.345	0.414	0.116	<b>0.043*</b>	0.461	0.59	0.168	0.344
Seguimiento	Media	30.33	113.66	105	97.16	104.16	104.66	13	8	6.33	
	D.S.	1.03	7.36	14.46	11.65	16.5	16.21	8.24	4.04	5.2	
p (Wilcoxon)		0.167	0.141	0.753	0.334	0.249	0.116	0.197	0.893	0.144	
P (Friedman)		0.203	0.284	0.712	0.285	0.325	0.125	0.899	0.713	0.409	0.513

Tabla 8. Prueba de Wilcoxon y de Friedman, contrastando la ejecución de los pacientes en los diferentes momentos de evaluación, MMP: Mini-Mental-Parkinson, NEUROPSI: Evaluación Neuropsicológica Breve, BANFE: Batería Neuropsicológica de Funciones Ejecutivas y Lóbulos Frontales, BAI: Inventario de Ansiedad de Beck, BDI: Inventario de Depresión de Beck. \*\* La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral). \* La correlación es significativa en el nivel 0,05 (bilateral).

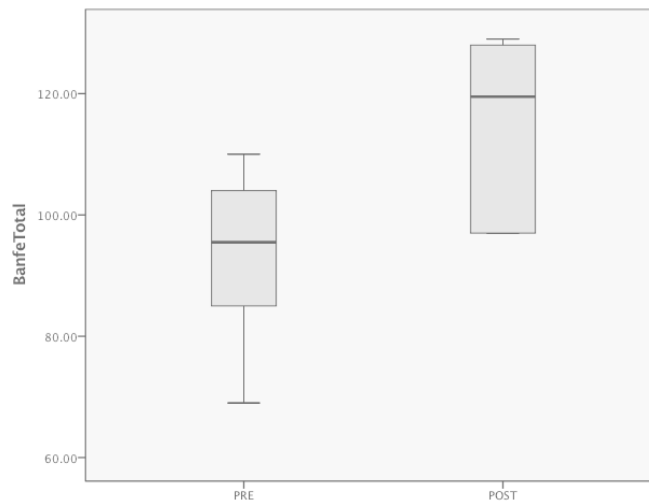


Figura 13. Gráfica de cajas con las medias del puntaje de la BANFE total en la evaluación pre y post.

### Prueba de Friedman

Se compararon como 4 muestras relacionadas los puntajes de las pruebas neuropsicológicas y de las escalas de ansiedad, depresión e insomnio en los cuatro momentos de evaluación con una significancia de  $p < .05$ , como muestra la tabla 8 no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las evaluaciones, lo que sugiere que el desempeño cognitivo de los pacientes se mantiene estable durante la EMTr.

### Correlaciones de Spearman

Se correlacionaron las variables de edad, escolaridad, MiniMental-Parkinson, NEUROPSI Total, BANFE, Orbitomedial, Prefrontal Anterior, Dorsolateral, síntomas de ansiedad, depresión e insomnio y el nivel de competencia del paciente para realizar sus actividades de la vida diaria (percibido por él y por su familiar cercano) con una significancia de  $p < .05$  en cada uno de los momentos de evaluación: dichas tablas se pueden consultar en el Anexo 1.

En la evaluación inicial se encontró una correlación negativa estadísticamente significativa ( $p=.008$ ) entre la edad y el puntaje de MiniMental Parkinson (figura 14). Una correlación positiva estadísticamente significativa ( $p=.005$ ) entre los puntajes totales de la BANFE y NEUROPSI (figura 15).

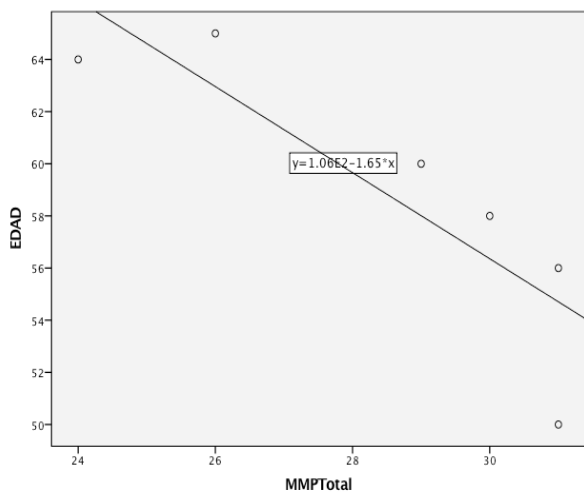


Figura 14. Correlación negativa entre la edad y el puntaje de Mini Mental Parkinson.

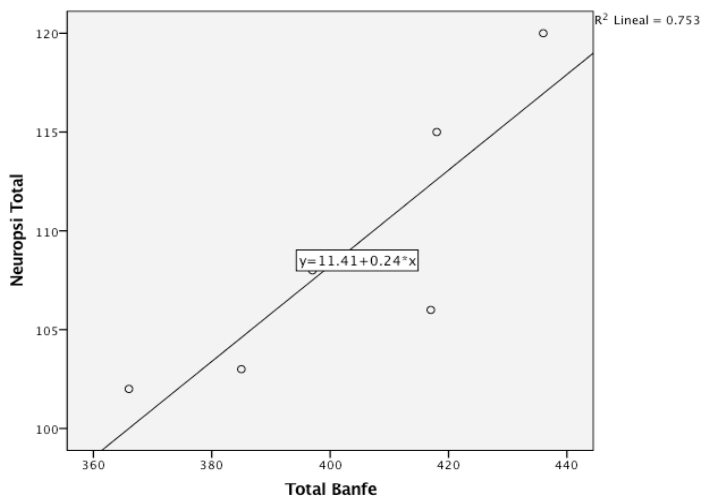


Figura 15. Correlación positiva entre el puntaje de NEUROPSI Total y puntaje total de la BANFE.

También se encontró una correlación positiva estadísticamente significativa ( $p=.005$ ) entre el puntaje total del NEUROPSI y el puntaje dorsolateral de la BANFE (figura 16), una correlación negativa estadísticamente significativa ( $p=.015$ ) entre puntaje total del NEUROPSI y la competencia para realizar actividades diarias percibida por el familiar (figura 17).

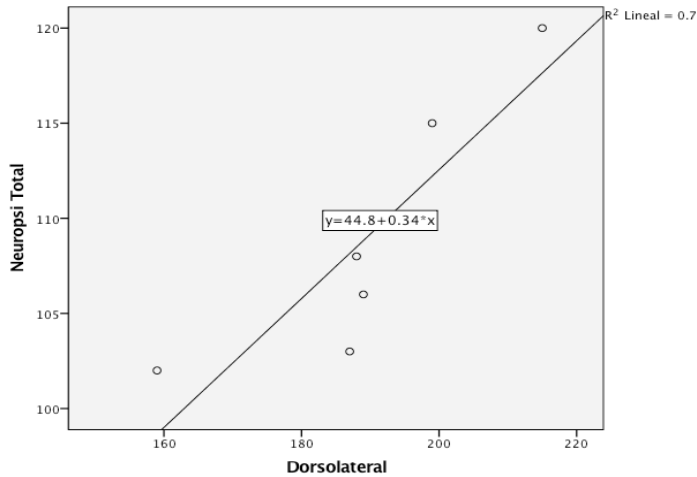


Figura 16. Correlación positiva entre el puntaje total del NEUROPSI y en puntaje Dorsolateral de la BANFE

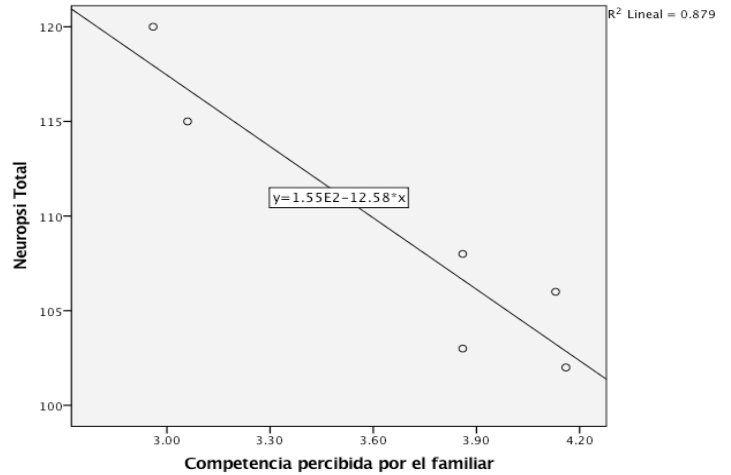


Figura 17. Correlación negativa entre el puntaje total del NEUROPSI y la competencia percibida por el familiar.

Adicionalmente, existe una correlación negativa estadísticamente significativa ( $p=.05$ ) entre puntaje dorsolateral y la competencia para realizar actividades diarias percibida por el familiar (figura 18), una correlación negativa estadísticamente significativa ( $p=.05$ ) entre puntaje total de la BANFE y la competencia para realizar actividades diarias percibida por el familiar (figura 19). Finalmente se observa una correlación negativa estadísticamente significativa ( $p=.001$ ) entre los síntomas de ansiedad y la competencia para realizar actividades diarias percibida por el propio paciente (figura 20).

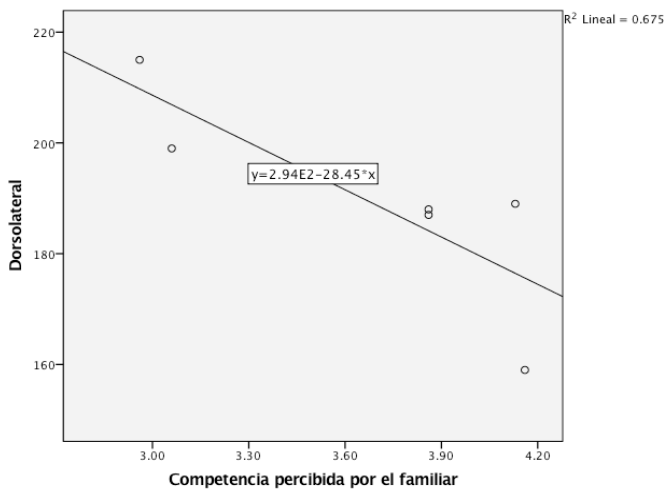


Figura 18. Correlación negativa entre el puntaje dorsolateral la competencia percibida por el familiar.

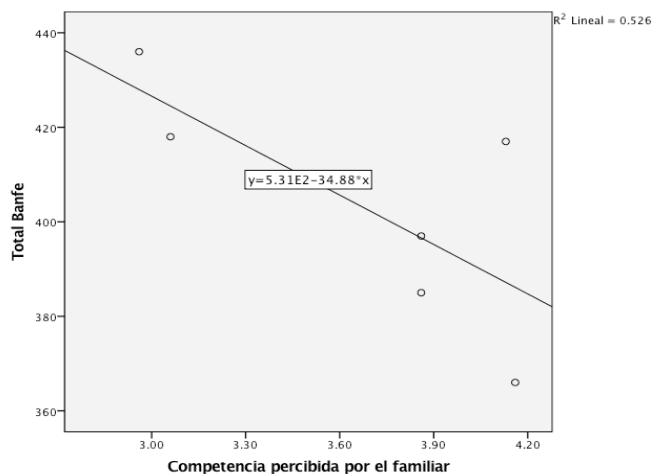


Figura 19. Correlación negativa entre el puntaje total de la BANFE y la competencia percibida por el familiar.

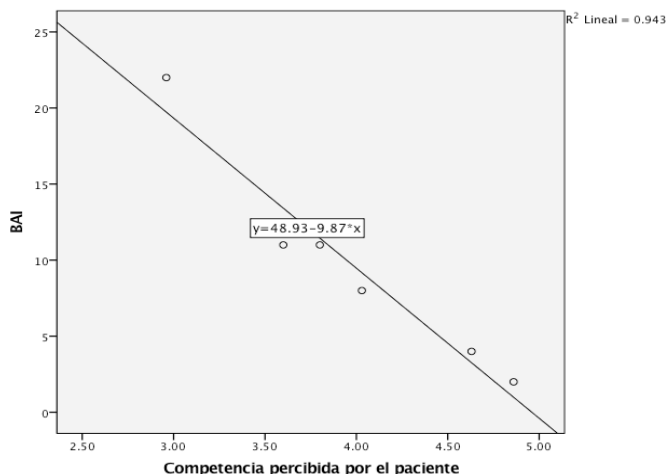


Figura 20. Correlación negativa entre la sintomatología ansiosa y la competencia percibida por el paciente.

En el periodo de wash-out al terminar la primera fase de estimulación se encontraron correlaciones negativas estadísticamente significativas de la edad con el puntaje total del NEUROPSI ( $p=.005$ ) (figura 21), el puntaje orbitomedial ( $p=.005$ ) (figura 22), dorsolateral ( $p=.042$ ) (figura 23) y total de la BANFE ( $p=.042$ ) (figura 24). La edad también correlacionó positivamente con el nivel de competencia en las actividades diarias del paciente percibida por el familiar ( $p=.001$ ) (figura 25).

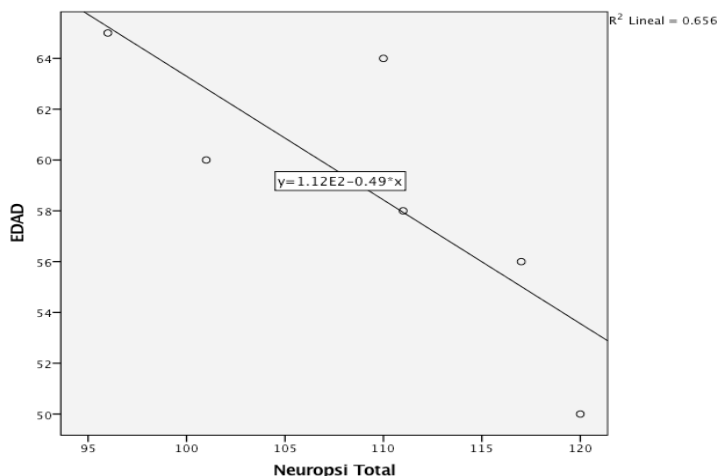


Figura 21. Correlación negativa entre la edad y el puntaje Total del NEUROPSI.

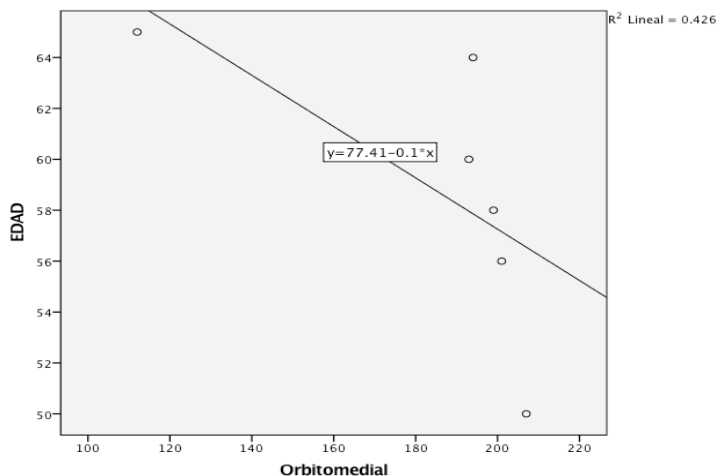


Figura 22. Correlación negativa entre la edad y el puntaje Orbitomedial.

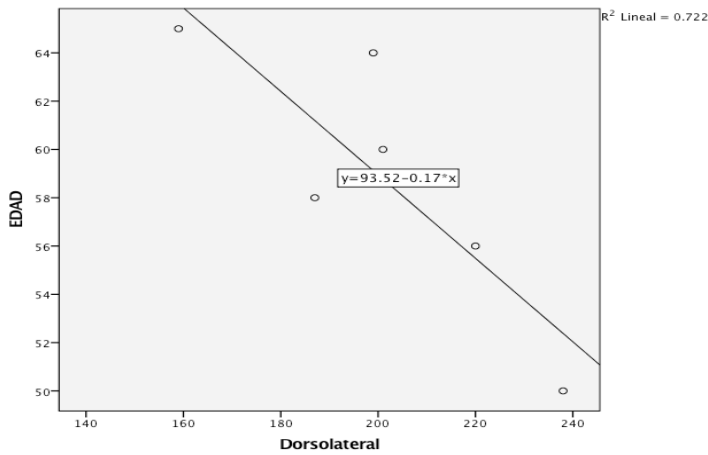


Figura 23. Correlación negativa entre la edad y el puntaje dorsolateral.

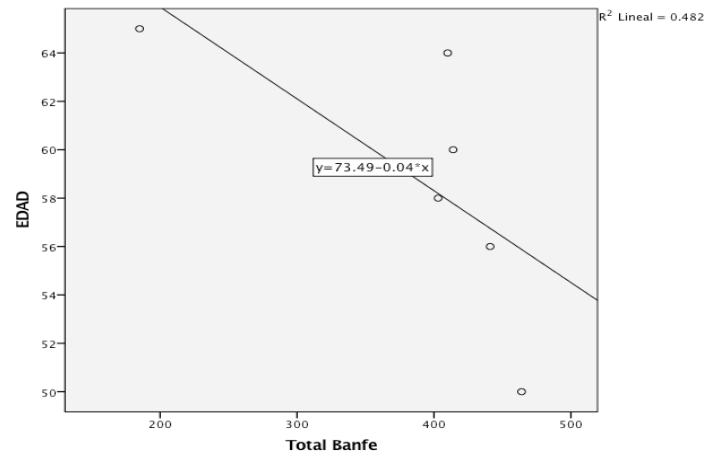


Figura 24. Correlación negativa entre la edad y el puntaje Total de la BANFE.

El puntaje total del NEUROPSI correlaciona positivamente el puntaje orbitomedial ( $p=.001$ ) (figura 26) y negativamente con la competencia percibida por el familiar ( $p=.001$ ) (figura 27). La competencia percibida por el familiar también correlaciona negativamente con el puntaje orbitomedial ( $p=.001$ ) (figura 28).

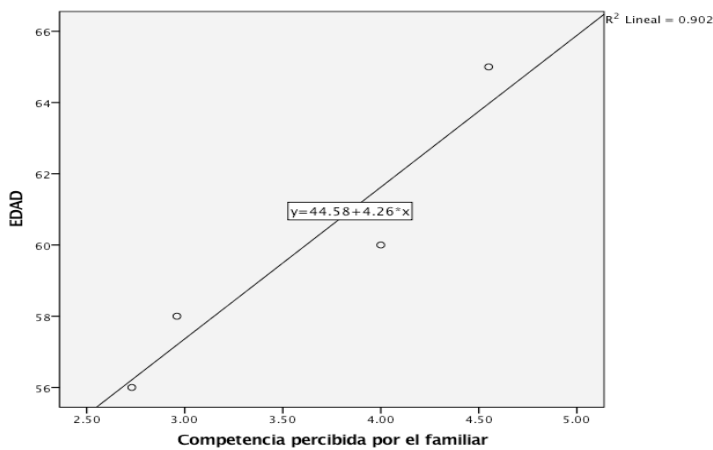


Figura 25. Correlación positiva entre la edad y el nivel de competencia percibido por el familiar.

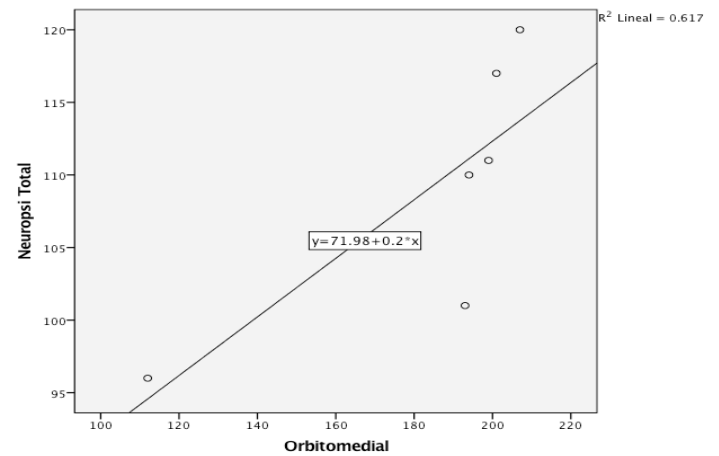


Figura 26. Correlación positiva entre el puntaje total del Neuropsi y el puntaje orbitomedial.

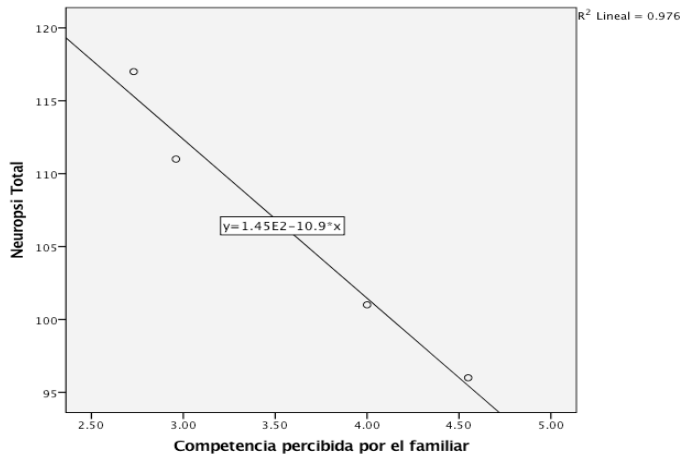


Figura 27. Correlación negativa entre el puntaje total del NEUROPSI y el nivel de Competencia percibido por el familiar.

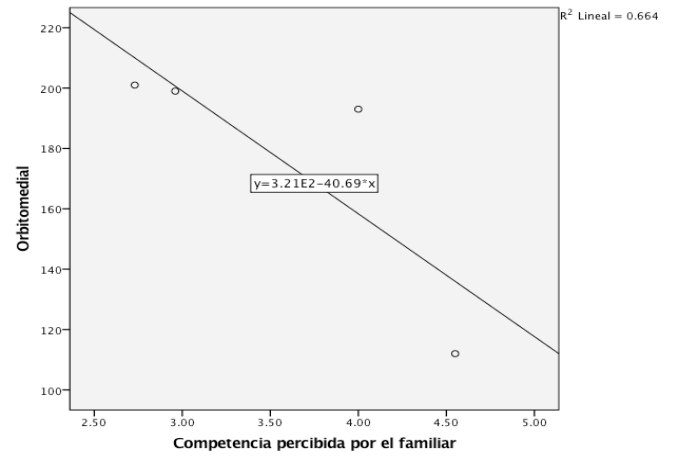


Figura 28. Correlación negativa entre el puntaje orbitomedial y el nivel de Competencia percibido por el familiar.

El puntaje dorsolateral presenta una correlación positiva estadísticamente significativa con el puntaje total de la BANFE ( $p=.001$ ) (figura 29) y con el nivel de competencia percibido por el propio paciente ( $p=.001$ ) (figura 30), de manera negativa con la sintomatología depresiva ( $p=.005$ ) (figura 31). A su vez la sintomatología depresiva correlaciona de manera negativa con el puntaje total de la BANFE ( $p=.008$ ) (figura 32).

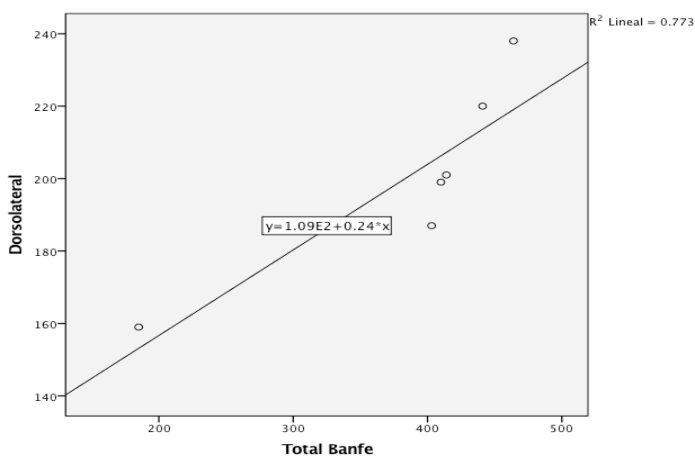


Figura 29. Correlación positiva entre el puntaje dorsolateral y el puntaje total de la BANFE.

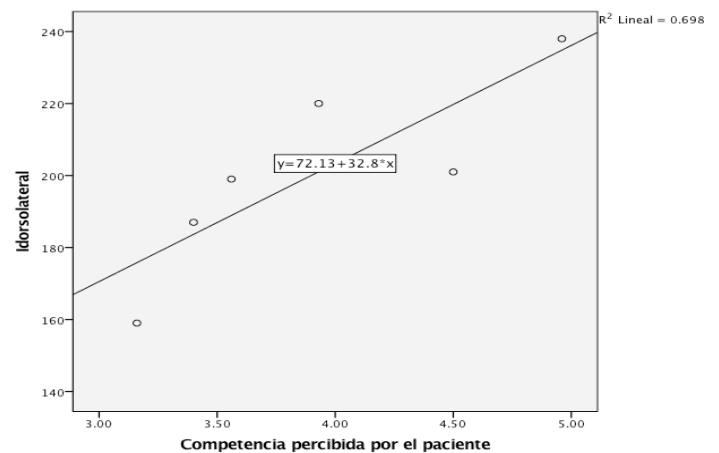


Figura 30. Correlación positiva entre el puntaje dorsolateral y el nivel de competencia percibido por el paciente.



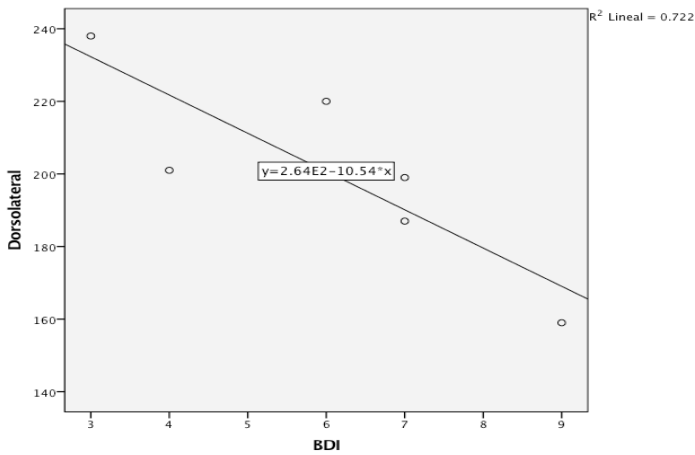


Figura 31. Correlación negativa entre el puntaje dorsolateral y la sintomatología depresiva.

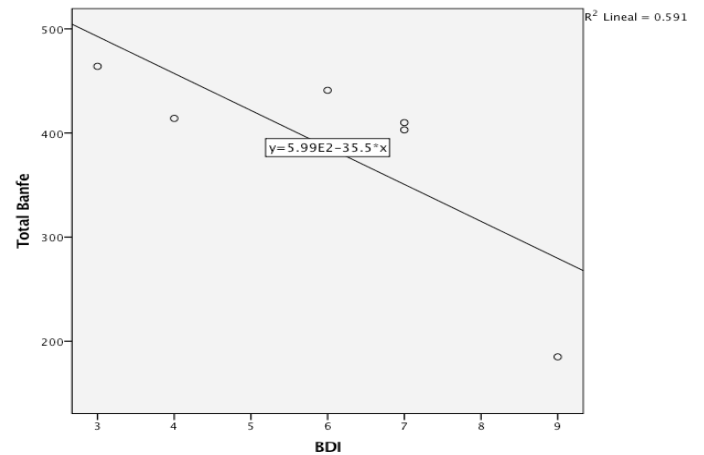


Figura 32. Correlación negativa entre el puntaje total de la BANFE y la sintomatología depresiva.

El nivel de competencia para realizar actividades de la vida diaria percibida por el propio paciente correlaciona de manera positiva con el puntaje total de la BANFE ( $p=.005$ ) (figura 33) y de manera negativa con la sintomatología depresiva ( $p=.001$ ) (figura 34).

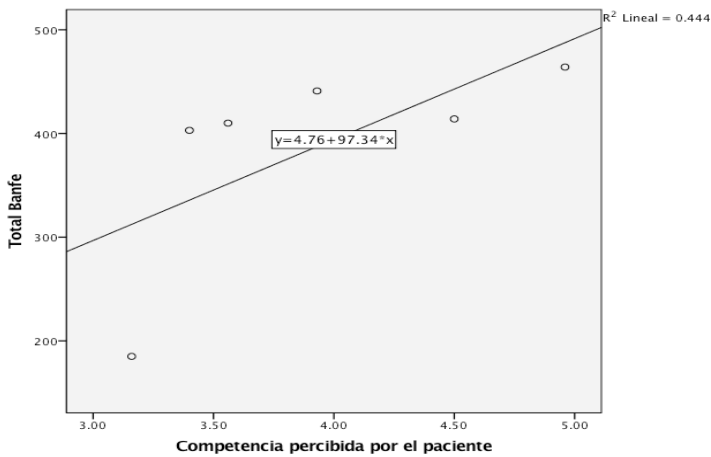


Figura 33. Correlación positiva entre el puntaje total de la BANFE y el nivel de competencia percibido por el paciente.

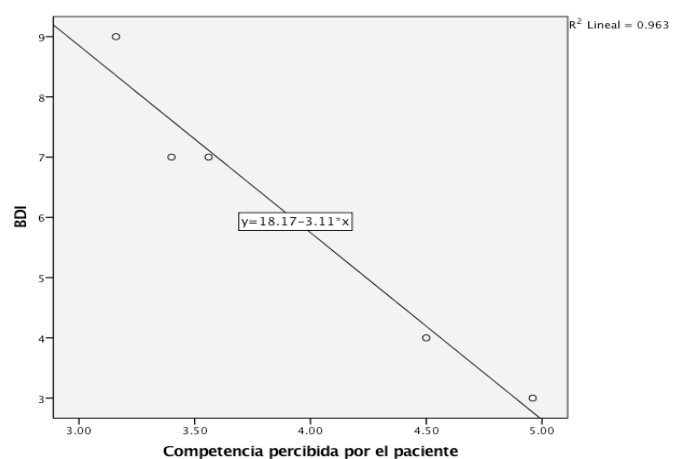


Figura 34. Correlación negativa entre la sintomatología depresiva y el nivel de competencia percibido por el paciente

En los resultados de la evaluación Post realizada al concluir las dos fases de estimulación se encontró una correlación negativa estadísticamente significativa entre el puntaje prefrontal anterior y la sintomatología ansiosa ( $p=.042$ ) (figura 35) y otra correlación positiva entre el puntaje dorsolateral y puntaje total de la BANFE ( $p=.001$ ) (figura 36).

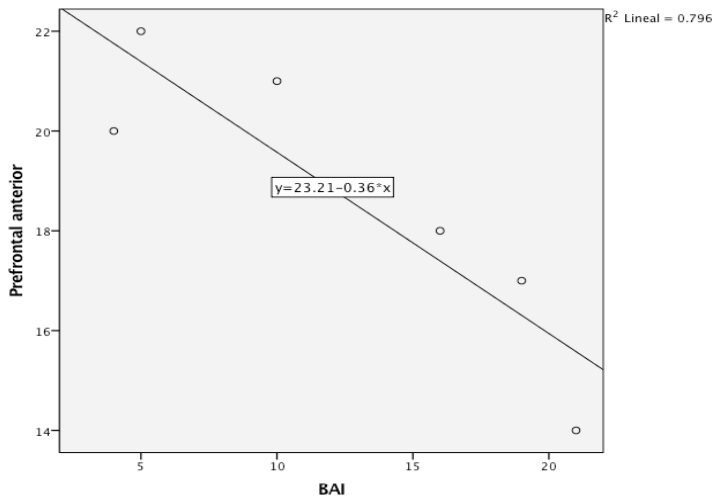


Figura 35. Correlación negativa entre el puntaje prefrontal anterior y la sintomatología ansiosa.

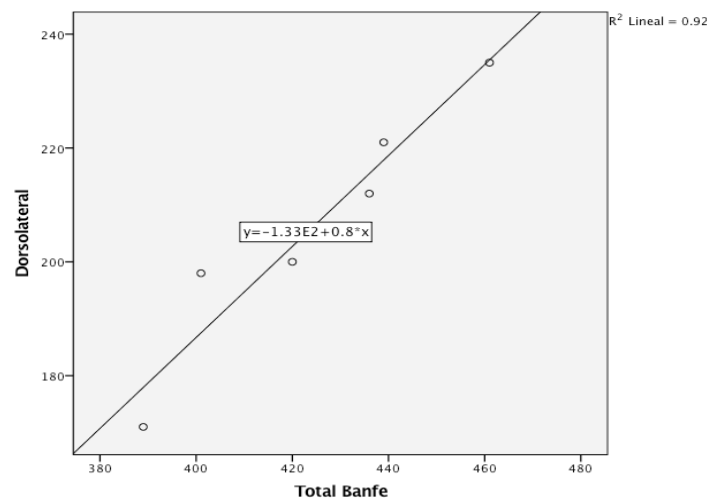


Figura 36. Correlación positiva entre el puntaje total de la BANFE y el puntaje dorsolateral.

También el nivel de competencia que percibe el paciente para realizar sus actividades diarias correlacionó de manera negativa con la sintomatología ansiosa ( $p=.019$ ) (figura 37) y con el puntaje de UPDRS en la escala III ( $p=.042$ ) (figura 38).

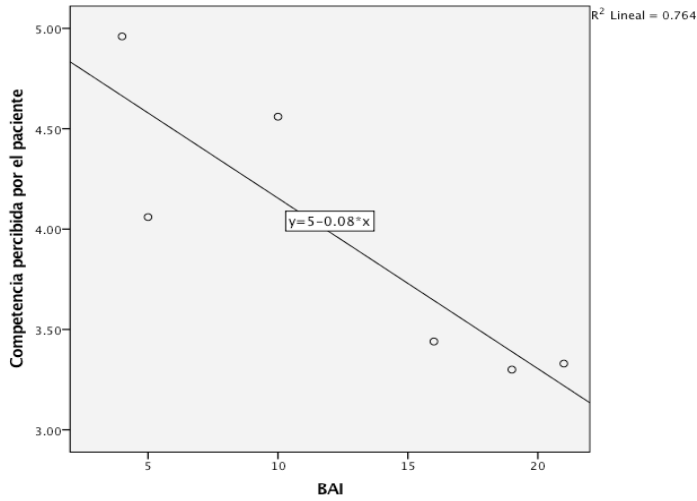


Figura 37. Correlación negativa entre el nivel de competencia percibida por el paciente y la sintomatología ansiosa.

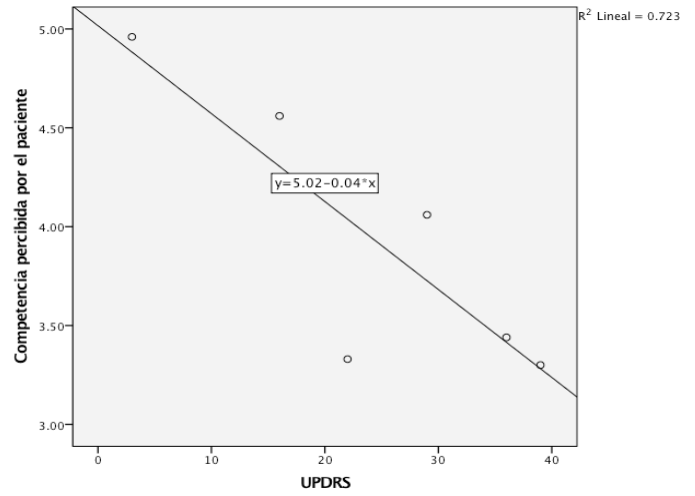


Figura 38. Correlación negativa entre el nivel de competencia y el puntaje de UPDRS III.

En la evaluación de seguimiento se observa una correlación positiva entre la edad y la sintomatología depresiva ( $p=.019$ ) (figura 39), una correlación negativa entre el puntaje de MiniMental Parkinson y en nivel de competencia percibido por el propio paciente ( $p=.001$ ) (figura 40).

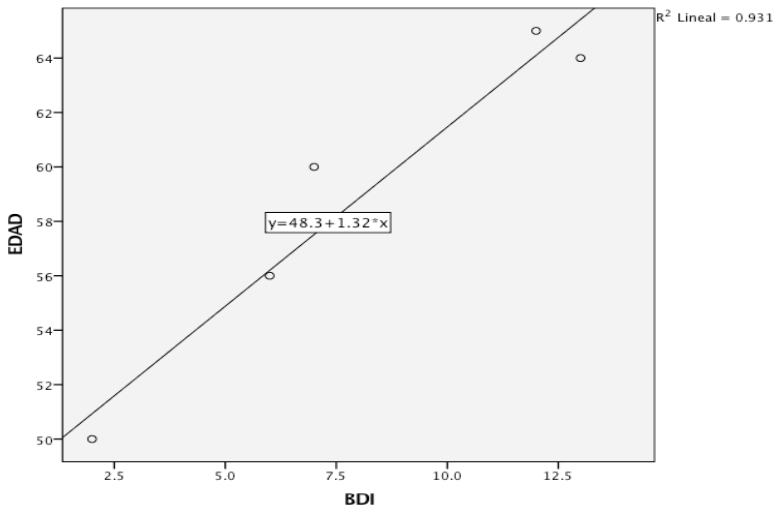


Figura 39. Correlación positiva entre la edad y la Sintomatología depresiva.

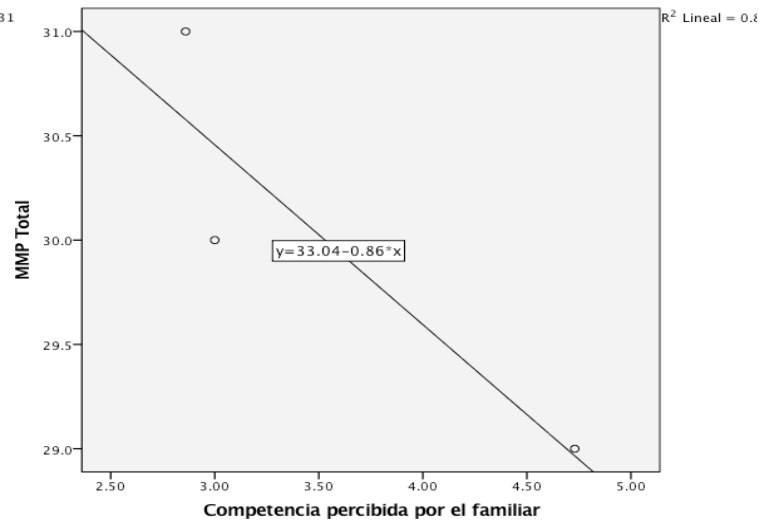


Figura 40. Correlación negativa entre el puntaje total del MiniMental Parkinson y el nivel de competencia percibido por el familiar.

También se encontraron correlaciones positivas del puntaje total de la BANFE con el puntaje dorsolateral ( $p=.019$ ) (figura 41) y el puntaje total del NEUROPSI ( $p=.005$ ) (figura 42).

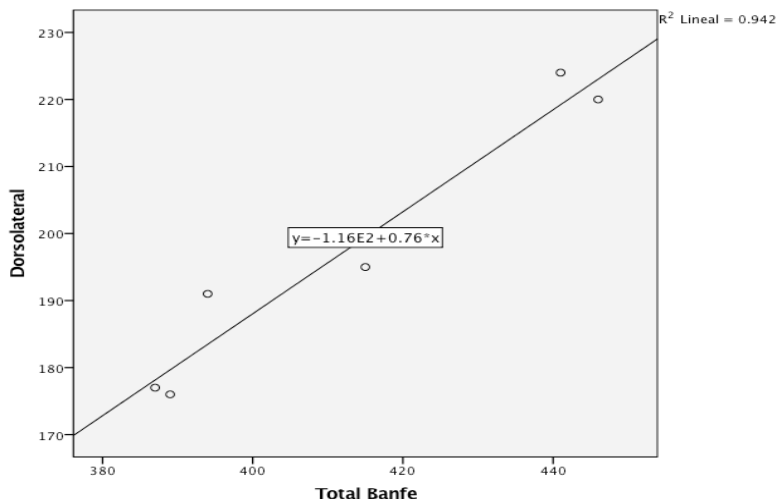


Figura 41. Correlación positiva entre el puntaje dorsolateral y el puntaje total de la BANFE.

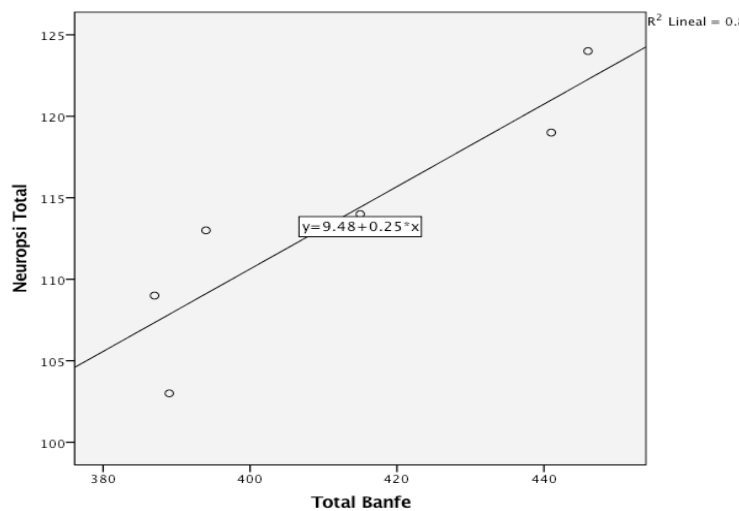


Figura 42. Correlación positiva entre el puntaje total de NEUROPSI y el puntaje total de la BANFE.

El puntaje prefrontal anterior correlaciona de manera positiva con el puntaje de NEUROPSI total ( $p=.036$ ) (figura 43) y el puntaje total de la BANFE ( $p=.015$ ) (figura 44).

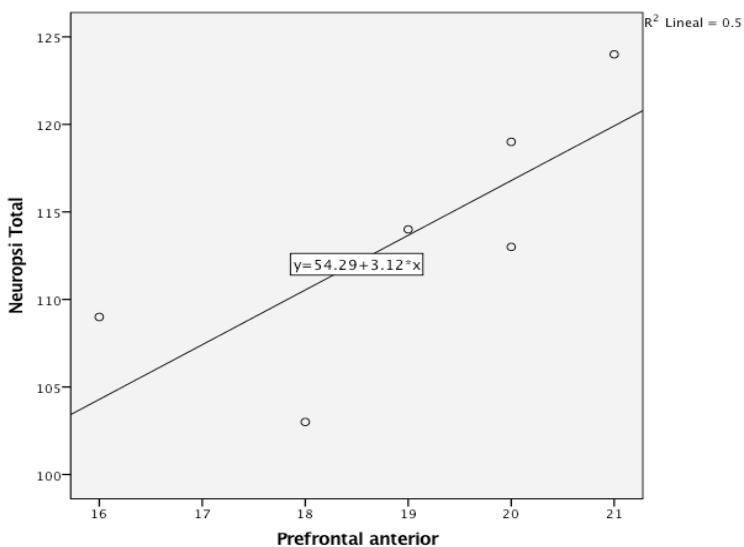


Figura 43. Correlación positiva entre el puntaje total del NEUROPSI y el puntaje prefrontal anterior.

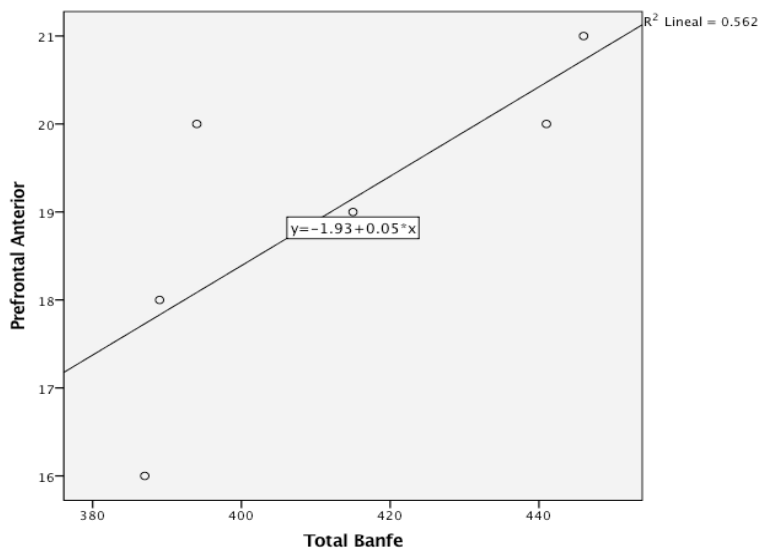


Figura 44. Correlación positiva entre el puntaje prefrontal anterior y el puntaje total de la BANFE.

Adicionalmente, se observa una correlación positiva del puntaje dorsolateral y el puntaje total del NEUROPSI ( $p=.005$ ) (figura 45) y una correlación negativa entre la sintomatología ansiosa y el nivel de competencia que percibe el paciente ( $p=.005$ ) (figura 46).

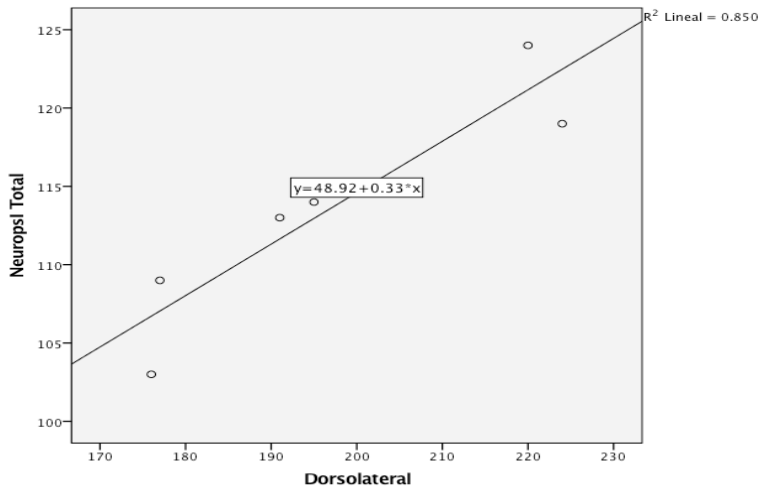


Figura 45. Correlación positiva entre el puntaje total del NEUROPSI y el dorsolateral.

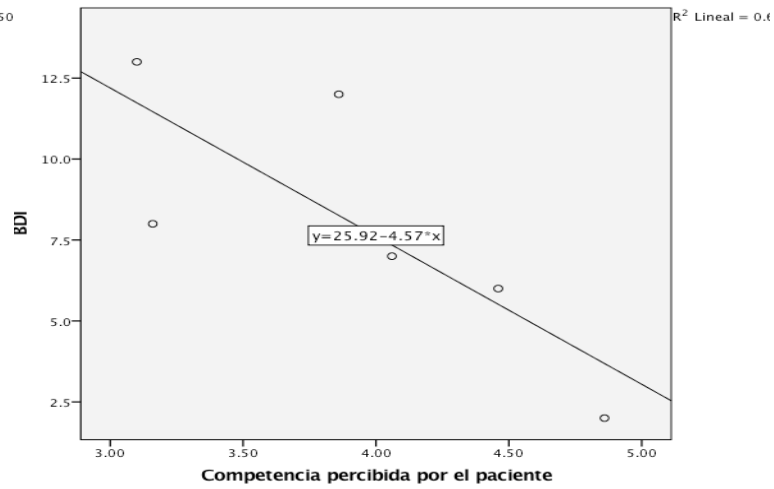


Figura 46. Correlación negativa entre la sintomatología depresiva y en nivel de competencia percibido por el paciente.

### 6.1.2 Análisis de DCL

A continuación, se presenta el porcentaje de pacientes que presentaban DCL y el subtipo en los diferentes momentos de evaluación, en la figura 47 se presenta al total de la muestra, en la figura 48 los pacientes asignados a la condición 1 y los asignados a la condición 2 en la figura 49.

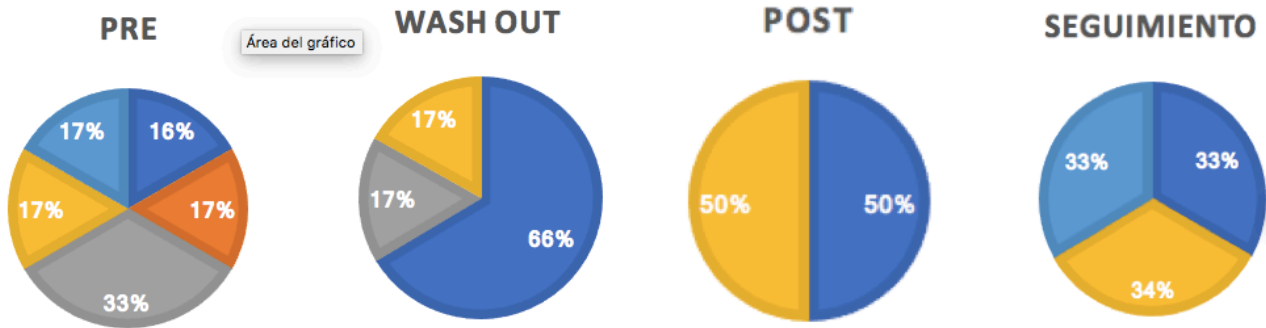
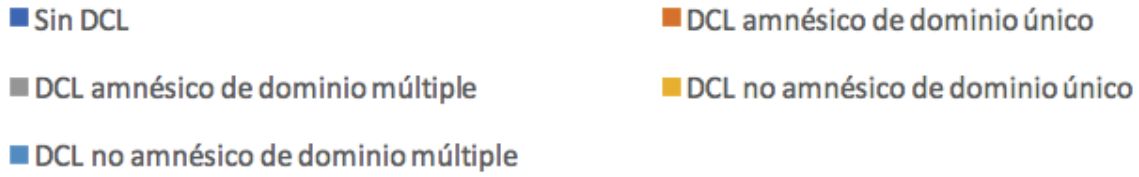


Figura 47. Porcentaje de pacientes que presentan DCL y de que subtipo, tomando a la muestra completa.

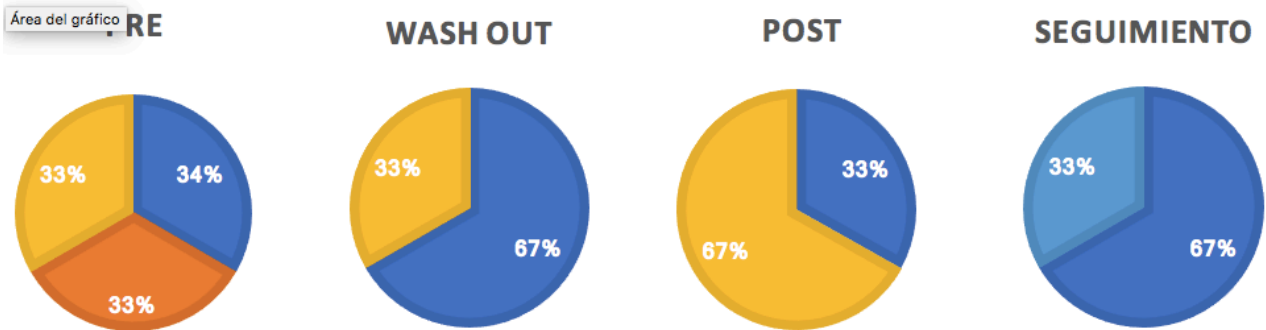


Figura 48. Porcentaje de pacientes que presentan DCL y de que subtipo, tomando en cuenta los pacientes asignados a la condición 1.

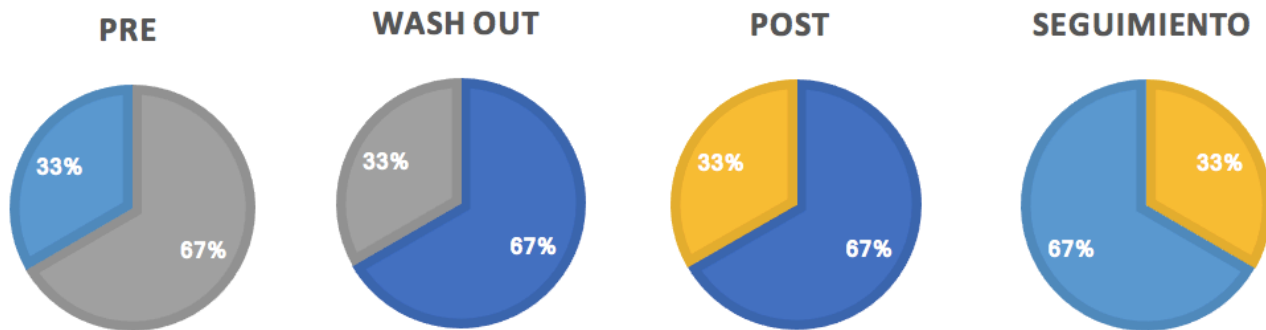


Figura 49. Porcentaje de pacientes que presentan DCL y de que subtipo, tomando en cuenta los pacientes asignados a la condición 2.

## 6.2 Aleatorización a dos condiciones

Los pacientes fueron asignados a una de las dos condiciones de manera aleatoria, la condición 1 recibió la primera fase de estimulación en el área prefrontal dorsolateral (contralateral al hemicuerpo de mayor afectación) y la condición 2 en el área motora suplementaria (contralateral al hemicuerpo de mayor afectación). En la segunda fase de estimulación se intercambiaron los blancos a cada condición.

Se utilizó la prueba U-de Mann para evaluar si existen diferencias estadísticamente significativas ( $p < .05$ ) entre las dos condiciones al finalizar la evaluación inicial, no se encontraron diferencias significativas entre las dos condiciones, lo anterior se muestra en la tabla 9 junto con los datos demográficos.

Condición		Edad	Escolaridad	UPDRS III	MMP	NEUROPSI	Orbitomedial	Prefrontal Ant.	Dorsolateral	Total BANFE	BAI	BDI	Atenas
1	Media	59.33	12.66	26.66	28.33	114.33	109	90	110.66	100.33	8.66	10.33	2.66
	D.S.	4.16	5.77	6.11	3.78	6.02	11.35	13	15.56	8.5	4.04	7.76	3.05
2	Media	58	9	18	28.66	103.66	97.66	109.33	83	86	10.66	5.33	4.33
	D.S.	7.21	3	4.35	2.51	2.08	30.92	6.02	18.24	17.52	10.26	4.16	3.51
p (U de Mann)		0.827	0.369	0.127	1	0.05	0.513	0.077	0.05	0.275	0.825	0.376	0.564

Tabla 9. Datos demográficos neuropsicológicos y del estado de ánimo de cada una de las condiciones, con la significancia de la prueba U- de Mann en la evaluación inicial, MMP: Mini-Mental-Parkinson, NEUROPSI: Evaluación Neuropsicológica Breve, BANFE: Batería Neuropsicológica de Funciones Ejecutivas y Lóbulos Frontales, BAI: Inventario de Ansiedad de Beck, BDI: Inventario de Depresión de Beck.

## 6.3 Diferencias entre condiciones

Se comparó el desempeño neuropsicológico y los puntajes de ansiedad, depresión e insomnio de las dos condiciones en los diferentes momentos de revaloración (Wash-out, Post y seguimiento) utilizando la Prueba U-de Mann (Tabla 10). Únicamente se encontraron diferencias significativas entre las dos condiciones en la evaluación realizada al finalizar las dos

fases de estimulación en el puntaje de MiniMental Parkinson  $p=.034$  (figura 50). Lo anterior sugiere el blanco de estimulación no representa un factor relevante que altere el desempeño cognitivo de los pacientes.

			MMP	NEUROPSI	Orbitomedial	Prefrontal Ant.	Dorsolateral	Total BANFE	BAI	BDI	Atenas
Wash-out	1	Media	30.66	112.66	108.33	90.33	111.33	101.33	18.66	6.66	4.33
		D.S.	1.15	3.78	6.65	10.96	17.61	11.67	8.5	0.57	4.5
	2	Media	29	105.66	90.33	88	99.66	89.66	9	5.33	6.33
		D.S.	0	12.66	42.33	21	33.47	42.66	8.18	3.21	4.16
	p (U de Mann)	0.034	0.513	0.513	1	0.827	0.827	0.275	0.507	0.513	
POST	1	Media	31.33	117	108.33	88	114	112	15	7	5.6
		D.S.	0.57	7	13.31	26.22	8.71	14.5	8.71	2.64	4.5
	2	Media	30	112	121	102	114.33	118	10	5.6	9.5
		D.S.	0	11.26	12.76	9.16	22.14	18.19	6	0.57	8.38
	p (U de Mann)	<b>0.034</b>	0.827	0.275	0.513	0.658	0.376	0.275	0.507	0.827	
Seguimiento	1	Media	30.33	115.66	112	94.66	105.66	108.33	16	9	7
		D.S.	0.57	7.63	10.14	16.62	23.54	22	4.35	3.6	5
	2	Media	30.33	111.66	98	99.66	102.66	101	10	7	5.66
		D.S.	1.52	8.08	16.52	6.65	10.96	11.53	11.13	5	6.42
	p (U de Mann)	1	0.7	0.4	1	1	1	0.7	0.7	1	

Tabla 10. Datos demográficos neuropsicológicos y del estado de ánimo de cada una de las condiciones, con la significancia de la prueba U- de Mann en las tres revaloraciones realizadas, MMP: Mini-Mental-Parkinson, NEUROPSI: Evaluación Neuropsicológica Breve, BANFE: Batería Neuropsicológica de Funciones Ejecutivas y Lóbulos Frontales, BAI: Inventario de Ansiedad de Beck, BDI: Inventario de Depresión de Beck.

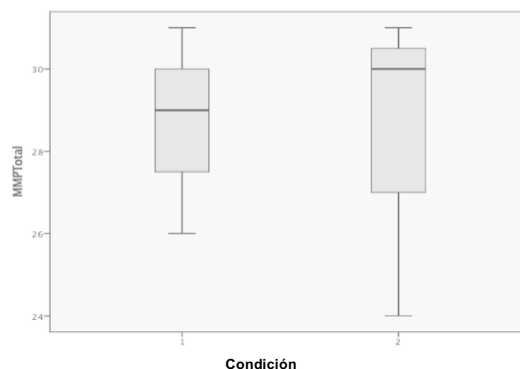


Figura 50. Gráfica de cajas con las medias del puntaje del MiniMental Parkinson en las condiciones 1 y 2.

El análisis detallado de los pacientes en la condición 1 y 2 se pueden revisar en los Anexos B y C.





Puntuación normalizada	MEMORIA DE TRABAJO															FUNCIONES EJECUTIVAS															Puntuación normalizada		
	Señalamiento autodirigido Aciertos	Señalamiento autodirigido Perseveraciones	Señalamiento autodirigido Tiempo	Ordenamiento alfabético 1 # de ensayo	Ordenamiento alfabético 2 # de ensayo	Ordenamiento alfabético 3 # de ensayo	Resta 40-3 Aciertos	Resta 40-3 Tiempo	Resta 100-7 Aciertos	Resta 100-7 Tiempo	Suma consecutiva Aciertos	Suma consecutiva Tiempo	Memoria visoespacial Nivel máximo	Memoria visoespacial Perseveraciones	Memoria visoespacial Errores de orden	Laberintos Planeación	Laberintos Tiempo	Clasificación de cartas Aciertos	Clasificación de cartas Perseveraciones	Clasificación de cartas Perseveraciones diferidas	Clasificación de cartas Tiempo	Clasificación semántica Total de categorías	Clasificación semántica Promedio animales total	Clasificación semántica Puntuación total	Fluidez verbal Aciertos	Fluidez verbal Perseveraciones	Torre Hanoi 3 discos Total movimientos	Torre Hanoi 3 discos Tiempo	Torre Hanoi 4 discos Total movimientos	Torre Hanoi 4 discos Tiempo			
19																						>18	>10									19	
18																							17										18
17											1-19						63-64					16	9									17	
16			1-14								20-24						1-6	60-62				15		34-35	31							16	
15			15-20	1	1		1-14				1-16	25-29				7-13	57-59				1-215	14		22-23	29-30					1-16	15		
14		0	21-26				15-17				2-4	3-5				14-19	7-15				216-253	13		3-4	27-28				14-16	17-31	14		
13	25	1	27-31				18-26				48-53	2-4				20-25	31-53	2			1-2	5-12	12	18-21	25-26	0				1-18	17-21	13	
12	22	2	53-55			2	19-25			14	6-7	19-4				26-32	48-50	3-4	3		202-329	12	7	23-27	23-24				21-23	49-65	12		
11	22	2	69-75				32				12	36-111	19			37-38	45-47	5-6	4-5		33-35	12	7	24-27	22-22				24-27	66-82	11		
10	21	3	86-101			3	17-54				12	96-111	19			42-44	7-8	6			368-406	9		22-23	1-10				28-31	83-99	10		
9	20	4	102-117				35-63				112-127	53-57				45-51	39-41	9-10	7-8		407-444	8		20-21	1-12			13	32-35	100-116	9		
8	19		118-133			4	44-72				128-143	58-61				46-57	36-38	11			445-482	7	5	18-19	15-15			14-15	82-97	36-39	117-133	8	
7	18	5	134-149			5	73-81				144-159	18	62-66			48-64	32-35	12-13	11		483-520	6		16-17	13-14	3			98-112	40-43	134-150	7	
6	17	6	150-166				82-90	9			160-175		67-71			45-70	29-31	14-15	12-13		521-558	5	4	14-15	11-12				7-18	113-128	44-46	151-167	6
5	15-16	7	167-182				91-99	8			176-191	17	72-75			71-77	26-28	16-17	14-15		559-596	4		12-13	9-10			19	129-144	47-50	168-184	5	
4	14		183-198				100-108	7			192-207	16	76-80			78-83	23-25	18-19	16		597-600	3	3	10-11	7-8			20-21	145-160	51-54	185-202	4	
3	13	8	199-214				109-117				208-223		81-85	1		84-89	20-22	20	17-18			1-2		8-9	5-6	5	22	161-175	58-58	203-219	3		
2	12	9	215-231				118-126	6			224-239	15	86-89			90-96	17-19	21-22	19			0	2	6-7	3-4	6	23-24	176-191	59-62	220-236	2		
1	0-11	>10	>232	4-5			0-10	>127	0-5	>240	0-14	>90		>1	>9	>6	>97	0-16	>23	>20			0-1	0-5	0-2	>7	25	>192	>6	>237	1		

Grado de alteración de las funciones cognitivas:  NORMAL ALTO  NORMAL  LEVE-MODERADO  SEVERO

En negro se muestra su desempeño en marzo de 2016 (Pre), en azul su ejecución en enero 2017(Wash out), en rojo su desempeño en julio 2017 (Post) y en amarillo su ejecución en febrero 2018 (Seguimiento).



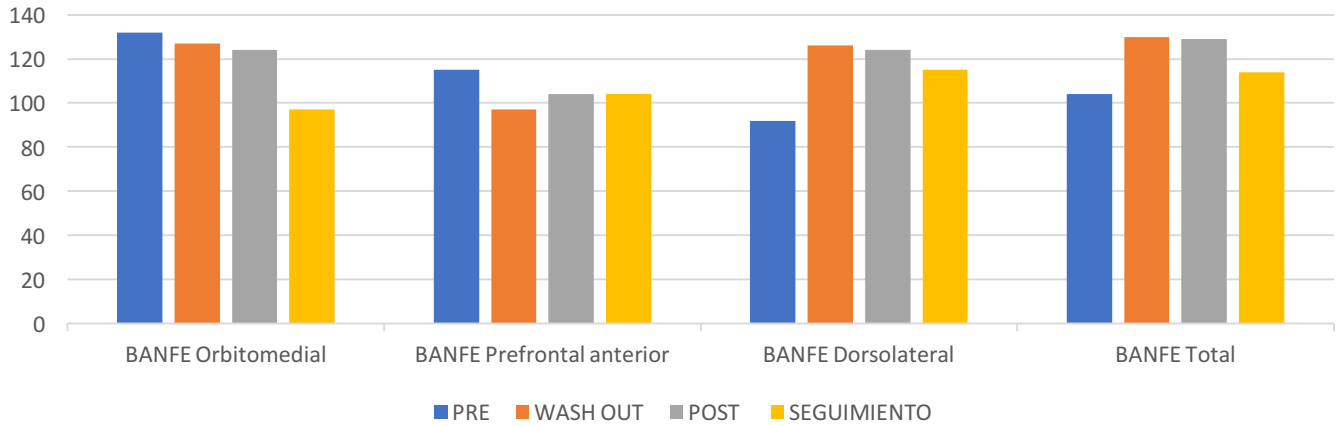
ANTERIOR					ORBITOMEDIAL														
Puntuación normalizada	Clasificación semántica Total categorías abstractas	Refranes Tiempo	Refranes Acertios	Memoria Errores negativos	Memoria Errores positivos	Stroop A Errores tipo stroop	Stroop A Tiempo	Stroop A Puntuación total	Stroop B Errores tipo stroop	Stroop B Tiempo	Stroop B Puntuación total	Laberintos Atravesar	Juego de cartas Porcentaje cartas de riesgo	Juego de cartas Puntuación total	Clasificación de cartas Errores de mantenimiento	Puntuación normalizada			
19																19			
18																18			
17													0-11			17			
16	>10												12-15			16			
15	9	1-37	5										16-19	>52		15			
14	7	28-43		0	0			1-58					1-56	2-22	48-51	14			
13	7	50-65				0		59-67					23-26	43-47		13			
12	6	67-72			1			66-77					27-30	39-42		12			
11	6	73-84						73-86					33-33	38		11			
10	5	80-95			2			87-95		1		81-88	83	30-33		10			
9	4	96-107						96-105					89-96	82	38-41	25-29	9		
8	3	108-119						106-114	82				97-104	82	42-44	1-24	8		
7		120-130	3	4				115-124	3				105-113		45-48	16	7		
6	2	131-142		5				125-133	81				114-121	81	49-52	12-15	2	6	
5	1	143-154				2		134-143		4			122-129	1	53-55	8-11		5	
4	0	155-165		6	6			144-152	80				130-137	80	56-59	6-7		4	
3		166-177		7	7			153-162		5			138-145		60-63	0-5		3	
2		178-189	0-2					163-171	79				146-153	79	64-66		3	2	
1		>190		>8	>8	>3		>172	0-78	>6			>154	0-78	>2	>67		>4	1

Grado de alteración de las funciones cognitivas:  NORMAL ALTO  NORMAL  LEVE-MODERADO  SEVERO

En negro se muestra su desempeño en marzo de 2016 (Pre), en azul su ejecución en enero 2017 (Wash out), en rojo su desempeño en julio 2017 (Post) y en amarillo su ejecución en febrero 2018 (Seguimiento).

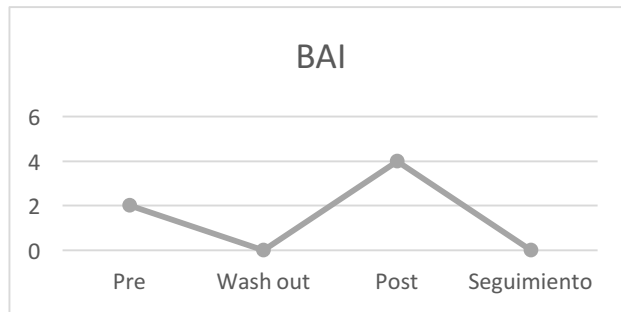
	Marzo-16 (PRE)		Enero- 17 (WASH OUT)		Julio-17 (POST)		Febrero-18 (SEGUIMIENTO)	
	Normalizado	Rango	Normalizado	Rango	Normalizado	Rango	Normalizado	Rango
<b>BANFE Orbitomedial</b>	132	Normal Alto	127	Normal Alto	124	Normal Alto	97	Normal
<b>BANFE Prefrontal anterior</b>	115	Normal	97	Normal	104	Normal	104	Normal
<b>BANFE Dorsolateral</b>	92	Normal	126	Normal Alto	124	Normal Alto	115	Normal
<b>BANFE Total</b>	104	Normal	130	Normal Alto	129	Normal Alto	114	Normal

## BANFE



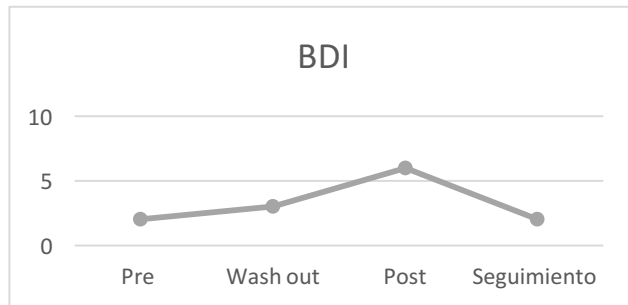
## BAI

<b>Pre</b>	2
<b>Wash out</b>	0
<b>Post</b>	4
<b>Seguimiento</b>	0



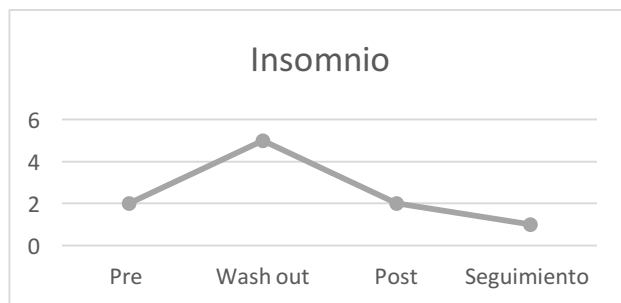
## BDI

<b>Pre</b>	2
<b>Wash out</b>	3
<b>Post</b>	6
<b>Seguimiento</b>	2



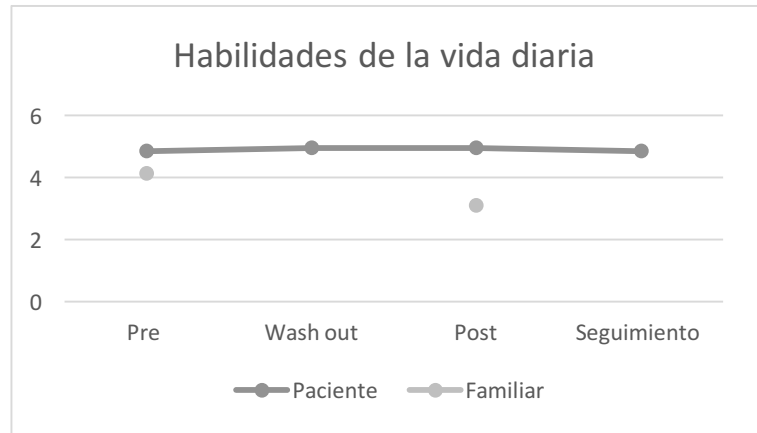
## ATENAS

<b>Pre</b>	2
<b>Wash out</b>	5
<b>Post</b>	2
<b>Seguimiento</b>	1



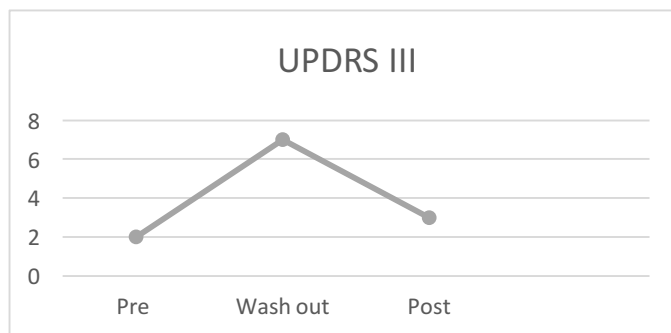
## COMPETENCIA

	Paciente	Familiar
<b>Pre</b>	4.86	4.13
<b>Wash out</b>	4.96	/
<b>Post</b>	4.96	3.1
<b>Seguimiento</b>	4.86	/



## UPDRS III

<b>Pre</b>	2
<b>Wash out</b>	7
<b>Post</b>	3
<b>Seguimiento</b>	/



### Impresión:

Paciente con un desempeño cognitivo caracterizado por fallas en la evocación de la huella mnésica, alteraciones leves de memoria de trabajo y planeación, es autosuficiente en sus actividades de la vida diaria que únicamente se ven permeadas por la lentitud en sus movimientos. Durante el periodo de estimulación se observaron leves mejoras en la evocación de información verbal y en tareas de secuenciación. En cuanto al funcionamiento ejecutivo se destaca un mejor desempeño en tareas de memoria de trabajo relacionadas con circuitos dorsolaterales. Se observa un ligero decremento en su ejecución de tareas relacionadas con circuitos prefrontales anteriores como lo es la estimación de sus propias habilidades cognitivas.

No presenta cambios significativos en su estado emocional, pero se observa un leve aumento de sintomatología ansiosa y depresiva al terminar las dos fases de estimulación (manteniéndose en los rangos mínimos), en la evaluación de seguimiento no reporta sintomatología ansiosa ni depresiva. Los síntomas de insomnio aumentaron durante el periodo de estimulación y disminuyeron al finalizar la misma.

Los síntomas motores (UPDRS) no presentan mejoras significativas después de la EMT, sin embargo, la paciente reportó menos rigidez y lentitud durante el periodo de estimulación lo que se refleja en la percepción de su competencia para realizar sus actividades diarias como las relacionadas con el trabajo, recordar información importante y adaptarse a cambios. No obstante, su familiar reporta menos facilidad para realizar dichas actividades.

Paciente VBMN

Edad: 65 años

Sexo: Femenino

Escolaridad: Secundaria

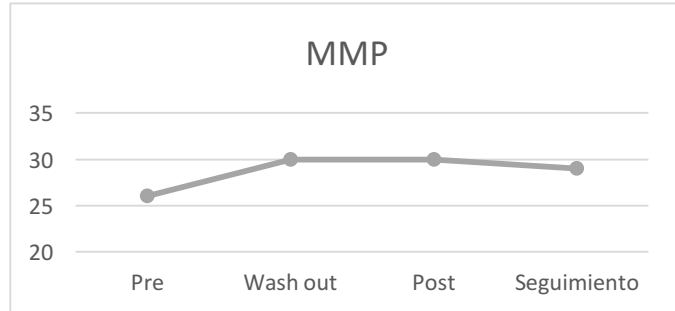
Dominancia manual: Diestra

Estado civil: Viuda

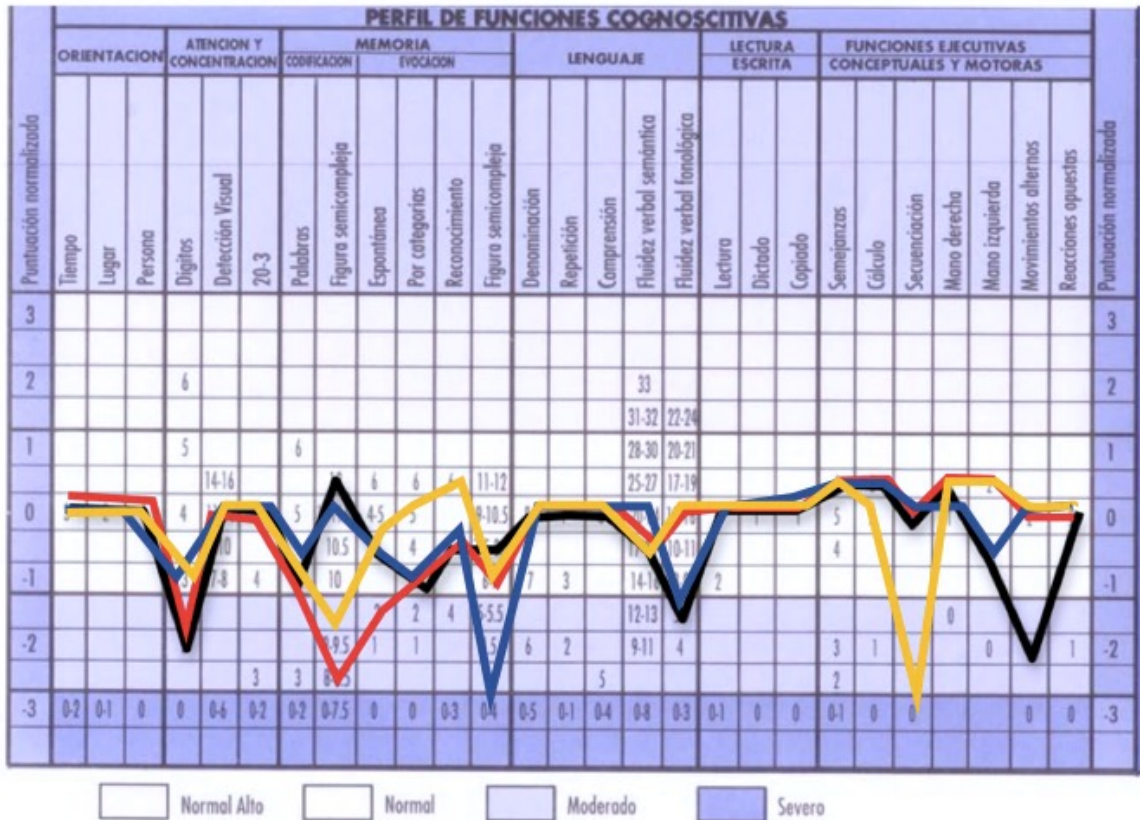
Lugar de Residencia: México, D.F.

Mini Mental Parkinson

<b>Pre</b>	26
<b>Wash out</b>	30
<b>Post</b>	30
<b>Seguimiento</b>	29



NEUROPSI





BANFE

MEMORIA DE TRABAJO														FUNCIONES EJECUTIVAS																			
Puntuación normalizada	Señalamiento autodirigido Aciertos	Señalamiento autodirigido Perseveraciones	Señalamiento autodirigido Tiempo	Ordenamiento alfabético 1 # de ensayo	Ordenamiento alfabético 2 # de ensayo	Ordenamiento alfabético 3 # de ensayo	Resta 40-3 Aciertos	Resta 40-3 Tiempo	Resta 100-7 Aciertos	Resta 100-7 Tiempo	Suma consecutiva Aciertos	Suma consecutiva Tiempo	Memoria visoespacial Nivel máximo	Memoria visoespacial Perseveraciones	Memoria visoespacial Errores de orden	Laberintos Planeanación	Laberintos Tiempo	Clasificación de cartas Aciertos	Clasificación de cartas Perseveraciones	Clasificación de cartas Perseveraciones diferidas	Clasificación de cartas Tiempo	Clasificación semántica Total de categorías	Clasificación semántica Promedio animales total	Clasificación semántica Puntuación total	Fluidez verbal Aciertos	Fluidez verbal Perseveraciones	Torre Hanoi 3 discos Total movimientos	Torre Hanoi 3 discos Tiempo	Torre Hanoi 4 discos Total movimientos	Torre Hanoi 4 discos Tiempo	Puntuación normalizada		
19									4				4									11	>42	37								19	
18												1-18										1-47	10	10	40-41	35-36						18	
17							1-16		3			19-22						61-64				48-99	9	37-39	33-4							17	
16	25					1	13	17-21				23-28						58-60				100-148	9	35-36	31-32							16	
15	23-24		1-16					22-26	12			29-34	3				1-5	55-57		0		149-196	8	32-34	29-30				1-16			15	
14	22		17-30		1	2		27-30	10		1-35	7				0	6-18	52-54		1-2		197-245	8	30-31	27-28					17-31		14	
13	21	0-1	31-44		2		3	35-5			9-54		41-46				19-31	49-51	0-2	3		246-294		27-29	25-26			1-20		32-53		13	
12	20	2	45-58			3		36-40	0		7-76	19	47-52				32-44	46-48	3-4	4-5		295-347	6	7	25-26	23-24		7-8	21-33	14-16	54-76		12
11	19	3	59-72	2	3			41-44			7-9		53-58		1		35-58	42-45	5-7	6		343-391		22-24	21-22		9	14-45	17-20	77-98		11	
10	17-18	5	73-87		4-5	10		45-49	8-9		10-12	18	59-64		2	3	73-76	39-41	8-9	7		275-339	6	20-21	19-20		0-11	46-58	21-24	99-120		10	
9	16	1	87-90	3	4			50-54			12-14		65-70		1		73-74	36-38	10-11	8		740-488	4	1	17-18		3	59-71	23-27	121-142		9	
8	15	7	101-114				9	55-59	7		14-16	17	71-76			5	85-88	23-25	12-14			489-537	3	15-17	15-16		14	72-84	17-31	149-165		8	
7	14	8	115-127		5		8	60-66					77-82		4	6	97-111	30-32	15-16	1-15		538-535		2	14		15-16	15-97	3-35	136-187		7	
6	13	9	129-142					67-71	6		190-212	16	87-88		2	5	7	112-124	27-29	17		586-634	2	10-11	12-13	4	17-18	98-110	36-39	188-209		6	
5	11-12	10-11	143-156				7	72-77			213-234	15	99-101		6	8	125-138	36-38	15-16	13		635-682	1	7-9	0-1	5	19-20	111-122	40-43	210-231		5	
4	10	12	157-170		5			78-83	5		235-257		95-97		3	7	9	139-151	21-23	12-13	15-16		683-731	3	5-6		21	123-133	44-47	232-254		4	
3	9	13	171-184				6	79-82			258-280	14	107-116				10	152-164	18-20	24-25	17		732-780		2-4		6	22-23	136-148	48-51	255-276		3
2	8	14	185-198					83-87	4		281-303		107-112			8		165-177	15-17	26-28	18-19		781-832	2	0-1	4		24-25	149-161	52-54	277-298		2
1	1-7	15	199				0-5	8	0-3	>304	1-13	13		>4	>9	>11	178	0-14	29	20	>833	0-1		0-3	7	26	162	55	299		1		

Grado de alteración de las funciones cognitivas:  NORMAL ALTO  NORMAL  LEVE-MODERADO  SEVERO

En negro se muestra su desempeño en marzo de 2016 (Pre), en azul su ejecución en enero 2017(Wash out), en rojo su desempeño en julio 2017 (Post) y en amarillo su ejecución en febrero 2018 (Seguimiento)

Puntuación normalizada	ANTERIOR					ORBITOMEDIAL										Puntuación normalizada
	Clasificación semántica Total categorías abstractas	Refranes Tiempo	Refranes Aciertos	Metamemoria Errores negativos	Metamemoria Errores positivos	Stroop A Errores tipo stroop	Stroop A Tiempo	Stroop A Puntuación total	Stroop B Errores tipo stroop	Stroop B Tiempo	Stroop B Puntuación total	Laberintos Atravesar	Juego de cartas Porcentaje cartas de riesgo	Juego de cartas Puntuación total	Clasificación de cartas Errores de mantenimiento	
19																19
18	10									1-30						18
17	9							1-11		38-30			1-8	>55		17
16	8	1-6	5					12-28		47-39			9-12	50-54		16
15		7-21						29-45		56-48			13-16	45-49		15
14	7	22-37						46-62		57-65			17-21	41-44		14
13	6	38-53						63-79	84	66-74			22-25	36-40		13
12	5	54-69		1	0			80-96	82-83	75-83	83		26-29	31-35		12
11		84-70		2	2			97-112	81	82			30-34	26-30		11
10	4	85-100		3	2			113-129	75-80	2	9-10	82				10
9	3	101-117		4	3			131-147	77-77	3	102-110	81				9
8	2	117-132		5	4	5		147-163	72-76		111-119		2	43-47	12-16	8
7	1	133-148		6-7	5			164-180	74		120-128	80		48-51	8-11	7
6		148-163	2	8	6	6		181-197	72-73	5	129-137	76	3	52-55	3-7	6
5		164-179		9	7			198-213	70-71	6	138-146			56-60	1-2	5
4		180-195		8	7	7		214-230	69	7	147-155	78	4	61-64		4
3		196-211	1	10	9	8		231-247	67-68		156-164	77	5	65-68		3
2		212-228		11		9		248-264	65-66	8	165-173			69-72	5	2
1		>229		>12	>10	>10		>265	0-64	>9	>174	0-76	6	>73	6	1

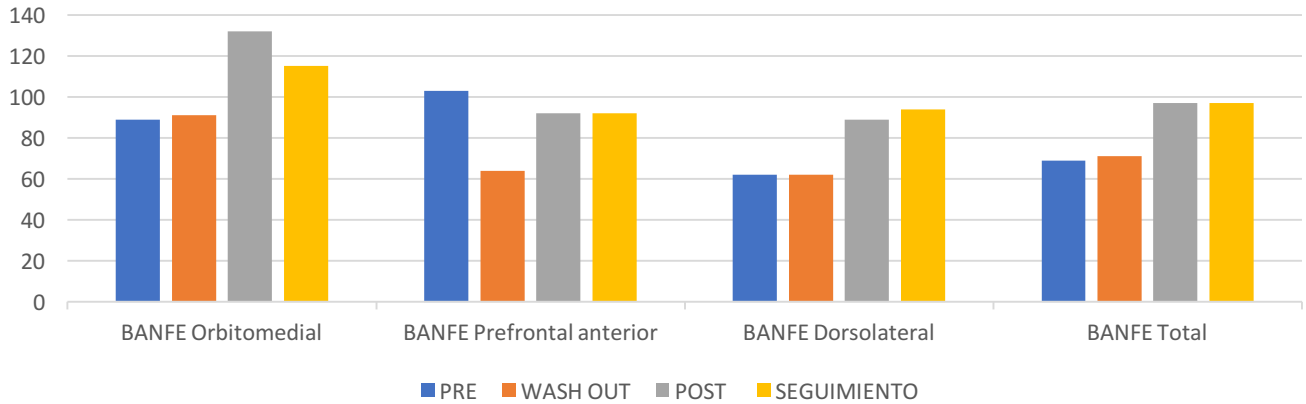
Grado de alteración de las funciones cognitivas: NORMAL ALTO NORMAL LEVE-MODERADO SEVERO

En negro se muestra su desempeño en marzo de 2016 (Pre), en azul su ejecución en enero 2017 (Wash out), en rojo su desempeño en julio 2017 (Post) y en amarillo su ejecución en febrero 2018 (Seguimiento).

	Marzo-16 (PRE)		Enero- 17 (WASH OUT)		Julio-17 (POST)		Febrero-18 (SEGUIMIENTO)	
	Normalizado	Rango	Normalizado	Rango	Normalizado	Rango	Normalizado	Rango
<b>BANFE Orbitomedial</b>	89	Normal	91	Normal	132	Normal Alto	115	Normal
<b>BANFE Prefrontal anterior</b>	103	Normal	64	Alteración Severa	92	Normal	92	Normal
<b>BANFE Dorsolateral</b>	62	Alteración Severa	62	Alteración Severa	89	Normal	94	Normal
<b>BANFE Total</b>	69	Alteración Severa	71	Alteración Leve	97	Normal	97	Normal

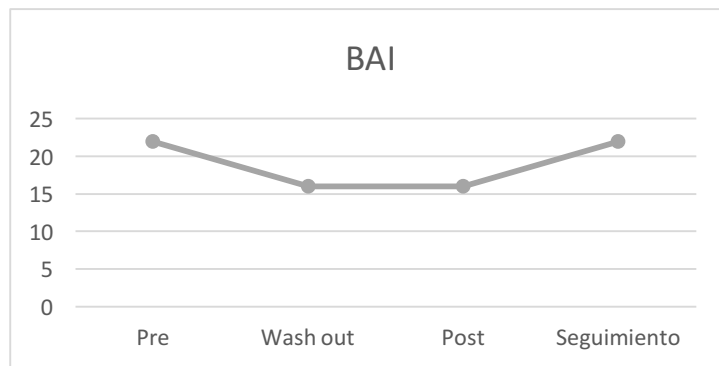


## BANFE



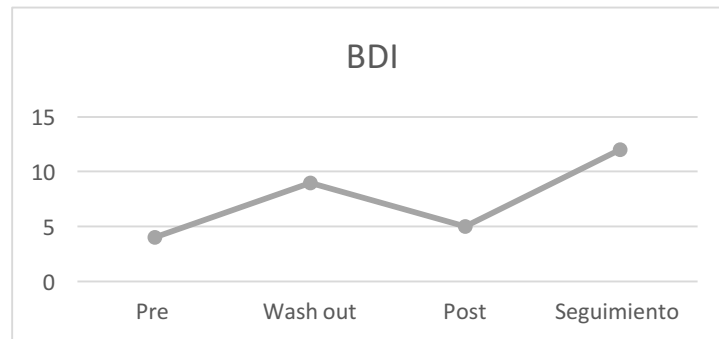
## BAI

<b>Pre</b>	22
<b>Wash out</b>	16
<b>Post</b>	16
<b>Seguimiento</b>	22



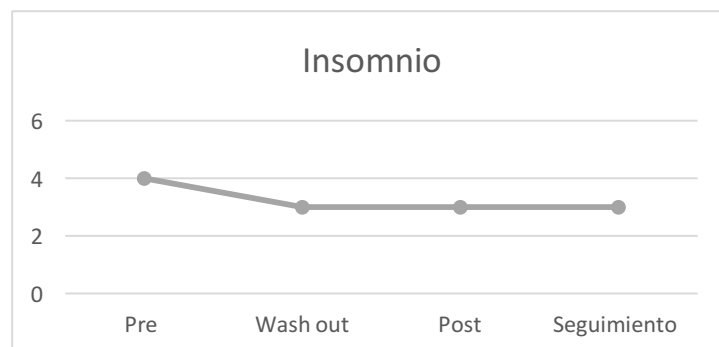
## BDI

<b>Pre</b>	4
<b>Wash out</b>	9
<b>Post</b>	5
<b>Seguimiento</b>	12



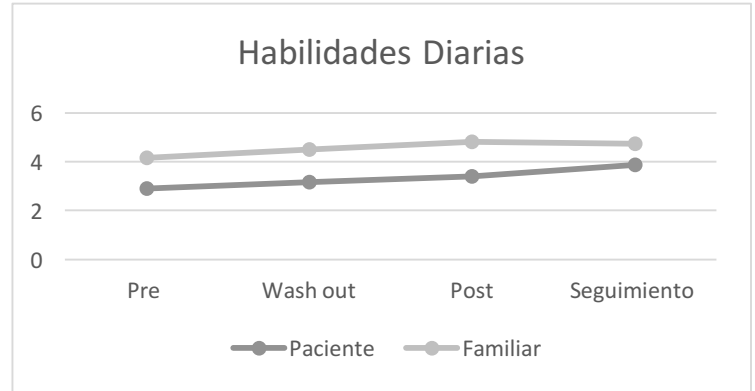
## ATENAS

<b>Pre</b>	4
<b>Wash out</b>	3
<b>Post</b>	3
<b>Seguimiento</b>	3



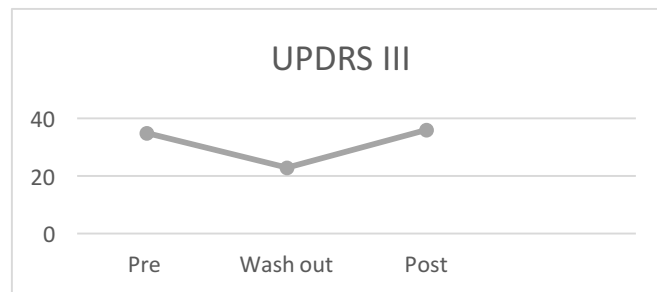
## COMPETENCIA

	Paciente	Familiar
<b>Pre</b>	2.96	4.16
<b>Wash out</b>	3.16	4.55
<b>Post</b>	3.44	4.81
<b>Seguimiento</b>	3.86	4.73



## UPDRS III

<b>Pre</b>	35
<b>Wash out</b>	23
<b>Post</b>	36
<b>Seguimiento</b>	/



### Impresión:

Paciente con un desempeño cognitivo caracterizado por alteraciones leves en tareas de memoria de trabajo y fluidez verbal asociadas al funcionamiento de circuitos prefrontales dorsolaterales, la paciente es autosuficiente en sus actividades de la vida diaria que se ven permeadas por la sintomatología motora que caracteriza a la EP. Durante el periodo de estimulación se observaron mejoras en la secuenciación motora y se observó un decremento en las habilidades para codificar y evocar información verbal y visual. En cuanto al funcionamiento ejecutivo al finalizar las dos fases de estimulación se observa una mejor ejecución en tareas de memoria de trabajo e inhibición asociadas a circuitos orbitofrontales y dorsolaterales.

En cuanto a su estado emocional, la paciente reporta una disminución de los síntomas de ansiedad moderada durante el tiempo que recibió la estimulación, pero en el periodo de seguimiento se incrementan. La sintomatología depresiva se mantuvo en los rangos mínimos, pero se reporta un leve aumento en la evaluación de seguimiento. Los síntomas de insomnio se mantienen en rangos mínimos.

Los síntomas motores (UPDRS) no presentan mejoras significativas después de la EMTr, sin embargo, al finalizar la primera fase de estimulación la paciente presentó una disminución de 8 puntos en el UPDRS, lo que se reflejó en un aumento considerable en su capacidad para realizar sus actividades de la vida diaria (reportado por la paciente y su familiar).

En la percepción de sus propias capacidades para: vestirse, recordar información importante, controlar sus emociones y programar sus actividades, la paciente reporta un aumento gradual de las mismas desde que comienza a recibir la estimulación, aun en el periodo de seguimiento. Su familiar refiere un ligero decremento en sus capacidades en la fase de seguimiento, pero sin llegar a su estado basal antes de la EMTr.



Puntuación normalizada	MEMORIA DE TRABAJO													FUNCIONES EJECUTIVAS													Puntuación normalizada				
	Señalamiento a autodirigido Aciertos	Señalamiento autodirigido Perseveraciones	Señalamiento autodirigido Tiempo	Ordenamiento alfabético 1 # de ensayo	Ordenamiento alfabético 2 # de ensayo	Ordenamiento alfabético 3 # de ensayo	Resta 40-3 Aciertos	Resta 40-3 Tiempo	Resta 100-7 Aciertos	Resta 100-7 Tiempo	Suma consecutiva Aciertos	Suma consecutiva Tiempo	Memoria visoespacial Nivel máximo	Memoria visoespacial Perseveraciones	Memoria visoespacial Errores de orden	Laberintos Planeación	Laberintos Tiempo	Clasificación de cartas Aciertos	Clasificación de cartas Perseveraciones	Clasificación de cartas Perseveraciones difeidas	Clasificación de cartas Tiempo	Clasificación semántica Total de categorías	Clasificación semántica Promedio animales total	Clasificación semántica Puntuación total	Fluidez verbal Aciertos	Fluidez verbal Perseveraciones		Torre Hanoi 3 discos Total movimientos	Torre Hanoi 3 discos Tiempo	Torre Hanoi 4 discos Total movimientos	Torre Hanoi 4 discos Tiempo
19																						11	>42	37							19
18																						10	10	40-41	35-36						18
17																						10	10	37-39	33-4						17
16	25																					9	35-36	31-32							16
15	23-24																					8	32-34	29-30							15
14	22																					8	30-31	27-28							14
13	21																					6	27-29	25-26							13
12	20																					6	25-26	23-24							12
11	19																					5	22-24	21-22							11
10	17-18																					5	19-20	17-18							10
9	16																					4	17-18	15-16							9
8	15																					3	15-17	13-14							8
7	14																					3	12-14	10-11							7
6	13																					2	10-11	8-9							6
5	11-12																					1	7-9	5-6							5
4	10																					3	5-6	3-4							4
3	9																					2	2-4	0-1							3
2	8																					2	0-1	4-5							2
1	1-7																					0-1	0-3	7	26	162	55	299			1

Grado de alteración de las funciones cognitivas:  NORMAL ALTO  NORMAL  LEVE-MODERADO  SEVERO

En negro se muestra su desempeño en marzo de 2016 (Pre), en azul su ejecución en enero 2017(Wash out), en rojo su desempeño en julio 2017 (Post) y en amarillo su ejecución en febrero 2018 (Seguimiento).



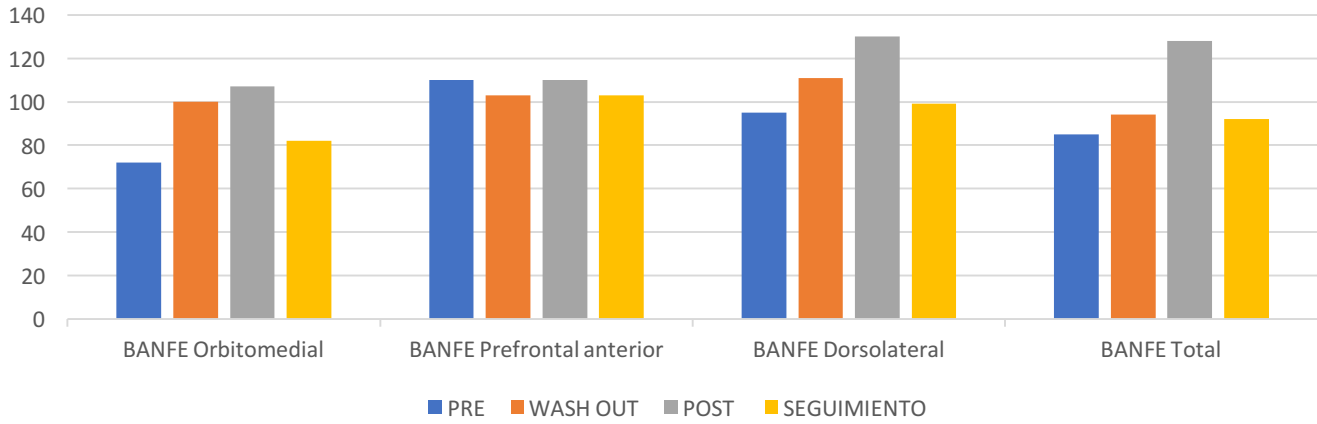
Puntuación normalizada	ANTERIOR					ORBITOMEDIAL										Puntuación normalizada	
	Clasificación semántica Total categorías abstractas	Refranes Tiempo	Refranes Aciertos	Metamemoria Errores negativos	Metamemoria Errores positivos	Stroop A Errores tipo stroop	Stroop A Tiempo	Stroop A Puntuación total	Stroop B Errores tipo stroop	Stroop B Tiempo	Stroop B Puntuación total	Laberintos Atravesar	Juego de cartas Porcentaje cartas de riesgo	Juego de cartas Puntuación total	Clasificación de cartas Errores de mantenimiento		
19																	19
18	10									1-30							18
17	9						1-11			38-30			1-8				17
16	8	1-6	5				12-28			47-39			12	50-54			16
15		7-21					29-45			56-48			13-16	45-49			15
14	7	22-37					46-62			57-65			17-21	41-44			14
13		38-53		0		0	63-79	84	0	66-74	84		2-25	36-4			13
12				0		1	80-96	82-83		75-83	83		26-29	31-35	0		12
11		84-90		3		3	83-112	81		84-92			30-32	26-30			11
10	4	96-100		3		3	83-112	79-81		93-101	81		35-38	29-35			10
9	3	101-116		4		4	83-112	77-78	3	102-111	111		38-41	17-21			9
8	2	117-132		5		5	147-163	76-76	4	102-111	111	2	43-47	16			8
7		133-147		6-7	5	6	164-180	71-71	4	112-112	112	80	48-51	8-11	2		7
6	1	148-163	2	8	6	6	171-197	72-72	5	112-112	112	76	52-55	3-7	3		6
5		164-179		9	7	7	198-213	70-71	6	138-146	146	3	56-60	1-2			5
4		180-195			8		214-230	69	7	147-155	155	4	61-64		4		4
3		196-211	1	10	9		231-247	67-68		156-164	164	5	65-68				3
2		212-228		11		9	248-264	65-66		165-173	173		69-72		5		2
1		>229		>12	>10	>10	>265	0-64		>174	0-75	6	>73		6		1

Grado de alteración de las funciones cognitivas:   NORMAL ALTO   NORMAL   LEVE-MODERADO   SEVERO

En negro se muestra su desempeño en marzo de 2016 (Pre), en azul su ejecución en enero 2017 (Wash out), en rojo su desempeño en julio 2017 (Post) y en amarillo su ejecución en febrero 2018 (Seguimiento).

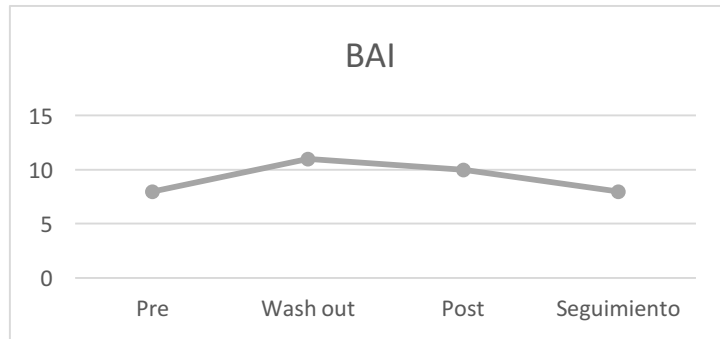
	Marzo-16 (PRE)		Enero- 17 (WASH OUT)		Julio-17 (POST)		Febrero-18 (SEGUIMIENTO)	
	Normalizado	Rango	Normalizado	Rango	Normalizado	Rango	Normalizado	Rango
<b>BANFE Orbitomedial</b>	72	Alteración Leve	100	Normal	107	Normal	82	Alteración Leve
<b>BANFE Prefrontal anterior</b>	110	Normal	103	Normal	110	Normal	103	Normal
<b>BANFE Dorsolateral</b>	95	Normal	111	Normal	130	Normal Alto	99	Normal
<b>BANFE Total</b>	85	Normal	94	Normal	128	Normal Alto	92	Normal

## BANFE



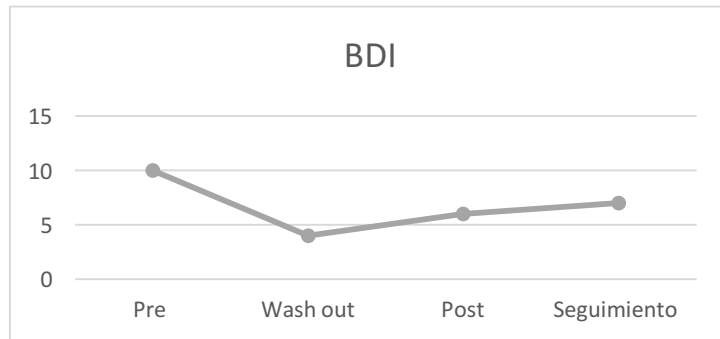
## BAI

<b>Pre</b>	8
<b>Wash out</b>	11
<b>Post</b>	10
<b>Seguimiento</b>	8



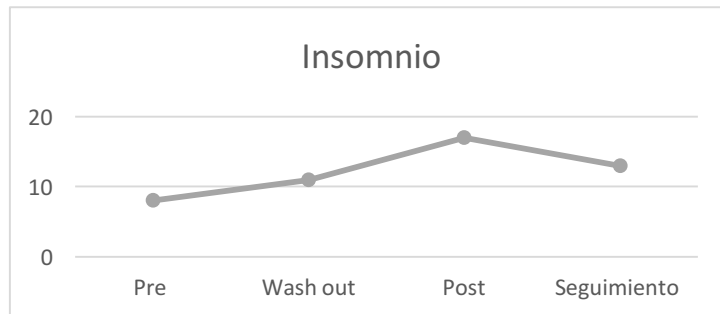
## BDI

<b>Pre</b>	10
<b>Wash out</b>	4
<b>Post</b>	6
<b>Seguimiento</b>	7



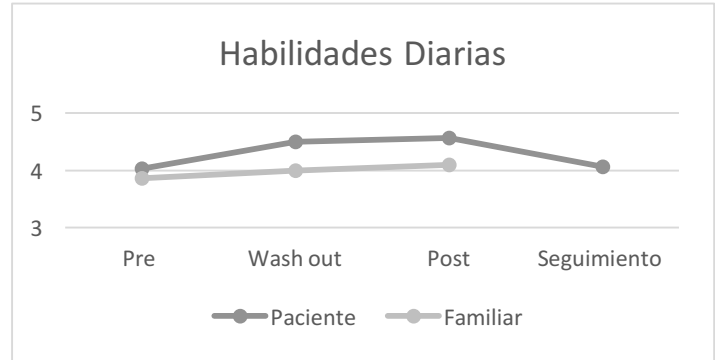
## ATENAS

<b>Pre</b>	8
<b>Wash out</b>	11
<b>Post</b>	17
<b>Seguimiento</b>	13



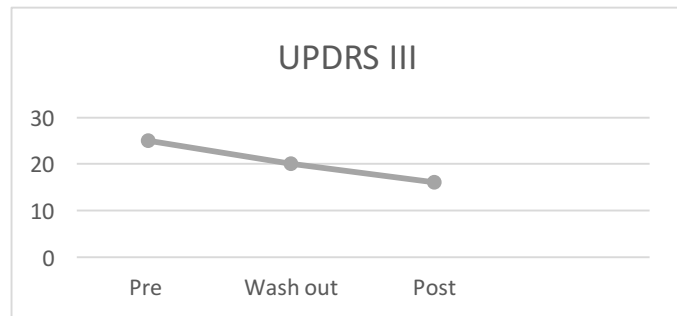
## COMPETENCIA

	Paciente	Familiar
<b>Pre</b>	4.03	3.86
<b>Wash out</b>	4.5	4.0
<b>Post</b>	4.56	4.1
<b>Seguimiento</b>	4.06	/



## UPDRS III

<b>Pre</b>	25
<b>Wash out</b>	20
<b>Post</b>	16
<b>Seguimiento</b>	/



### Impresión:

Paciente con un desempeño cognitivo caracterizado con fallas de memoria verbal y visual junto con alteraciones leves en tareas de inhibición asociadas al funcionamiento de circuitos orbitofrontales, el paciente es autosuficiente en sus actividades de la vida diaria, aunque se ven permeadas por la sintomatología motora que caracteriza a la EP.

Durante el periodo de estimulación se observaron mejoras en la coordinación motora, leves mejoras en el procesamiento visoespacial y codificación de información verbal.

En cuanto al funcionamiento ejecutivo al finalizar las dos fases de estimulación se observa una mejor ejecución en tareas de memoria de trabajo, planeación e inhibición asociadas a circuitos orbitofrontales y dorsolaterales. Sin embargo, dichas mejoras no se mantienen en la evaluación de seguimiento.

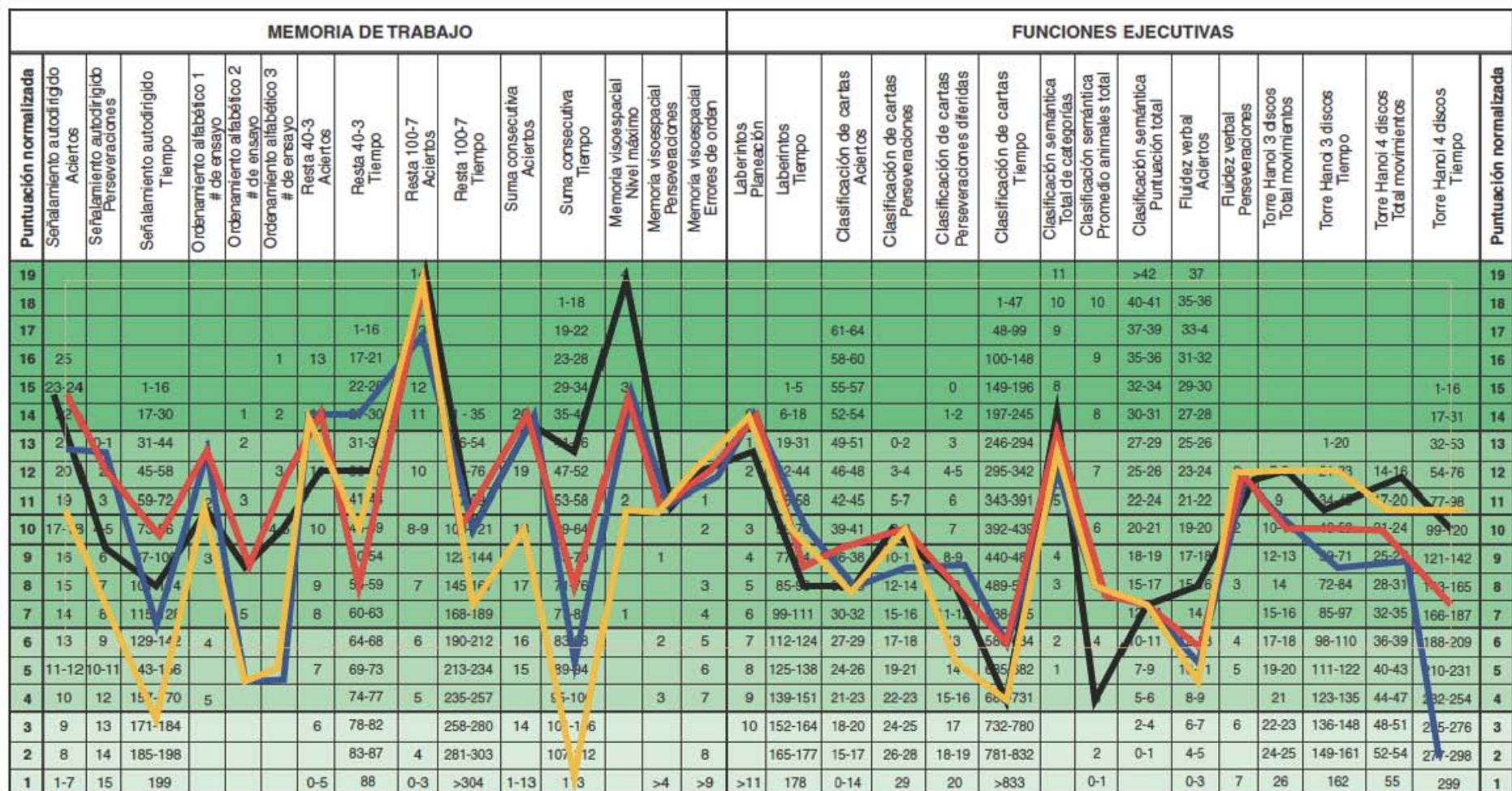
En cuanto a su estado emocional, el paciente reporta un ligero aumento de los síntomas de ansiedad leve durante la EMTr, pero disminuyen al finalizarla. La sintomatología depresiva disminuyó al rango mínimo al iniciar el tratamiento y se mantuvo en los mismos rangos hasta la evaluación de seguimiento. Los síntomas de insomnio aumentaron considerablemente durante el periodo de estimulación y disminuyen levemente en el periodo de seguimiento.

En los síntomas motores (UPDRS) se presenta una leve mejoría gradual que alcanza una diferencia de 9 puntos al terminar las dos fases de estimulación, dichas mejoras se reflejan en una mayor facilidad para realizar sus actividades diarias como preparar su comida, lavar platos, iniciar conversación, recordar información y controlar su temperamento, lo cual fue percibido tanto por el paciente como por su familiar. No obstante, estos cambios no se mantienen en el periodo de seguimiento.





BANFE



Grado de alteración de las funciones cognitivas:  NORMAL ALTO  NORMAL  LEVE-MODERADO  SEVERO

En negro se muestra su desempeño en marzo de 2016 (Pre), en azul su ejecución en enero 2017 (Wash out), en rojo su desempeño en julio 2017 (Post) y en amarillo su ejecución en febrero 2018 (Seguimiento)

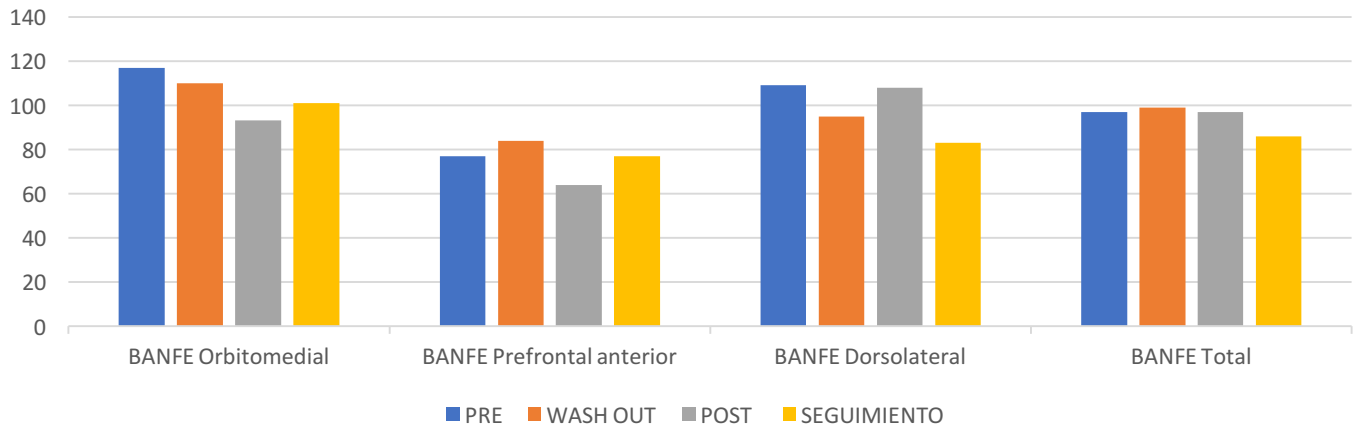
Puntuación normalizada	ANTERIOR					ORBITOMEDIAL											Puntuación normalizada
	Clasificación semántica Total categorías abstractas	Refranes Tiempo	Refranes Acertos	Metamemoria Errores negativos	Metamemoria Errores positivos	Stroop A Errores tipo stroop	Stroop A Tiempo	Stroop A Puntuación total	Stroop B Errores tipo stroop	Stroop B Tiempo	Stroop B Puntuación total	Laberintos Atavesar	Juego de cartas Porcentaje cartas de riesgo	Juego de cartas Puntuación total	Clasificación de cartas Errores de mantenimiento		
19																	19
18	10									1-30							18
17	9							1-11		38-30			1-8	>55		17	
16	8	1-6	5					12-28		47-39			9-12	50-54		16	
15		7-21						29-45		56-48			13-16	45-49		15	
14	7	22-37						46-62		57-65			17-21	41-45		14	
13	6	38-53		0		0	63-79	84	0	66-74	84		22-25	36-40		13	
12	5	5-38			0		68-80	82-83		76-83	83		26-29	30-33	0	12	
11		64-70			1	2	97-112	81		84-92	83		30-31	26-30		11	
10	4	85-100		3	2	3	113-129	75-80	2	90-101	82	1	35-38	22-25	1	10	
9	3	101-111		4	4	4	130-146	77-78	3	102-110	81		39-42	17-21		9	
8	2	117-130		5	5	5	147-161	75-76	4	111-119		2	40-47	12-16		8	
7		133-147		6-7	5	5	164-180	74		120-128	80		48-51	8-11	2	7	
6	1	148-163	2	8	7	6	181-197	72-73	5	129-137	76	3	52-55	3-7	3	6	
5		64-171		9	7	7	198-213	70-71	6	138-146			56-60	1-2		5	
4		181-195		8	8	7	214-230	69	7	147-155	78	4	61-64		4	4	
3		196-211	1	10	9	8	231-247	67-68		156-164	77	5	65-68			3	
2		212-228		11	9	9	248-264	65-66	8	165-173			69-72		5	2	
1		>229		>12	>10	>10	>265	0-64	>9	>174	0-76	6	>73		6	1	

Grado de alteración de las funciones cognitivas: NORMAL ALTO NORMAL LEVE-MODERADO SEVERO

En negro se muestra su desempeño en marzo de 2016 (Pre), en azul su ejecución en enero 2017 (Wash out), en rojo su desempeño en julio 2017 (Post) y en amarillo su ejecución en febrero 2018 (Seguimiento).

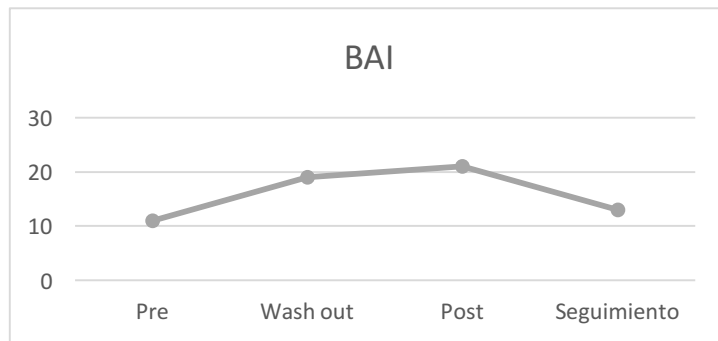
	Marzo-16 (PRE)		Enero- 17 (WASH OUT)		Julio-17 (POST)		Febrero-18 (SEGUIMIENTO)	
	Normalizado	Rango	Normalizado	Rango	Normalizado	Rango	Normalizado	Rango
<b>BANFE Orbitomedial</b>	117	Normal Alto	110	Normal	93	Normal Alto	101	Normal
<b>BANFE Prefrontal anterior</b>	77	Alteración Leve	84	Alteración Leve	64	Alteración Severa	77	Alteración Leve
<b>BANFE Dorsolateral</b>	109	Normal	95	Normal	108	Normal	83	Alteración Leve
<b>BANFE Total</b>	97	Normal	99	Normal	97	Normal	86	Normal

## BANFE



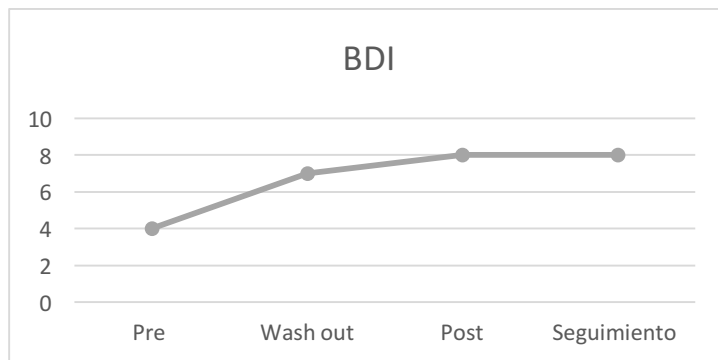
## BAI

<b>Pre</b>	11
<b>Wash out</b>	19
<b>Post</b>	21
<b>Seguimiento</b>	13



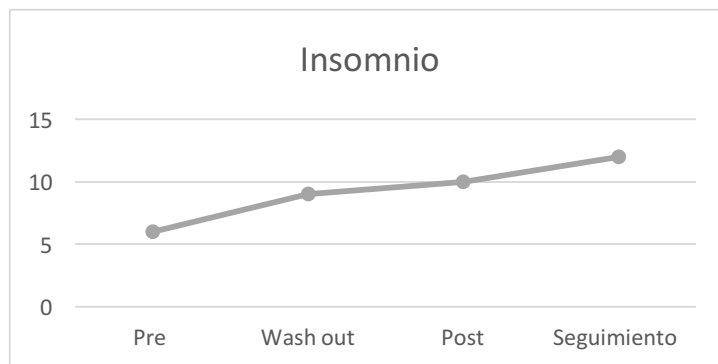
## BDI

<b>Pre</b>	4
<b>Wash out</b>	7
<b>Post</b>	8
<b>Seguimiento</b>	8



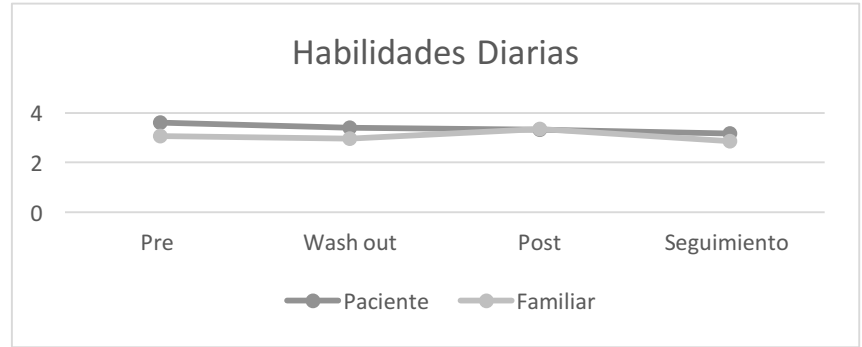
## ATENAS

<b>Pre</b>	6
<b>Wash out</b>	9
<b>Post</b>	10
<b>Seguimiento</b>	12



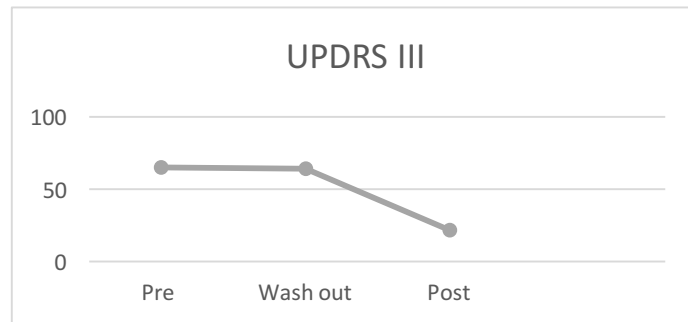
## COMPETENCIA

	Paciente	Familiar
<b>Pre</b>	3.6	3.06
<b>Wash out</b>	3.4	2.96
<b>Post</b>	3.33	3.36
<b>Seguimiento</b>	3.16	2.86



## UPDRS III

<b>Pre</b>	65
<b>Wash out</b>	64
<b>Post</b>	22
<b>Seguimiento</b>	/



### Impresión:

Paciente con un desempeño cognitivo caracterizado por alteraciones leves en la estimación de sus propias capacidades cognitivas asociadas al funcionamiento de circuitos prefrontales anteriores, el paciente es poco independiente en sus actividades de la vida diaria, pues presenta rigidez, lentitud y frecuentes congelamientos, por lo que requiere del apoyo constante de sus familiares.

Durante el periodo de estimulación se observaron alteraciones leves en la fluidez verbal y en la coordinación de movimientos.

En cuanto al funcionamiento ejecutivo al finalizar las dos fases de estimulación se observa una ejecución menos eficiente en tareas de metacognición, inhibición y procesamiento riesgo-beneficio asociadas a circuitos prefrontales anteriores y orbitofrontales. Sin embargo, regresa a su desempeño inicial en la evaluación de seguimiento.

En cuanto a su estado emocional, el paciente reporta un ligero aumento de los síntomas de ansiedad moderada durante la EMTr, pero disminuyen al rango leve al finalizarla. La sintomatología depresiva aumenta de mínima a leve al iniciar el tratamiento y se mantuvo en los mismos rangos hasta la evaluación de seguimiento. Los síntomas de insomnio aumentaron considerablemente de manera gradual durante el periodo de estimulación y hasta el periodo de seguimiento.

En los síntomas motores (UPDRS) se presenta una mejoría considerable que alcanza una diferencia de 43 puntos al terminar las dos fases de estimulación (se debe considerar que recibió un aumento considerable en la dosis de Levodopa que consumía), dichas mejoras se reflejan poco en su capacidad para realizar sus actividades diarias, pues sigue requiriendo del apoyo constante de sus familiares para desplazarse. Es importante mencionar que tanto el paciente

como su cuidadora principal reportan una disminución gradual en sus habilidades para realizar actividades básicas como manejar el dinero, mantener una conversación, entender instrucciones y adaptarse a cambios, desde el inicio del tratamiento hasta el periodo de seguimiento.





BANFE

Puntuación normalizada	MEMORIA DE TRABAJO												FUNCIONES EJECUTIVAS														Puntuación normalizada					
	Señalamiento autodirigido Aciertos	Señalamiento autodirigido Perseveraciones	Señalamiento autodirigido Tiempo	Ordenamiento alfabético 1 # de ensayo	Ordenamiento alfabético 2 # de ensayo	Ordenamiento alfabético 3 # de ensayo	Resta 40-3 Aciertos	Resta 40-3 Tiempo	Resta 100-7 Aciertos	Resta 100-7 Tiempo	Suma consecutiva Aciertos	Suma consecutiva Tiempo	Memoria visoespacial Nivel máximo	Memoria visoespacial Perseveraciones	Memoria visoespacial Errores de orden	Laberintos Planeación	Laberintos Tiempo	Clasificación de cartas Aciertos	Clasificación de cartas Perseveraciones	Clasificación de cartas Perseveraciones diferidas	Clasificación de cartas Tiempo	Clasificación semántica Total de categorías	Clasificación semántica Promedio animales total	Clasificación semántica Puntuación total	Fluidez verbal Aciertos	Fluidez verbal Perseveraciones		Torre Hanoi 3 discos Total movimientos	Torre Hand 3 discos Tiempo	Torre Hanoi 4 discos Total movimientos	Torre Hanoi 4 discos Tiempo	
19								14				4									11	>42	37								19	
18											1-18										1-47	10	10	40-41	35-36						18	
17							1-16	13			19-22						61-64				48-99	9	37-39	33-4							17	
16	25				1	13	17-21				23-28					58-60				100-148	9	35-36	31-32								16	
15	23-24		1-16				22-26				29-34		3			1-5	55-57	0	149-196	8	32-34	29-30							1-16		15	
14	22		17-30		1	2				1-35		35-40			0	6-18	52-54		1-2	197-245	8	30-31	27-28						17-31		14	
13	21	1-1	31-44		2		31-35				36-40	10	46		1	19-31	49-51	0-2	3	246-294			27-29	25-26						1-20		13
12	20	2	45-58		3		36-40	10	55-56	19	47-52				3	33-44	46-48	3-4		295-343			25-26	23-24						1-16		12
11	19	3	50-72		3		41-44		77-99		53-58	2		1	4	45-57	42-45	5-7	6	343-391	5		22-24	21-22						34-45		11
10	17-18	4-5	73-86		4		45-49	8-9	100-121		59-64	2		2	5	53-57	39-41	6-9	8	343-391	5		20-21	19-20						46-58		10
9	16	6	77-100		3		50-54		122-144		57-70	1		4	7-84	53-58	10-11	8	440-488	4		18-19	17-18						59-71	25-27	121-142	9
8	15	7	81-111		4		55-59	7	145-167	17	77-86	3		5	85-98	33-37	12-14	10	489-537	3		15-17	15-17						72-84	28-31	143-165	8
7	14	8	85-118		5		60-63		168-189		77-82	4		6	99-111	30-32	15-16	12	538-585			12-14	12-14						85-97	32-35	166-187	7
6	13	9	92-142		4		64-68	6	190-212	16	83-88	2	5	7	112-124	27-29	17-18	13	586-634	2	4	10-11	10-11						98-110	36-39	188-209	6
5	11-12	10-11	103-151		5		69-73		213-234	15	89-94	6	8	8	125-138	24-26	19-21	14	635-682	1		7-9	10-11						111-122	40-43	210-231	5
4	10	12	157-170		5		74-77	5	235-257		95-100	3	7	9	139-151	21-23	22-23	15-16	683-731	3	3	5-6	8-9						123-135	44-47	232-254	4
3	9	13	171-184				78-82		258-280	14	101-106			10	152-164	18-20	24-25	17	732-780			2-4	6-7						136-148	48-51	255-276	3
2	8	14	185-198				83-87	4	281-303		107-112			8	165-177	15-17	26-28	18-19	781-832	2	0-1	4-5							149-161	52-54	277-298	2
1	1-7	15	199			0-5	88	0-3	>304	1-13	113		>4	>9	>11	178	0-14	29	20	>833	0-1		0-3	7	26	162	55	299		1		

Grado de alteración de las funciones cognitivas:  NORMAL ALTO  NORMAL  LEVE-MODERADO  SEVERO

En negro se muestra su desempeño en marzo de 2016 (Pre), en azul su ejecución en enero 2017 (Wash out), en rojo su desempeño en julio 2017 (Post) y en amarillo su ejecución en febrero 2018 (Seguimiento).



Puntuación normalizada	ANTERIOR					ORBITOMEDIAL											Puntuación normalizada
	Clasificación semántica Total categorías abstractas	Refranes Tiempo	Refranes Acertos	Metamemoria Errores negativos	Metamemoria Errores positivos	Stroop A Errores tipo stroop	Stroop A Tiempo	Stroop A Puntuación total	Stroop B Errores tipo stroop	Stroop B Tiempo	Stroop B Puntuación total	Laberintos Atravesar	Juego de cartas Porcentaje cartas de riesgo	Juego de cartas Puntuación total	Clasificación de cartas Errores de mantenimiento		
19																	19
18	10									1-30							18
17	9						1-11			38-30			1-8	>55			17
16	8	1-6	5				12-28			47-39			9-12	50-54			16
15		7-21					29-45			56-48			13-16	45-49			15
14	7	22-37					46-62			57-65			17-21	41-44			14
13	6	38-53					63-79	84	0	66-74	84		22-25	37-44			13
12	5	54-69			0								26-30	31-35	0		12
11		70			1		97-112	81		84-92			31-34	28-30			11
10	4	85-100			2		113-129	69-80	2	93-101	82	1	35-38	22-25			10
9	3	101-116		4			130-146	77-80		102-110			39-42	17-21			9
8	2	117-132		5	4		147-163	75-76	4	111-119		2	43-47	12-16			8
7		133-147		6-7	5		164-180	74		120-128	80		48-51	8-11	2		7
6	1	148-163	2	8		6	181-197	72-73	5	129-137	76	3	52-55	3-7	3		6
5		164-179		9			198-213	70-71	6	138-146			56-60	1-2			5
4		180-195			8	7	214-230	69	7	147-155	78	4	61-64		4		4
3		196-211	1	10	9	8	231-247	67-68		156-164	77	5	65-68				3
2		212-228		11	9	9	248-264	65-66	8	165-173			69-72		5		2
1		>229		>12	>10	>10	>265	0-64	>9	>174	0-76	6	>73		6		1

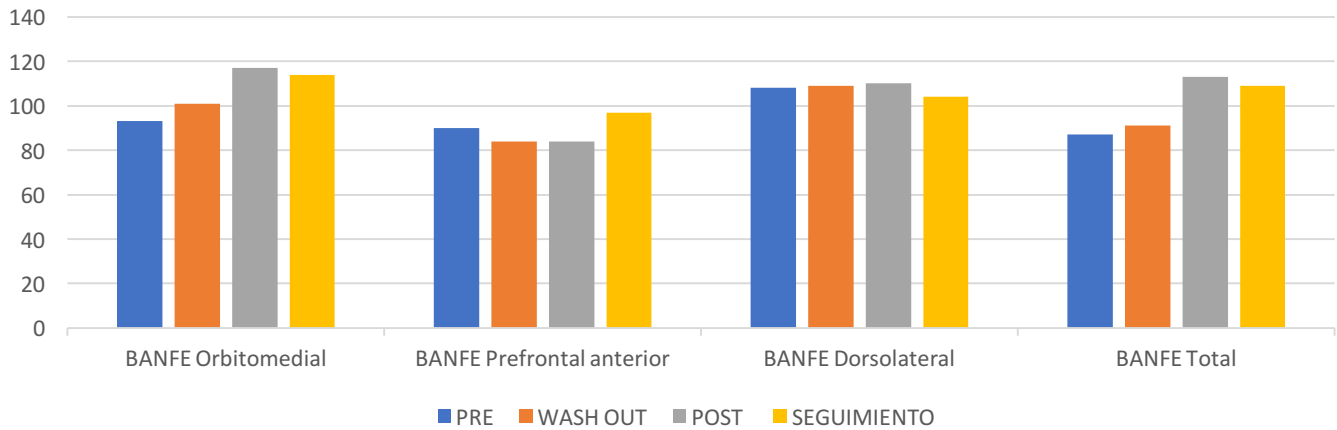
Grado de alteración de las funciones cognitivas:   NORMAL ALTO   NORMAL   LEVE-MODERADO   SEVERO

En negro se muestra su desempeño en marzo de 2016 (Pre), en azul su ejecución en enero 2017 (Wash out), en rojo su desempeño en julio 2017 (Post) y en amarillo su ejecución en febrero 2018 (Seguimiento).

	Marzo-16 (PRE)		Enero- 17 (WASH OUT)		Julio-17 (POST)		Febrero-18 (SEGUIMIENTO)	
	Normalizado	Rango	Normalizado	Rango	Normalizado	Rango	Normalizado	Rango
<b>BANFE Orbitomedial</b>	93	Normal	101	Normal	117	Normal Alto	114	Normal
<b>BANFE Prefrontal anterior</b>	90	Normal	84	Alteración Leve	84	Alteración Leve	97	Normal
<b>BANFE Dorsolateral</b>	108	Normal	109	Normal	110	Normal	104	Normal
<b>BANFE Total</b>	87	Normal	91	Normal	113	Normal	109	Normal

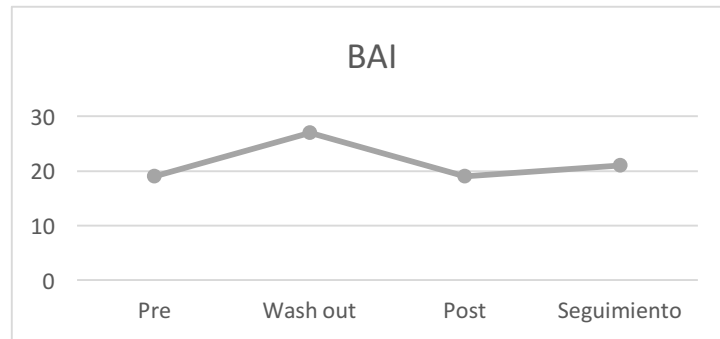


## BANFE



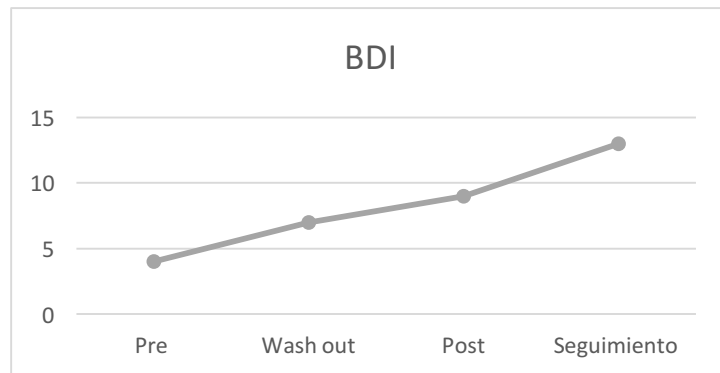
## BAI

<b>Pre</b>	19
<b>Wash out</b>	27
<b>Post</b>	19
<b>Seguimiento</b>	21



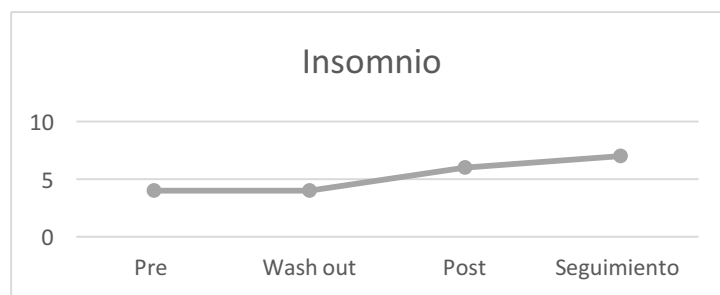
## BDI

<b>Pre</b>	4
<b>Wash out</b>	7
<b>Post</b>	9
<b>Seguimiento</b>	13



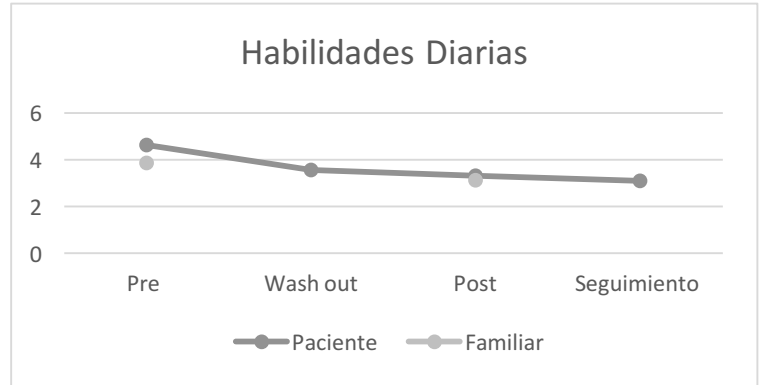
## ATENAS

<b>Pre</b>	4
<b>Wash out</b>	4
<b>Post</b>	6
<b>Seguimiento</b>	7



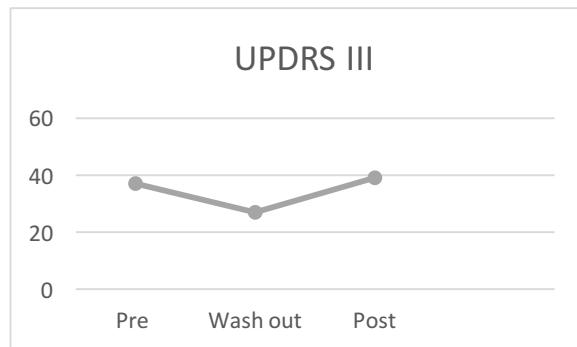
## COMPETENCIA

	Paciente	Familiar
<b>Pre</b>	4.63	3.86
<b>Wash out</b>	3.56	/
<b>Post</b>	3.3	3.11
<b>Seguimiento</b>	3.1	/



## UPDRS III

<b>Pre</b>	37
<b>Wash out</b>	27
<b>Post</b>	39
<b>Seguimiento</b>	/



## Impresión:

Paciente con desempeño cognitivo global dentro del rango NORMAL, con alteraciones leves en tareas de estimación de sus capacidades cognitivas y de memoria de trabajo, asociadas al funcionamiento de circuitos orbitofrontales y dorsolaterales, la paciente es autosuficiente en sus actividades de la vida diaria, aunque se ven permeadas por la sintomatología motora que caracteriza a la EP.

Durante el periodo de estimulación se observaron mejoras en codificación de información, memoria de trabajo y secuenciación de movimientos con ambas manos.

Durante el periodo de estimulación se observa una ejecución menos eficiente en tareas de metacognición, pues la paciente tiende a sobrestimar sus propias capacidades cognitivas y no hace ajustes con base en la retroalimentación externa, lo que se relaciona con el funcionamiento de circuitos prefrontales anteriores. Por el contrario, se observa un mejor desempeño en tareas de inhibición asociadas a circuitos orbitofrontales. En la evaluación de seguimiento presenta un funcionamiento ejecutivo dentro de los rangos esperados.

En cuanto a su estado emocional, la paciente reporta un ligero aumento de los síntomas de ansiedad moderada durante la EMTr, pero disminuyen ligeramente al finalizarla. La sintomatología depresiva aumenta gradualmente del rango mínimo al leve desde el inicio del tratamiento hasta el periodo de seguimiento. Los síntomas de insomnio aumentaron gradualmente desde el periodo de estimulación hasta el de seguimiento.

En los síntomas motores (UPDRS) se presenta una leve mejoría al finalizar la primera fase de estimulación que alcanza una diferencia de 10 puntos, pero al concluir la segunda fase de estimulación ya no se observa dicha mejoría e incluso sus problemas motores son mayores que

antes de iniciar la estimulación. El aumento en la sintomatología motora junto con los cambios emocionales se refleja en una menor facilidad para realizar sus actividades diarias como; vestirse, asearse, preparar su propia comida, adaptarse a cambios y controlar sus emociones, lo cual fue percibido tanto por la paciente como por su familiar.



Puntuación normalizada	MEMORIA DE TRABAJO														FUNCIONES EJECUTIVAS														Puntuación normalizada		
	Señalamiento autodirigido Aciertos	Señalamiento autodirigido Perseveraciones	Señalamiento autodirigido Tiempo	Ordenamiento alfabético 1 # de ensayo	Ordenamiento alfabético 2 # de ensayo	Ordenamiento alfabético 3 # de ensayo	Resta 40-3 Aciertos	Resta 40-3 Tiempo	Resta 100-7 Aciertos	Resta 100-7 Tiempo	Suma consecutiva Aciertos	Suma consecutiva Tiempo	Memoria visoespacial Nivel máximo	Memoria visoespacial Perseveraciones	Memoria visoespacial Errores de orden	Laberintos Planeación	Laberintos Tiempo	Clasificación de cartas Aciertos	Clasificación de cartas Perseveraciones	Clasificación de cartas Perseveraciones diferidas	Clasificación de cartas Tiempo	Clasificación semántica Total de categorías	Clasificación semántica Promedio animales total	Clasificación semántica Puntuación total	Fluidez verbal Aciertos	Fluidez verbal Perseveraciones	Torre Hanoi 3 discos Total movimientos	Torre Hanoi 3 discos Tiempo		Torre Hanoi 4 discos Total movimientos	Torre Hanoi 4 discos Tiempo
19								14													1		>42	37							19
18											1-18										1-47	10	40-41	35-36							18
17							1-16	15			19-22						61-64			48-99		37-39	33-4								17
16	25					1	13				23-28						58-60			100-148	9	35	31-32								16
15	23-24		1-16				22-28				29-3		3			1-5	55-57		0	149-196	8	3	29-30						1-16		15
14	2		17-30	1			1-14				1-35					6-18	52-54		1	197-245	7	8	17-28						17-31		14
13	2	0-1	31-44	1	2		31-35				41-46					1	49-51	0-2	3	246-29		25	17-28				1-20		32-53		13
12	2	2	45-58		3	11	36-40	10	55-6	19	47-52					2	45-58			295-34	6	7	17-24				1-33	14-16	54-76		12
11	19	3	59-72		2		41-44		77-99		53-58	2				4	59-76	39-41	8-9	7	343-3	5	22-24	2	9	34-4	17-20	77-98		11	
10	17	5	73-86		4	10	45-49	8-9	100-121	18	59-64		2	3	59-76	39-41	8-9	7	392-39	6	20-21	19-20	2	10-11	46-58	2	24	99	20	10	
9	16	7	87-100	3	4		50-54		122-144		65-70	1		4	77-84	36-38	10-11	8-9	7	400-8	4	18-19	17-18		2	13	59-71	15-27	121-142	9	
8	15	7	101-114			9	55-59	7	145-167	17	71-76		3	5	85-98	33-35	12-14	10	410-37	3	15-17	15-16	3	1	72-84	18-31	143-165		8		
7	14	8	115-128		5	8	60-63		168-189		77-82	1	4	6	99-111	30-32	15-16	11-12	5	400-85		12-14	14		15-16	85-97	32-33	166-187		7	
6	13		129-142	4			64-68	6	190-212	16	83-88	2	5	7	112-124	27-29	17-18	13	580-634	2	10-11	12-13	4	17-18	98-110	36-39	98-209		6		
5	11-12	10-11	143-156			7	69-73		213-234	15	89-94		6	8	125-138	24-26	19-21	14	635-682	1	7-9	10-11	5	19-20	11-12	40-43	210-231		5		
4	10	12	157-170	5			74-77	5	235-257		95-100	3	7	9	139-151	21-23	22-23	15-16	683-731		5-6	8-9		21	123-135	44-47	232-254		4		
3	9	13	171-184			6	78-82		258-280	14	101-106			10	152-164	18-20	24-25	17	732-780		2-4	6-7	6	22-23	133-148	48-51	255-276		3		
2	8	14	185-198				83-87	4	281-303		107-112		8		165-177	15-17	26-28	18-19	781-832	2	0-1	4-5		24-25	145-161	52-54	277-298		2		
1	1-7	15	199			0-5	88	0-3	>304	1-13	113		>4	>9	>11	178	0-14	29	20	>833	0-1	0-3	7	26	1	2	55	299		1	

Grado de alteración de las funciones cognitivas:  NORMAL ALTO  NORMAL  LEVE-MODERADO  SEVERO

En negro se muestra su desempeño en marzo de 2016 (Pre), en azul su ejecución en enero 2017(Wash out), en rojo su desempeño en julio 2017 (Post) y en amarillo su ejecución en febrero 2018 (Seguimiento).



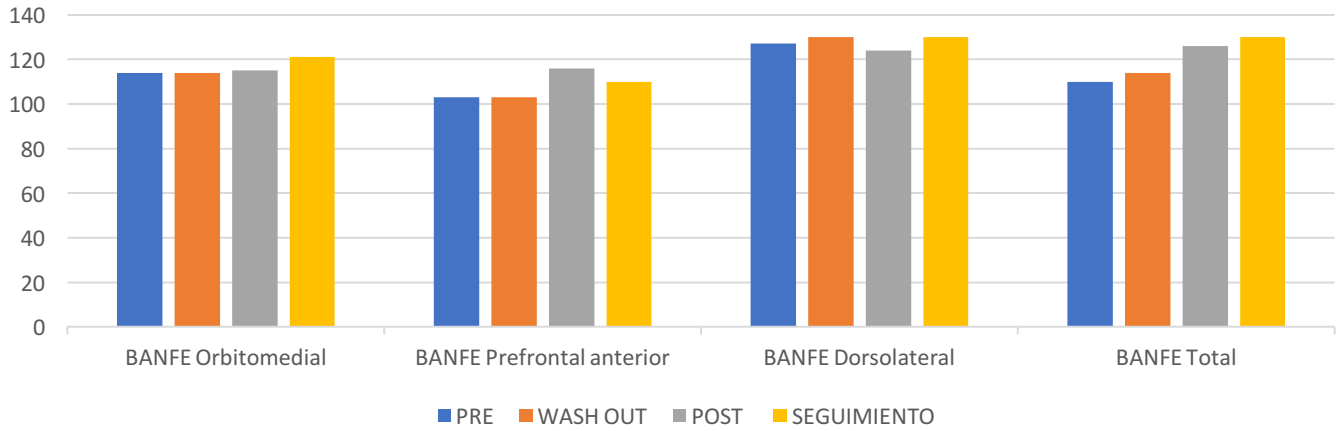
ANTERIOR					ORBITOMEDIAL											
Puntuación normalizada	Clasificación semántica Total categorías abstractas	Reflexes Tiempo	Reflexes Adiertos	Metamemoria Errores negativos	Metamemoria Errores positivos	Stroop A Errores tipo stroop	Stroop A Tiempo	Stroop A Puntuación total	Stroop B Errores tipo stroop	Stroop B Tiempo	Stroop B Puntuación total	Laberintos Atavesar	Juego de cartas Porcentaje cartas de riesgo	Juego de cartas Puntuación total	Clasificación de cartas Errores de mantenimiento	Puntuación normalizada
19																19
18										1-30						18
17							1-11			38-30			1-8			17
16	6	1-6					12-28			47-39			9-12	50-44		16
15		7-21					29-45			56-48			13-10	45-49		15
14	7	22-37								57-65			15-21	41-44		14
13	6	38-53		0			66-69	64	0	66-74	84		22-25	36-40		13
12	5	1-69		1		1	69-68	82-83		75-83			26-29	31-35	0	12
11				2		2	97-112	81		84-92			30-34	26-30		11
10	4	85-90			2	3	113-129	79-80	2	93-101	82	1	35-38	23-25		10
9	3	111-116	3		3	4	130-146	77-78	3	102-110	81		39-42	17-21		9
8	2	111-132			4	5	147-163	75-76	4	111-119		2	43-47	12-16		8
7		133-147		6-7	5		164-180	74		120-128	80		48-51	8-11		7
6	1	148-163	2	8	6	6	181-197	72-73	5	129-137	76	3	52-55	3-7	3	6
5		164-179		9	7		198-213	70-71	6	138-146			56-60	1-2		5
4		180-195			8	7	214-230	69	7	147-155	78	4	61-64		4	4
3		196-211	1	10	9	8	231-247	67-68		156-164	77	5	65-68			3
2		212-228		11		9	248-264	65-66	8	165-173			69-72		5	2
1		>229		>12	>10	>10	>265	0-64	>9	>174	0-76	6	>73		6	1

Grado de alteración de las funciones cognitivas:  NORMAL ALTO  NORMAL  LEVE-MODERADO  SEVERO

En negro se muestra su desempeño en marzo de 2016 (Pre), en azul su ejecución en enero 2017 (Wash out), en rojo su desempeño en julio 2017 (Post) y en amarillo su ejecución en febrero 2018 (Seguimiento).

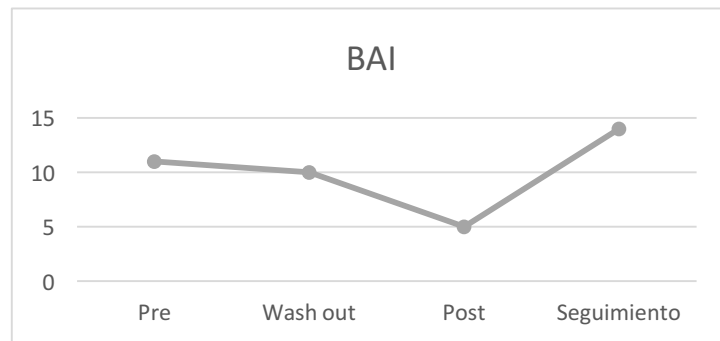
	Marzo-16 (PRE)		Enero- 17 (WASH OUT)		Julio-17 (POST)		Febrero-18 (SEGUIMIENTO)	
	Normalizado	Rango	Normalizado	Rango	Normalizado	Rango	Normalizado	Rango
<b>BANFE Orbitomedial</b>	114	Normal	114	Normal	115	Normal	121	Normal Alto
<b>BANFE Prefrontal anterior</b>	103	Normal	103	Normal	116	Normal Alto	110	Normal Alto
<b>BANFE Dorsolateral</b>	127	Normal Alto	130	Normal Alto	124	Normal Alto	130	Normal Alto
<b>BANFE Total</b>	110	Normal	114	Normal	126	Normal Alto	130	Normal Alto

## BANFE



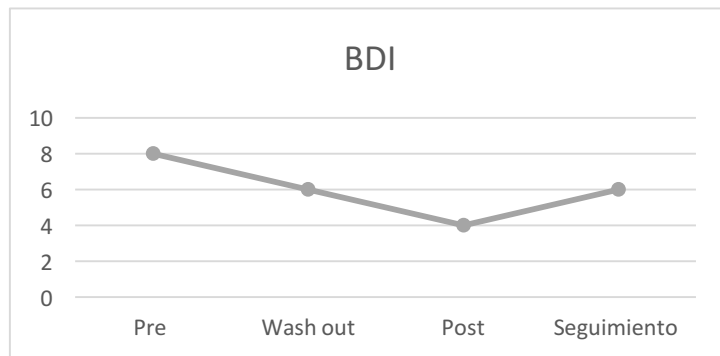
## BAI

<b>Pre</b>	11
<b>Wash out</b>	10
<b>Post</b>	5
<b>Seguimiento</b>	14



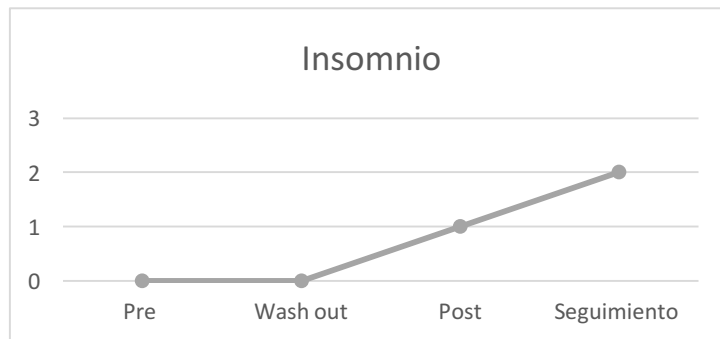
## BDI

<b>Pre</b>	8
<b>Wash out</b>	6
<b>Post</b>	4
<b>Seguimiento</b>	6



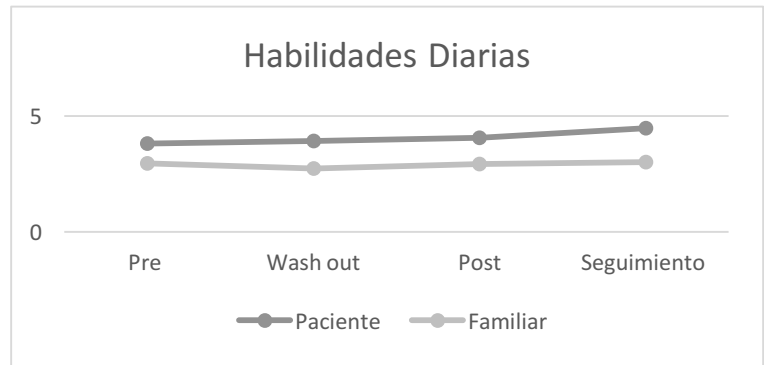
## ATENAS

<b>Pre</b>	0
<b>Wash out</b>	0
<b>Post</b>	1
<b>Seguimiento</b>	2



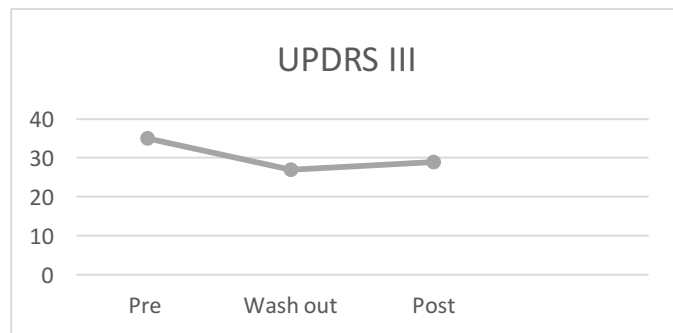
## COMPETENCIA

	Paciente	Familiar
<b>Pre</b>	3.8	2.96
<b>Wash out</b>	3.93	2.73
<b>Post</b>	4.06	2.93
<b>Seguimiento</b>	4.46	3



## UPDRS III

<b>Pre</b>	35
<b>Wash out</b>	27
<b>Post</b>	29
<b>Seguimiento</b>	/



### Impresión:

Paciente con desempeño cognitivo global dentro del rango NORMAL, con alteraciones motoras asociadas a la EP, que permean la velocidad con la que lleva a cabo tareas que implican el movimiento de sus extremidades. Su funcionamiento ejecutivo se encuentra en los rangos esperados para su rango de edad y escolaridad. En su vida diaria es autosuficiente y en los últimos meses su actividad ha aumentado considerablemente pues fue elegido como director de la Asociación Mexicana de Parkinson, aumentando su demanda cognitiva de manera considerable.

Durante el periodo de estimulación se reconocen leves mejoras en la evocación de información verbal, en la fluidez verbal y en tareas de memoria de trabajo. Su funcionamiento ejecutivo se mantiene eficiente alcanzando el rango de normal alto al finalizar la estimulación y en el periodo de seguimiento.

En cuanto a su estado emocional, el paciente reporta una disminución de la sintomatología ansiosa de leve a mínima al finalizar la estimulación, pero aumenta nuevamente en el periodo de seguimiento. Los síntomas depresivos se mantienen en los rangos mínimos desde la evaluación pre hasta el seguimiento. El paciente no presentó problemas de insomnio en ninguna de las evaluaciones, aunque su latencia para conciliar el sueño comienza a aumentar en la evaluación de seguimiento.

En los síntomas motores (UPDRS) se presenta una leve mejoría que alcanza una diferencia de 6 puntos al terminar las dos fases de estimulación, dichas mejoras se reflejan poco en su capacidad para realizar sus actividades diarias, el paciente reporta un poco más de facilidad para el cuidado de su higiene personal, iniciar conversación en un grupo, aceptar críticas y recordar sus responsabilidades, pero su familiar no reconoce estas mejoras.



## 7. Discusión

El uso de la EMTr para tratar los síntomas de la EP ha mostrado mejoras significativas en la sintomatología motora (Shimamoto et al, 2001; Koch et al, 2005; Zhang et al, 2005; Jacobs et al, 2005; Shirota et al, 2013; Maruo et al, 2013; Spagnolo et al, 2014; Li et al, 2015; Byrs et al, 2016). Sin embargo, otros estudios reportan que los pacientes no presentan cambios significativos (Benninger et al, 2011; Okabe et al, 2003), al igual que el presente estudio donde no se reportan diferencias estadísticamente significativas en los síntomas motores y no motores después de recibir la EMTr.

Es importante considerar que el tamaño de la muestra, puede ser un factor importante en la explicación de estos resultados, pues en el 50% de los pacientes si presentó una disminución importante en el puntaje de la subescala III del UPDRS, lo que también se reflejó en una mayor competencia para realizar sus actividades diarias percibida por los propios pacientes, pero las mejoras no se mantuvieron a largo plazo.

Lamentablemente los cambios en la sintomatología motora no se mantienen a largo plazo, esto puede relacionarse con un posible efecto placebo que comúnmente pueden presentar los pacientes al someterse a un nuevo tratamiento. Se ha reportado de manera consistente que la EP es una de las condiciones más sensibles al efecto placebo y con evidencias bioquímicas se ha observado una liberación de dopamina en el estriado asociada a este efecto (De la Fuente, 2004).

La expectativa de los pacientes acerca de la efectividad de diversos tratamientos puede influir significativamente en los beneficios clínicos del tratamiento, pero lamentablemente el efecto placebo no se mantiene por periodos prolongados e incluso puede llevar a decaídas significativas en el estado emocional de los pacientes (De la Fuente, 2004).

También es importante tomar en cuenta que la eficacia del tratamiento de EMTr, puede verse influida por la cantidad de neuronas dopaminérgicas en la sustancia nigra. Mediante un modelo en ratas se ha probado que, a mayor pérdida de estas células, menor plasticidad inducida por la EMTr. Lo que sugiere que la eficacia de dicho tratamiento se reduce conforme progresa la enfermedad, siendo de mayor utilidad en fases iniciales de la misma (Hsieh et al, 2014). Los pacientes que participaron en el presente estudio se encontraban en fases avanzadas, lo que puede influir en una menor eficacia de la técnica.

En cuanto a los efectos en el desempeño cognitivo observamos que la estimulación no tiene un efecto negativo en el desempeño de los pacientes, lo que concuerda con lo reportado por estudios anteriores (Maruo et al, 2013; Li et al, 2015; Byrs et al, 2016), ellos únicamente realizan una evaluación de screening en los pacientes y utilizan EMTr de alta frecuencia. Con los resultados del presente estudio podemos apoyar que la EMTr de baja frecuencia no altera la cognición de los pacientes, pero falta estudiar de manera más extensa los efectos de esta técnica cuando se brinda con frecuencias mayores a 1Hz.

Es importante mencionar que, al ser pacientes en fases intermedias y avanzadas de la EP, donde son más propensos a presentar un deterioro cognitivo, el hecho de que su ejecución se mantenga e incluso mejore es un dato sumamente alentador, tomando en cuenta que el objetivo principal del protocolo era mejorar los síntomas motores y la calidad de vida de los pacientes.

Las diferencias en los puntajes de las pruebas neuropsicológicas no son estadísticamente significativas a excepción del Total de la BANFE al finalizar las dos fases de estimulación, lo cual se puede relacionar con un mejor acceso y familiaridad a las tareas, junto con leves mejoras en la memoria de trabajo.

Cualitativamente se observó que la mitad de los pacientes que presentaban algún tipo de DCL reversionen durante la EMTr, lo que puede relacionarse con el efecto de la técnica en sí, pero también con otros factores como los cambios motores, la disminución de síntomas depresivos, la exposición a ciertas demandas cognitivas (evaluaciones) y las actividades propias que realiza cada paciente.

Otra explicación a las mejoras en el desempeño neuropsicológico de los pacientes puede relacionarse con la activación conductual a la que se sometieron, pues, aunque no se dio una intervención de activación conductual estructurada, durante el periodo de estimulación se generó un cambio en la rutina de los pacientes, al tener que acudir diariamente a las sesiones, con toda la planeación que ello implica y el sentirse monitoreados de manera constante. La intervención de activación conductual ha mostrado disminuir la probabilidad de recaídas en trastornos depresivos (Dobson, Hollon, Dimidjian, Schmaling, Kohlenberg et al, 2008) y también se reportan mejoras significativas en sintomatología ansiosa, trastorno por estrés post traumático, abuso de sustancias y trastornos de la personalidad (Barraca, 2016). Se ha reportado que en los circuitos de motivación y de activación conductual la dopamina en el núcleo accumbens tiene un papel primordial (Kalivas & Nakamura, 1999), por lo que en la EP al existir una activación conductual existe la posibilidad de que se favorezca la producción de dopamina en otros circuitos que impactan en el estado emocional y cognitivo de los pacientes (Salamone, Correa, Mingote, Weber & Andrew, 2006).

El hecho de que pacientes con EP en fases intermedias y avanzadas reversionen a un desempeño cognitivo normal, cuando el progreso de la enfermedad sugiere lo contrario (Janvin, 2005) es un resultado positivo del presente estudio, aunque debe tomarse con reserva, pues los cambios no se pueden asociar directamente con la EMTr.

Se decidió evaluar de manera más amplia el funcionamiento ejecutivo, al ser la corteza prefrontal uno de los blancos a estimular. La razón por la que la corteza prefrontal se ha usado como un blanco de la EMTr, se basa en la hipótesis de que esta área modula la liberación de dopamina en el estriado, (Spagnolo et al., 2014). En este estudio la estimulación en esta área no perjudicó el desempeño ejecutivo de los pacientes, incluso se ve levemente beneficiado.

Aunque en el periodo de wash out se pudo comparar el efecto de la estimulación en los dos diferentes blancos (corteza prefrontal dorsolateral y corteza motora suplementaria) no se encontró un efecto significativo del blanco estimulado en el desempeño cognitivo de los pacientes. El orden de los blancos tampoco condujo a diferencias significativas en los síntomas motores y no motores de los pacientes, lo cual se puede deber a que los dos blancos elegidos buscaban un mejor control motor, a pesar de hacerlo mediante mecanismos distintos. La estimulación de baja frecuencia de la corteza motora suplementaria ha mostrado un mejor control de las discinesias (Koch et al, 2005) y la estimulación de la corteza prefrontal dorsolateral se relaciona con una mayor liberación de dopamina en el estriado que facilita el movimiento (Shimamoto et al, 2001; Zhang et al, 2005).

Se debe considerar que, al ser un trastorno neurodegenerativo, es probable que existan mecanismos compensatorios, por lo que en la evaluación neuropsicológica de este tipo de pacientes se estudia el comportamiento de los circuitos corticales sanos en ausencia del área cortical dañada, y no la verdadera función del área lesionada o estimulada (Calvo-Merino & Haggard, 2004).

En referencia a los otros síntomas no motores de la enfermedad, como el insomnio, en esta investigación se observó una tendencia a un aumento de esta sintomatología a partir de recibir la EMTr en la mayoría de los pacientes y aunque no se encontraron diferencias

estadísticamente significativas es un punto a considerar. La mayoría de estudios previos no reportan este cambio y no se puede asociar de manera directa con la estimulación, pues también se ha reportado como un síntoma que incrementa en fases avanzadas de la enfermedad (Shapira et al, 2017), pero debe considerarse como un posible efecto adverso de la técnica y notificarlo a los pacientes que decidan someterse al tratamiento en un futuro.

En cuanto a la competencia percibida por los propios pacientes para realizar sus actividades diarias esta se relacionó con la sintomatología ansiosa y depresiva, a mayor competencia menos sintomatología emocional. La EMTr ha demostrado beneficios significativos principalmente en el tratamiento de la depresión (Blumberger et al, 2013), dicho esto, la técnica pudo haber influido en una ligera disminución de la depresión de los pacientes y a su vez beneficiar otros aspectos funcionales, cognitivos y motores.

Otro de los datos relevantes en la presente investigación son las correlaciones negativas entre los puntajes de las pruebas neuropsicológicas y la competencia para las actividades de la vida diaria, sugiriendo una discrepancia entre lo que nos aportan la pruebas y la funcionalidad del paciente. Lo que nos lleva a pensar que debemos generar estrategias de evaluación más ecológicas, que nos permitan observar el desempeño cognitivo de los pacientes en tareas más reales y cercanas a los requerimientos de su ambiente. Lo anterior, permitirá que las investigaciones reflejen si los tratamientos están generando un cambio real en la funcionalidad de los pacientes y por lo tanto en su calidad de vida.

Nuestros hallazgos sugieren que la técnica de EMTr de baja frecuencia en el área motora suplementaria y prefrontal dorsolateral no perjudica el desempeño cognitivo de los pacientes, incluso se observaron tendencias a un mejor desempeño ejecutivo durante la estimulación, por lo que el deterioro cognitivo no podría considerarse como un efecto adverso del tratamiento,

pero hace falta realizar investigaciones en grupos más grandes de pacientes para confirmarlo. Aunque la técnica benefició el control motor de algunos de los pacientes las diferencias no fueron significativas ni duraderas, por lo cual, debería considerarse como un tratamiento paliativo a corto plazo y hacer del conocimiento de futuros pacientes esta información.

## 8. Conclusiones

Al finalizar esta investigación podemos concluir respecto al primer objetivo, que no se encuentran diferencias estadísticamente significativas en el desempeño cognitivo de los pacientes antes y después de recibir la EMTr, a excepción del puntaje total de la BANFE, mostrando una mejora significativa al finalizar las dos fases de EMTr, lo cual puede deberse a un mejor acceso y familiaridad con las tareas.

Se observan tendencias a un mejor desempeño cognitivo tanto general como de funcionamiento ejecutivo posterior al tratamiento, por lo que la EMTr no perjudicó su cognición. Lo que concuerda con estudios previos (Maruo et al, 2013; Li et al, 2015; Byrs et al, 2016) donde se hace una breve evaluación del estado cognitivo de los pacientes y tampoco encuentran cambios significativos en el desempeño cognitivo de los pacientes al recibir la EMTr.

En cuanto al análisis del DCL observamos que la mitad de los pacientes revierte a un desempeño cognitivo normal al finalizar la primera fase de estimulación y el 33% se mantiene en el seguimiento, dicha mejoría no se puede asociar de manera causal a la EMTr, pero se puede considerar como un posible factor junto con las valoraciones continuas, el hecho de ser atendidos de manera constante, el posible efecto placebo al ser sometidos a un nuevo tratamiento (De la Fuente, 2004) y a la activación conductual a la que de manera indirecta fueron sometidos, la cual ha reportado ser eficiente en la disminución de los síntomas depresivos

(Dobson et al, 2008) e impacta en las esferas cognitiva y emocional de los pacientes (Salamone et al, 2006).

Cabe mencionar que el hacer un seguimiento hasta 6 meses después de recibir la EMTr es una de las principales aportaciones del presente estudio, pues la mayoría de las investigaciones anteriores no realizan seguimientos, solo Shirota y colaboradores en 2013 y Byrs en 2016 reportan evaluaciones de seguimiento a los 5 y 6 meses respectivamente, pero únicamente utilizan evaluaciones breves (Mini-Mental, MoCA) en el ámbito cognitivo.

En cuanto a los síntomas motores no se observaron cambios estadísticamente significativos, lo que concuerda con lo reportado por (Okabe et al, 2003) al usar estimulación de baja frecuencia. Se debe considerar que, al ser un número reducido de pacientes, es importante el análisis individual de cada uno de los pacientes, pues en algunos de ellos se observaron mejoras de hasta 10 puntos en la subescala III del UPDRS al estimular el área prefrontal dorsolateral, coincidiendo con lo reportado por Zhang y colaboradores en 2005 al usar estimulación de baja frecuencia en el mismo blanco. Apoyando la hipótesis de Spagnolo y colaboradores en 2014, sobre la liberación de dopamina en el estriado asociada a la estimulación de la corteza prefrontal.

Desafortunadamente las mejoras motoras no se mantienen a largo plazo, lo que lleva a la conclusión de que este tratamiento puede considerarse como paliativo, pero por un plazo de tiempo corto.

Aunque no se presentaron diferencias estadísticamente significativas, sí se observó una tendencia a un aumento en los síntomas de insomnio a partir de recibir la EMTr, no podemos asociarlo de manera directa con el tratamiento, pues también se ha reportado como uno de los

síntomas en fases avanzadas de la enfermedad, pero si se debe tomar en cuenta como un posible efecto secundario de la técnica.

En cuanto al segundo y tercer objetivo, no se identificaron diferencias estadísticamente significativas entre las dos condiciones, por lo que se concluye que los blancos de la estimulación, corteza motora suplementaria y corteza prefrontal dorsolateral, y el orden de estimulación de las mismas no son de alta relevancia en los efectos cognitivos.

En la condición 1 se observa una disminución de los síntomas depresivos, pero un aumento en los síntomas de ansiedad, siendo este mismo grupo el que presentó un desempeño cognitivo mayor desde antes de la estimulación. La condición 2 no presentó cambios en el estado emocional.

Respecto al cuarto y último objetivo, en el análisis de las correlaciones se determina que menor sintomatología ansiosa y depresiva mayor competencia para actividades de la vida diaria de los pacientes. Además, los pacientes con mayor edad y más síntomas depresivos presentan un menor puntaje normalizado en las pruebas neuropsicológicas.

Los pacientes reportan subjetivamente un incremento en su capacidad para realizar actividades de la vida diaria, lo que también se puede relacionar con la disminución en los síntomas depresivos, lamentablemente estos cambios no son corroborados por sus familiares y no se mantienen a largo plazo.

Se encontraron correlaciones negativas estadísticamente significativas entre los puntajes de las pruebas neuropsicológicas y la percepción de los familiares sobre las habilidades en las actividades diarias de los pacientes, lo que, nos hace cuestionarnos si las pruebas de funcionamiento ejecutivo utilizadas están siendo ecológicas y si realmente reflejan la habilidad de los pacientes para resolver problemas cotidianos.



Se debe hacer una evaluación más ecológica del funcionamiento neuropsicológico de los pacientes, que de verdad refleje la manera en la que se enfrentan a las demandas de su medio ambiente, se pueda conocer de manera objetiva como influye la enfermedad en estas y si se dan cambios asociados a los tratamientos que reciben.

De manera general podemos concluir que la EMTr es un tratamiento que logra mejorar la sintomatología motora, pero los cambios sólo se mantienen durante el periodo de estimulación. No perjudica el desempeño neuropsicológico de los pacientes, incluso se observan tendencias a un mejor desempeño, que en fases avanzadas de la enfermedad es un punto muy positivo para el tratamiento, sin embargo, se debe considerar el aumento en los síntomas de insomnio como un posible efecto secundario.

#### 9. Limitaciones y sugerencias para futuras investigaciones

Se necesita aumentar la muestra, ya que en el presente estudio el número de sujetos utilizado conlleva a un poder estadístico disminuido, que impide el detectar probables diferencias entre las condiciones. Además, se sugiere comparar el desempeño de los pacientes en etapas iniciales de la EP con pacientes en etapas avanzadas y así poder determinar en qué fases de la enfermedad la técnica puede brindar más beneficios a los pacientes.

También se sugiere utilizar un grupo sham que permita discriminar el efecto placebo de dicha técnica tanto en la sintomatología motora como en los aspectos cognitivo y emocional.

Sería favorable realizar seguimientos longitudinales de los pacientes sometidos a la EMTr y compararlos con otro tipo de tratamientos médicos, terapias ocupacionales y grupos de apoyo.

Por último, es importante mencionar que complementar las evaluaciones neuropsicológicas y neurológicas con observaciones sistemáticas de la funcionalidad de cada uno de los pacientes en su ámbito cotidiano, puede ser una herramienta útil para verificar la eficacia de nuevos tratamientos.

## 10. Referencias

- Ahlskog, E., & Muentz, M. (2001) Frequency of Levodopa-Related Dyskinesias and Motor Fluctuations as Estimated from the Cumulative Literature. *Movement Disorders*, 16(3), 448–458.
- Altgassen, M., Phillips, L., Kopp, U., & Kliegel, M. (2007). Role of working memory components in planning performance of individuals with Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 45, 2393-2397.
- Amassian, V.E., Cracco, R.Q., Maccabee, P.J., Cracco, J.B., Rudell, A., Eberle, L., et al. (1989). Suppression of visual perception by magnetic coil stimulation of human occipital cortex. *Electroencephalographic Clinical Neurophysiology*, 74, 458-62.
- Anninos, P., Adamopoulos, A., Kotini, A., & Tsagas, N. (2016). Combined MEG and pT-TMS study in Parkinson's Disease. *Journal of Integrative Neuroscience*, 15(2), 1–18.
- Barker, A.T., Jalinous, R., Freeston, I.L. (1985). Noninvasive magnetic stimulation of the human motor cortex. *Lancet*, 1,11067.
- Barraca, J. (2016). La Activación Conductual en la práctica: técnicas, organización de la intervención, dificultades y variantes. *Análisis y Modificación de Conducta*, 42(165), 15-33.
- Baumann, C.R. (2012). Epidemiology, diagnosis and differential diagnosis in Parkinson's disease tremor. *Parkinsonism Related Disorder*, 18 (Suppl 1), S90-2.
- Benninger, D.H., Berman, B.D., Houdayer, E., Pal, N., Luckenbaugh, D.A., Schneider, L., Miranda, S., Hallett, M. (2011). Intermittent theta-bursts transcranial magnetic stimulation for treatment of Parkinson disease. *Neurology*, 76(7), 601–609.
- Berardelli, A., & Suppa, A. (2011). Recent advances in the pathophysiology of Parkinson's disease: Evidence from Fmri and TMS studies. *Experimental Neurology*, 227, 10–12.
- Bezard, E., Brotchie, J.M., & Gross, C.E. (2001). Pathophysiology of Levodopa-induced dyskinesia: potential for new therapies. *Nature Reviews Neuroscience*, 1(2), 577-588.
- Biundo, R., Weis, L., Facchini, S., Formeto, P., Vallekunga, A., Pilleri, M., & Antonini, A. (2014). Cognitive profiling of Parkinson disease patients with mild cognitive impairment and dementia. *Parkinsonism and Related Disorders*, 20, 394-399.
- Blumberger, D., Mulsant, B., & Daskalakis, Z. (2013). What Is the Role of Brain Stimulation Therapies in the Treatment of Depression. *Current Psychiatry Report*, 15, 368.
- Brakedal, B., Tysnes, O.B., Skeie G.O., Larsen J.P., & Müller, B. (2014). The factor structure of the UPDRS motor scores changes during early Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*, 20, 617-621.
- Burté, F., Houghton, D., Lowes, H., Pyle, A., Nesbitt, S., Yarnall, A. et al. (2017). Metabolic Profiling of Parkinson's Disease and Mild Cognitive Impairment. *Movement Disorders*, 00.

- Byrs, M., Fox, M., Agarwal, S., Biagioni, M., Dacpano, G., Kumar, P., et al. (2016). Multifocal repetitive TMS for motor and mood symptoms of Parkinson disease: A randomized trial. *Neurology*, 87, online.
- Calvo-Merino, B., & Haggard, P. (2004). Estimulación magnética transcraneal. Aplicaciones en neurociencia cognitiva. *Revista de Neurología*, 38 (4), 374-380.
- Cardoso, D. (2013). La memoria de trabajo y su relación con otras funciones cognitivas en la enfermedad de Parkinson. *Revista ecuatoriana de neurología*, 17(1), 57-67.
- Caminiti, S., Presotto, L., Baroncini, D., Garibotto, V., Moresco, R., Gianolli, L., Volonté, M., et al. (2017). Axonal damage and loss of connectivity in nigrostriatal and mesolimbic dopamine pathways in early Parkinson's disease. *NeuroImage: Clinical*, 14, 734–740.
- Chen, B., Wang, S., Sun, W., Shang, X., Liu, H., Liu, G., Gao, J., Fan, G. (2017). Functional and structural changes in gray matter of parkinson's disease patients with mild cognitive impairment. *European Journal of Radiology*, 93, 16–23.
- Cohen, D., & Cuffin, B.N. (1991). Developing a more focal magnetic stimulator. Part 1: some basic principles. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 8, 102-11.
- Cohen, L.G., Roth, B.J., Nilsson, J., Dang, N., Panizza, M., Bandinelli, S., et al. (1990) Effects of coil design on delivery of focal magnetic stimulation. Technical considerations. *Electroencephalographic Clinical Neurophysiology*, 75, 3507.
- Cooper, J.A., Sagar, H.J., Jordan, N., Harvey, N.S & Sullivan, E.V. (1991). Cognitive impairment in early, untreated Parkinson's disease and its relationship to motor disability. *Brain*, 114(5), 2095-20122.
- De la Fuente, R. (2004). Uncovering the hidden placebo effect in deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*, 10, 125–127.
- De Pablo, E., Tur, C., Revesz, T., Lees, A., Holton, J., & Warner, T. (2017). Association of Autonomic Dysfunction with disease progression and survival in Parkinson Disease. *JAMA Neurology*, publicado en línea 2017.
- Dluzen, D., Reddy, A., & McDermott, J. (1992). The aromatic amino acid decarboxylase inhibitor, NSD-1015, increases release of dopamine: response characteristics. *Neuropharmacology*, 31, 1223-1229.
- Dobson, K.S., Hollon, S.D., Dimidjian, S., Schmalting, K.B., Kohlenberg, R.J., Gallop, R.J. et al. (2008). *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 76(3), 468-77.
- Dogali, M., Fazzini, E., & Kolodny, E. (1995). Stereotactic ventral pallidotomy for Parkinson's disease. *Neurology*, 45, 753-761.
- Dorsey, E.R., Constantinescu, R., Thompson, J.P., et al. (2007). Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology*, 68, 384-386.
- Fabrizi, M., Coelho, M., Guedes, L.C., Chendo, I., Sousa, C., Rosa, M.M., Abreu, D., Costa, N., Godinho, C., Antonini, A., Ferreira, J.J. (2017). Response of non-motor symptoms to levodopa in latestage Parkinson's disease: Results of a levodopa challenge test. *Parkinsonism and Related Disorders*, 39, 37-43.

- Fitzgerald, P.B. & Daskalakis, Z.J. (2011). The effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *Expert Reviews Medical Devices*, 8 (1), 85-95.
- Freed, C.R., Greene, P.E., & Breeze, R.E. (2001). Transplantation of embryonic dopamine neurons for severe Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine*, 344, 710-719.
- Erro, R., & Stamelou, M. (2017). The motor Syndrome of Parkinson's Disease. *International Review of Neurobiology*, 132, 25-32.
- Galtier, I., Nieto, A., Lorenzo, J., & Barroso, J. (2017). Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease: Clustering and Switching Analyses in Verbal Fluency Test. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 23, 1–10.
- Gómez, J.C., Rouco, I., Velazco, F., Tijero, B., Garamendi, I., Lezcano, E., & Zarranz, J. (2008). Fluctuaciones motoras y discinesias en la enfermedad de Parkinson: variables que discriminan ambas complicaciones en una muestra de 285 pacientes. *Neurología*, 23(8), 494-498.
- Goldman, J., Weis, H., Stebbins, G., Bernard, B., & Goetz, C. (2012). Clinical Differences Among Mild Cognitive Impairment Subtypes in Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, 27(9), 1129-1136.
- Gustavsson, A., Svensson, M., Jacobi, F., Allgulander, C., Alonso, J., Beghi, E., et al., (2011). Cost of disorders of the brain in Europe 2010. *European Neuropsychopharmacology*, 21, 718–779.
- Gruszka, A., Hampshire, A., Barker, R., & Owen, A. (2017). Normal aging and Parkinson's disease are associated with the functional decline of distinct frontal-striatal circuits. *Cortex*, 93, 178-192.
- Haber, S. (2014). The place of dopamine in the cortico-basal ganglia circuit. *Neuroscience*, 282, 248-257
- Hanajima, R., Terao, Y., Shirota, Y., Ohminami, S., Tsutsumi, R., Shimizu, T., et al. (2013). Triad-conditioning Transcranial Magnetic Stimulation in Parkinson's Disease. *Brain Stimulation*, 7(1), 74-79.
- Hawkes, C., Tredici, K., & Braak, H. (2010). A timeline for Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 16(2), 79–84.
- Hoehn, M.M., & Yahr, M. (1967). Parkinsonism: onset, progression, and mortality. *Neurology*, 57(10),11–26.
- Hsieh, T., Huang, Y., Rotenberg, A., Pascual-Leone, A., Chiang, Y., Wang, J., et al. (2014). Functional Dopaminergic Neurons in Substantia Nigra are Required for Transcranial Magnetic Stimulation-Induced Motor Plasticity. *Cerebral Cortex*, 25(7), 1806-14
- Inghilleri, M., Berardelli, A., Marchetti, P., & Manfredi, M. (1996). Effects of diazepam, baclofen and thiopental on the silent period evoked by transcranial magnetic stimulation in humans. *Experimental Brain Research*, 109(3),467-72.
- Janvin, C., Aarsland, D., & Larsen, J.P. (2005). Cognitive Predictors of Dementia in Parkinson's Disease: A Community-Based, 4-Year Longitudinal Study. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 18(3), 149-154.
- Kalia, L., & Lang, A. (2015). Parkinson's disease. *The Lancet*, 386, (9996), 896–912.

- Kalivas, P.W., & Nakamura, M. (1999). Neural systems for behavioral activation and reward. *Cognitive Neuroscience*, 9(2), 223-227.
- Kenny, E., Burton, E., & O'Brien, J. (2008). A Volumetric Magnetic Resonance Imaging Study of Entorhinal Cortex Volume in Dementia with Lewy Bodies. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 26, 218–225.
- Koch, G., Brusa, L., Caltagirone, C., Peppe, A., Oliveri, M., Stanzione, P. et al. (2005). *Neurology*, 65, 623-625.
- Kojovic, M., Kassavetis, P., Bologna, M., Pareés, I., Rubio-Agusti, I., Beraredelli, A., et al. (2015). Transcranial Magnetic Stimulation Follow-Up Study in Early Parkinson's Disease: A Decline in Compensation with Disease Progression?. *Movement Disorders*, 30(8), 1098-1106.
- Kowal, S., Dall, T., Chakrabarti, R., Storm, M., Jain, A. (2013). The Current and Projected Economic Burden of Parkinson's Disease in the United States. *Movement Disorders*, 28 (3), 311-318.
- Kujirai, T., Caramia, M.D., Rothwell, J.C., Day, B.L., Thompson, P.D., Ferbert, A., et al. (1993). Corticocortical inhibition in human motor cortex. *Journal of Physiology*, 471, 501-519.
- Kulisevsky, J., & Pagonabarraga, J. (2009). Cognitive impairment in Parkinson's Disease: Tools for diagnosis and assessment. *Movement Disorders*, 24 (8), 1103-1110.
- Leon-Sarmiento, F., Rizzo-Sierra, C., Bayona, E., Bayona-Prieto, J., Doty, R., & Bara-Jiménez, W. (2012). Novel Mechanisms Underlying Inhibitory and Facilitatory Transcranial Magnetic Stimulation Abnormalities in Parkinson's Disease. *Archives of Medical Research*, 44, 221-228.
- Lee, T.M.C., Chan, C.H., Ho, S., & Li, L.S.W. (2005). Prose memory in patients with idiopathic Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*, 11(7), 453-458.
- Lenka, A., Padmakumar, C., & Pal, P.K. (2017). Treatment of Older Parkinson's Disease. *International Review of Neurobiology*, 132, 381-405.
- Lewis, S.J.G., Slabosz, A., Robbins, T.W., Barker, R.A., & Owen, A.M. (2005). Dopaminergic basis for deficits in working memory but not attentional set-shifting in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 43(6), 823-832.
- Lhomme, E., Boyer, F., Wack, M., Pelissier, P., Klinger, H., Schmitt, E., et al. (2017). Personality, Dopamine, and Parkinson's Disease: Insights from Subthalamic Stimulation. *Movement Disorders*, 32(8), 1191-1200
- Linazasoro, G. (2008). Inicio de la terapia dopaminérgica en la enfermedad de Parkinson: seis buenas razones para no retrasarlo. *Neurología*, 23(5), 299-305
- Li, Z., Wu, Q., & Yi, C. (2015). Clinical efficacy of istradefylline versus rTMS on Parkinson's disease in a randomized clinical trial. *Current Medical Research & Opinion*, 31(11), 2055-2058.
- Lomber, S. The advantages and limitations of permanent or reversible deactivation techniques in the assessment of neural function. *Journal of Neuroscience Methods*, 86, 109-18.

- Lu, M.K., Chiou, S.M., Ziemann, U., Huang, H.C., Yang, Y.W., Tsai, C.h. (2015). Resetting tremor by single and paired transcranial magnetic stimulation in Parkinson's disease and essential tremor. *Clinical Neurophysiology*, 126(12), 2330-2336.
- Maruo, T., Hosomi, K., Shimokawa, T., Kishima, H., Oshino, S., Morris, S. et al. (2013). High-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation over the Primary Foot Motor Area in Parkinson's Disease. *Brain Stimulation*, 6, 884-891.
- Martinez-Martin, P., Rodriguez-Blazquez, C., & Alvarez-Sanchez, M. (2013). Expanded and independent validation of the Movement Disorder. *Journal of Neurology*, 260, 228-236.
- Martínez-Martín, P., Rodríguez-Blázquez, C., Kurtis, M., & Chaundhuri, R. (2017). The Impact of Non-Motor Symptoms on Health-Related Quality of Life of Patients with Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, 26 (3), 399-406.
- Metzler-Baddeley, C. (2007). A review of cognitive impairments in dementia with lewy bodies relative to alzheimer's disease and parkinson's disease with dementia. *Cortex*, 43, 583-600.
- Melzer, T., Watts, R., MacAskill, M., Pitcher, T., Livingston, L., Keenan, R., et al. (2015). Grey matter atrophy in cognitively impaired Parkinson's disease. *Journal of Neurologic Neurosurgery and Psychiatry*, 83, 188-194.
- Mindham, R. (1970). Psychiatric symptoms in Parkinsonism. *Journal of Neurology Neurosurgery Psychiatry*, 33, 188-191.
- Mottaghy, F.M., Krause, B.J., Kemma, L.J., Töpper, R., Tellman, L., Beu, M., et al. Modulation of the neuronal circuitry subserving working memory by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neuroscience Letters*, 280,167-70.
- Mure, H., Tang, C.C., Argyelan, M., et al. Improved sequence learning with subthalamic nucleus deep brain stimulation: evidence for treatment-specific network modulation. *Journal of Neuroscience*, 32, 2804–2813.
- Napolitano, A., Cesura, A.M., Da Prada, M. (1995). The role of monoamine oxidase and catechol O-methyltransferase in dopaminergic neurotransmission. *Journal of Neural Transmission Supplementum*, 45, 35-45.
- Nutt, J.G., & Holford, N.H.G. (1996). The response to Levodopa in Parkinson's disease: imposing pharmacological law and order. *Annals of Neurology*, 39, 561-73
- Obeso, J.A., Olanow, C.W, Rodriguez-Oroz, M.C., Rodriguez, M., Macias, R, Alvarez, L., Guridi, J., Vitek, J., & DeLong, M.R. (2001). Deep-brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease. *The New England Journal of Medicine*. 345(13), 956-963.
- Oertel, W. (2017). Recent advances in treating Parkinson's disease. *F1000Research*, 6, 260.
- Okabe, S., Ugawa, Y., Kanazawa, I. (2002). 0.2-Hz Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Has No Add-On Effects as Compared to a Realistic Sham Stimulation in Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, 18(4):382-288.

- Olanow, C.W., & Tatton, W.G. (1999). Etiology and pathogenesis of Parkinson disease. *Neurologic Clinics*, 27(3), 583-603, v. doi:10.1016/j.ncl.2009.04.004
- Olanow, C.W., & Schapira, A. (2012). Finding a Cure for Parkinson's Disease. Dana Alliance. Consultado el 26 de octubre, 2014. <http://www.dana.org/Publications/ReportOnProgress/Finding-a-cure-for-Parkinsons-disease/>
- OMS (2004). Informe sobre la salud del mundo. Recuperado el 26 de marzo de 2015 de [http://www.who.int/whr/2004/annex/topic/en/annex\\_2\\_es.pdf](http://www.who.int/whr/2004/annex/topic/en/annex_2_es.pdf).
- Olanow, C.W., Goetz, C.G., & Kordower, J.H. (2003). A double-blind controlled trial of bilateral fetal nigral transplantation in Parkinson's disease. *Annals of Neurology*, 54, 403-414.
- Pascual-Leone, A., Hallett, M., Grafman, J. (1994). Transcranial magnetic stimulation in cognitive functions. In Shugishita M, ed. *New horizons in cognitive neuroscience*. Amsterdam: Elsevier Science Publishers.
- Pascual-Leone, A., Grafman, J., Cohen, L.G., Roth, B.J., Hallett, M. (1997). Transcranial magnetic stimulation. A new tool for the study of higher cognitive functions in humans. In Grafman, J., Boller, F. eds. *Handbook of Neuropsychology*. Vol. 11. Amsterdam: Elsevier Science Publishers.
- Pascual, A., & Tormos, J.M. (2008). Estimulación magnética transcraneal: fundamentos y potencial de la modulación de redes neurales específicas. *Revista de Neurología*, 46 (Supl 1), S3-S10.
- Peng, F., Feng, S., Ming, F., Yang, G., Guang, M. (2017). Application of high-field magnetic resonance imaging in Parkinson's disease. *Experimental and therapeutic medicine*, 13, 1665-1670.
- Perandones, C. (2012). Síndromes Parkinsonianos. En Micheli & Luquiuni. *Movimientos Anormales: Clínica y terapéutica*, 87-89. México: Editorial Médica Panamericana.
- Petersen, R.C., & Negash, S. (2008). Mild cognitive impairment: an overview. *CNS Spectrum*, 13, 45-53.
- Pfeiffer, H., Lokkegaard, A., Zoetmulder, M., Frideberg, L., & Wedelin, L. (2014). Cognitive impairment in early-stage non-demented Parkinson's disease patients. *Acta Neurológica Scandinávica*, 129, 307-318.
- Pirozzolo, F.J., Hansch, E.C., Mortimer, J.A., Webster, D.D. & Kuskowski, M.A. (1982). Dementia in Parkinson Disease: A Neuropsychological Analysis. *Brain and Cognition*, 1, 71-83.
- Priori, A., Berardelli, A., Inghilleri, M., Accornero, N., Manfredi, M. (1994). Motor cortical inhibition and the dopaminergic system. Pharmacological changes in the silent period after transcranial brain stimulation in normal subjects, patients with Parkinson's disease and druginduced parkinsonism. *Brain*, 117(2), 317-323.
- Prout, A.J., Eisen, A.A. (1994). The cortical silent period and amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve*, 17, 217-223.
- Ramirez-Ruiz, B., Junque, C., Marti, M.J., Valldeoriola, F., & Tolosa, E. (2007). Cognitive changes in Parkinson's disease patients with visual hallucinations. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 23(5), 281-288.



- Reijnders, J., Ehrt, U., Weber, W., Aarsland, D., Leentjens, A. (2008). A Systematic Review of Prevalence Studies of Depression in Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, 23(2), 183-189.
- Rothwell, J.C., Thompson, P.D., Day, B.L., Boyd, S., Marsden, C.D. (1991). Stimulation of the human motor cortex through the scalp. *Experimental Physiology*, 76(2), 159-200.
- Salamone, J., Correa, M., Mingote, S.M., Weber, S.M., & Farrar, A.M. Nucleus Accumbens Dopamine and the Forebrain Circuitry Involved in Behavioral Activation and Effort-Related Decision Making: Implications for Understanding Anergia and Psychomotor Slowing in Depression. *Current Psychiatry Reviews*, 2, 267-280.
- Sauerbier, A., Cova, I., Rosa-Grillo, M., Taddei, R., Mischley, L., Chaudhuri, R. (2017). Treatment of Nonmotor Symptoms in Parkinson's Disease. *International Review of Neurobiology*, 132, 361-379
- Sawamoto, N., Honda, M., Hanakawa, T., Fukuyama, H., Shibasaki, H. (2002). Cognitive slowing in Parkinson's disease: a behavioral evaluation independent of motor slowing. *Journal of Neuroscience*, 22, 5198-5203.
- Secretaría de Salud, (2010). Diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad de Parkinson inicial y avanzada en el tercer nivel de atención México. Consultado 13 de agosto 2015. [http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/305\\_SSA\\_10\\_PARKINSON\\_3ER\\_NVL/EyR\\_Parkinson.pdf](http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/305_SSA_10_PARKINSON_3ER_NVL/EyR_Parkinson.pdf)
- Schapira, A., Chaudhuri, R., & Jenner, P. (2017). Non-motor features of Parkinson disease. *Nature Reviews*, 18, 435-450.
- Shirota, Y., Ohtsu, H., Hamada, M., Enomoto, H., Ugawa, Y. (2013). Supplementary motor area stimulation for Parkinson disease. *Neurology*, 80, 1400-1405.
- Silveri, M., Traficante, D., Monaco, M., Lori, L., Sarchioni, F., & Burani, C. (2017). Word selection processing in Parkinson's disease: When nouns are more difficult than verbs. *Cortex*, 100, 8-20.
- Siciliano, M., De Micco, R., Trojano, L., De Stefano, M., Baiano, C., Passaniti, C. et al., (2017). Cognitive impairment is associated with Hoehn and Yahr stages in early, de novo Parkinson disease patients. *Parkinsonism and Related Disorders*, 30, 1-6.
- Skorvanek, M., Minar, M., Grofik, M., Kracunova, K., Han, V., Cibulcik, F. (2015). Validation of the Official Slovak Version of the Unified Dyskinesia Rating Scale (UDysRS). *Parkinsons Disorders*, 674796.
- Spagnolo, F., Volonté, M.A., Fichera, M., Chieffo, R., Houdayer, E., Bianco, M., et al. (2014) Excitatory Deep Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation With H-coil as Add-on Treatment of Motor Symptoms in Parkinson's Disease: An Open Label, Pilot Study. *Brain Stimulation*, 7, 297-300.
- Spagnolo, F., Volonté, M.A., Fichera, M., Chieffo, R., Houdayer, E., Bianco, M., et al. (2014) Excitatory Deep Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation With H-coil as Add-on Treatment of Motor Symptoms in Parkinson's Disease, *Brain Stimulation* 7, 297-300.
- Strafella, A., Paus, T., Barret, J., & Dagher, A. (2001). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the Human Prefrontal Cortex Induces Dopamine Release in the Caudate Nucleus. *The Journal of Neuroscience*, 21, 1-4.

- Svenningsson, P., Westman, E., Ballard, C., Aarsland, D. (2014). Cognitive impairment in patients with Parkinson's disease: diagnosis, biomarkers, and treatment. *Lancet Neurology*, 11, 697–707
- Taddei, R., Spinnato, F., Jenner, P. (2017). New Symptomatic Treatments for the Management of Motor and Nonmotor Symptoms of Parkinson's Disease. *International Review of Neurobiology*, 132, 407-452.
- Thierry, A.M., Gioanni, Y., & Degénetais, E. (2000). Hippocampusprefrontal cortex pathway: anatomical and electrophysiological characteristics. *Hippocampus*, 10, 411-419.
- Timmer, M., Sescousse, G., Van der Schaaf, M., Essenlink, R., & Cools, R. (2017). Reward learning deficits in Parkinson's disease depend on depression. *Psychological Medicine*, 47(13), 2302-2311.
- Titova, N., Qamar, M. & Chaudhuri, K. (2017). Biomarkers of Parkinson's Disease: An Introduction. *International Review of Neurobiology*, 132, 183-196.
- Tormos, J.M., Catalá, M.D., & Pascual-Leone, A. (1999). Estimulación magnética transcraneal. *Revista de Neurología*, 29 (2), 165-171.
- Udupa, K., Bahl, N., Ni, Z., Gunja, C., Mazella, F., Moro, E. et al. (2016). Cortical Plasticity Induction by Pairing Subthalamic Nucleus Deep-Brain Stimulation and Primary Motor Cortical Transcranial Magnetic Stimulation in Parkinson's Disease. *The Journal of Neuroscience*, 36(2), 396–404.
- VonLoh, M., Chen, R., Chir, B., Kluger, B. (2013). Safety of Transcranial Magnetic Stimulation in Parkinson's Disease: A Review of the Literature. *Parkinsonism Related Disorders*, 19(6): 573-585.
- Wagle, A., & Vaillancourt, D. (2014). Treatment and Physiology in Parkinson's Disease and Dystonia: Using TMS to Uncover the Mechanisms of Action. *Current Neurology & Neuroscience Report*, 14(16):449.
- Wakabayashi, K., Kunikazu, T., Saori O., Yasuo, M., Fumiaki, M., & Hitoshi, T. (2013). The Lewy body in Parkinson's disease and related neurodegenerative disorders. *Molecular Neurobiology*, 47,495–508.
- Yarnall, A., Breen, D., Duncan, G., Khoo, T., Coleman, S., Firbank, M., et al. (2014). Characterizing mild cognitive impairment in incident Parkinson disease. *Neurology*, 82, 308–316.
- Zamarian, L., Visani, P., Delazer, M., Seppi, K., Mair, K.J., & Diem, A. (2006). Parkinson's disease and arithmetics: The role of executive functions. *Journal of the Neurological Sciences*, 248, 124-130.
- Zhang, Y., Wu, J., Wu, W., Liu, R., Pang, L., Guan, D. & Xu, Y. (2017). Reduction of white matter integrity correlates with apathy in Parkinson's disease. *International Journal of Neuroscience*, 128(1), 25-31.
- Zhu, H., Lu, Z., Jin, Y., Duan, X., Teng, J., & Duan, D. (2015). Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on Parkinson motor function: a metaanalysis of randomised controlled trials. *Acta Neuropsychiatrica*, 27(02), 1-8.
- Ziemann, U., Lonnecker, S., Steinhoff, B.J., Paulus, W. (1996). Effects of antiepileptic drugs on motor cortex excitability in humans: a transcranial magnetic stimulation study. *Annals of Neurology*, 40(3),367-378.

Anexo A: Tablas de las correlaciones de Spearman

		Edad	Escolaridad	MMP total	Neuropsi total	Orbitomedial	Prefrontal anterior	Dorsolateral	BANFE total	BAI	BDI	Atenas	UPDRS	Competencia paciente	Competencia familiar
<b>Edad</b>	Coeficiente	1	-0.618	-.928**	-0.543	-0.771	-0.03	-0.771	-0.771	0.464	0.464	0.143	0.174	-0.486	0.406
	Significancia		0.191	<b>0.008</b>	0.266	0.072	0.954	0.072	0.072	0.354	0.354	0.787	0.742	0.329	0.425
<b>Escolaridad</b>	Coeficiente		1	0.761	0.647	0.706	-0.375	0.794	0.794	0.328	-0.582	0.059	0.418	-0.324	-0.508
	Significancia			0.079	0.165	0.117	0.464	0.059	0.059	0.525	0.225	0.912	0.41	0.531	0.304
<b>MMMP total</b>	Coeficiente			1	0.464	0.667	0.154	0.725	0.725	-0.132	-0.588	0.058	-0.162	0.174	-0.382
	Significancia				0.354	0.148	0.771	0.103	0.103	0.803	0.219	0.913	0.759	0.742	0.454
<b>Neuropsi total</b>	Coeficiente			0.464	1	0.543	-0.516	.943**	.943**	-0.058	0.145	-0.257	0.667	0.086	-.899*
	Significancia			0.354		0.266	0.295	<b>0.005</b>	<b>0.005</b>	0.913	0.784	0.623	0.148	0.872	<b>0.015</b>
<b>Orbitomedial</b>	Coeficiente			0.667	0.543	1	-0.516	0.714	0.714	-0.348	-0.638	-0.429	0.116	0.314	-0.203
	Significancia			0.148	0.266		0.295	0.111	0.111	0.499	0.173	0.397	0.827	0.544	0.7
<b>Prefrontal anterior</b>	Coeficiente			0.154	-0.516	-0.516	1	-0.395	-0.395	-0.062	0.062	0.334	-0.77	0.152	0.277
	Significancia			0.771	0.295	0.295		0.439	0.439	0.908	0.908	0.518	0.073	0.774	0.595
<b>Dorsolateral</b>	Coeficiente			0.725	.943**	0.714	-0.395	1	1.000**	-0.116	-0.145	-0.2	0.464	0.143	-.812*
	Significancia			0.103	<b>0.005</b>	0.111	0.439			0.827	0.784	0.704	0.354	0.787	<b>0.05</b>
<b>BANFE total</b>	Coeficiente			0.725	.943**	0.714	-0.395	1.000**	1	-0.116	-0.145	-0.2	0.464	0.143	-.812*
	Significancia			0.103	<b>0.005</b>	0.111	0.439			0.827	0.784	0.704	0.354	0.787	<b>0.05</b>
<b>BAI</b>	Coeficiente			-0.132	-0.058	-0.348	-0.062	-0.116	-0.116	1	-0.074	0.493	0.456	-.986**	-0.088
	Significancia			0.803	0.913	0.499	0.908	0.827	0.827		0.89	0.321	0.364	<b>0.001</b>	0.868
<b>BDI</b>	Coeficiente			-0.588	0.145	-0.638	0.062	-0.145	-0.145	-0.074	1	-0.058	0.294	0.116	-0.353
	Significancia			0.219	0.784	0.173	0.908	0.784	0.784	0.89		0.913	0.572	0.827	0.493
<b>Atenas</b>	Coeficiente			0.058	-0.257	-0.429	0.334	-0.2	-0.2	0.493	-0.058	1	0.029	-0.543	-0.116
	Significancia			0.913	0.623	0.397	0.518	0.704	0.704	0.321	0.913		0.957	0.266	0.827
<b>UPDRS</b>	Coeficiente			-0.162	0.667	0.116	-0.77	0.464	0.464	0.456	0.294	0.029	1	-0.493	-0.662
	Significancia			0.759	0.148	0.827	0.073	0.354	0.354	0.364	0.572	0.957		0.321	0.152
<b>Competencia paciente</b>	Coeficiente			0.174	0.086	0.314	0.152	0.143	0.143	-.986**	0.116	-0.543	-0.493	1	0.058
	Significancia			0.742	0.872	0.544	0.774	0.787	0.787	<b>0.001</b>	0.827	0.266	0.321		0.913
<b>Competencia familiar</b>	Coeficiente			-0.382	-.899*	-0.203	0.277	-.812*	-.812*	-0.088	-0.353	-0.116	-0.662	0.058	1
	Significancia			0.454	<b>0.015</b>	0.7	0.595	<b>0.05</b>	<b>0.05</b>	0.868	0.493	0.827	0.152	0.913	

Tabla A1. Correlaciones de Spearman en la evaluación inicial, MMP: Mini-Mental-Parkinson, NEUROPSI: Evaluación Neuropsicológica Breve, BANFE: Bateria Neuropsicológica de Funciones Ejecutivas y Lóbulos Frontales, BAI: Inventario de Ansiedad de Beck, BDI: Inventario de Depresión de Beck. \*\* La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral). \* La correlación es significativa en el nivel 0,05 (bilateral)

		Edad	Escolaridad	MMP total	Neuropsi total	Orbitomedial	Prefrontal anterior	Dorsolateral	BANFE total	BAI	BDI	Atenas	UPDRS	Competencia paciente	Competencia familiar
<b>Edad</b>	Coeficiente	1	-0.618	-0.216	-.943**	-.943**	-0.618	-.829*	-.829*	0.714	0.783	-0.086	0.174	-0.714	1.000**
	Significancia	.	0.191	0.681	<b>0.005</b>	<b>0.005</b>	0.191	<b>0.042</b>	<b>0.042</b>	0.111	0.066	0.872	0.742	0.111	<b>0.001</b>
<b>Escolaridad</b>	Coeficiente	-0.618	1	0.509	0.618	0.618	0.091	0.147	0.147	-0.324	-0.03	-0.294	0.418	-0.088	-0.738
	Significancia	0.191	.	0.303	0.191	0.191	0.864	0.781	0.781	0.531	0.955	0.571	0.41	0.868	0.262
<b>MMMP total</b>	Coeficiente	-0.216	0.509	1	0.37	0.37	0.191	0.062	0.062	0.247	0.188	-0.463	0.798	-0.185	-0.949
	Significancia	0.681	0.303	.	0.47	0.47	0.717	0.908	0.908	0.637	0.722	0.355	0.057	0.725	0.051
<b>Neuropsi total</b>	Coeficiente	-.943**	0.618	0.37	1	1.000**	0.441	0.771	0.771	-0.543	-0.638	-0.086	-0.029	0.6	-1.000**
	Significancia	<b>0.005</b>	0.191	0.47	.		<b>0.001</b>	0.381	0.072	0.072	0.266	0.173	0.872	0.957	0.208
<b>Orbitomedial</b>	Coeficiente	-.943**	0.618	0.37	1.000**	1	0.441	0.771	0.771	-0.543	-0.638	-0.086	-0.029	0.6	-1.000**
	Significancia	<b>0.005</b>	0.191	0.47	<b>0.001</b>	.		0.381	0.072	0.072	0.266	0.173	0.872	0.957	0.208
<b>Prefrontal anterior</b>	Coeficiente	-0.618	0.091	0.191	0.441	0.441	1	0.794	0.794	-0.618	-0.806	0.177	-0.269	0.794	-0.632
	Significancia	0.191	0.864	0.717	0.381	0.381	.		0.059	0.059	0.191	0.053	0.738	0.607	0.059
<b>Dorsolateral</b>	Coeficiente	-.829*	0.147	0.062	0.771	0.771	0.794	1	1.000**	-0.771	-.928**	0.029	-0.493	.943**	-0.8
	Significancia	<b>0.042</b>	0.781	0.908	0.072	0.072	0.059	.		<b>0.00</b>	0.072	<b>0.008</b>	0.957	0.321	<b>0.005</b>
<b>BANFE total</b>	Coeficiente	-.829*	0.147	0.062	0.771	0.771	0.794	1.000**	1	-0.771	-.928**	0.029	-0.493	.943**	-0.8
	Significancia	<b>0.042</b>	0.781	0.908	0.072	0.072	0.059	<b>0.001</b>	.		0.072	<b>0.008</b>	0.957	0.321	<b>0.005</b>
<b>BAI</b>	Coeficiente	0.714	-0.324	0.247	-0.543	-0.543	-0.618	-0.771	-0.771	1	0.754	0.086	0.667	-0.714	0.4
	Significancia	0.111	0.531	0.637	0.266	0.266	0.191	0.072	0.072	.		0.084	0.872	0.148	0.111
<b>BDI</b>	Coeficiente	0.783	-0.03	0.188	-0.638	-0.638	-0.806	-.928**	-.928**	0.754	1	-0.377	0.603	-.986**	0.4
	Significancia	0.066	0.955	0.722	0.173	0.173	0.053	<b>0.008</b>	<b>0.008</b>	0.084	.		0.461	0.205	<b>0.001</b>
<b>Atenas</b>	Coeficiente	-0.086	-0.294	-0.463	-0.086	-0.086	0.177	0.029	0.029	0.086	-0.377	1	-0.203	0.314	0.4
	Significancia	0.872	0.571	0.355	0.872	0.872	0.738	0.957	0.957	0.872	0.461	.		0.7	0.544
<b>UPDRS</b>	Coeficiente	0.174	0.418	0.798	-0.029	-0.029	-0.269	-0.493	-0.493	0.667	0.603	-0.203	1	-0.638	-0.6
	Significancia	0.742	0.41	0.057	0.957	0.957	0.607	0.321	0.321	0.148	0.205	0.7	.		0.173
<b>Competencia paciente</b>	Coeficiente	-0.714	-0.088	-0.185	0.6	0.6	0.794	.943**	.943**	-0.714	-.986**	0.314	-0.638	1	-0.4
	Significancia	0.111	0.868	0.725	0.208	0.208	0.059	<b>0.005</b>	<b>0.005</b>	0.111	<b>0.001</b>	0.544	0.173	.	
<b>Competencia familiar</b>	Coeficiente	1.000**	-0.738	-0.949	-1.000**	-1.000**	-0.632	-0.8	-0.8	0.4	0.4	0.4	-0.6	-0.4	1
	Significancia	<b>0.001</b>	0.262	0.051	<b>0.001</b>	<b>0.001</b>	0.368	0.2	0.2	0.6	0.6	0.6	0.4	0.6	.

Tabla A2. Correlaciones de Spearman en la evaluación en el periodo de wash out, MMP: Mini-Mental-Parkinson, NEUROPSI: Evaluación Neuropsicológica Breve, BANFE: Batería Neuropsicológica de Funciones Ejecutivas y Lóbulos Frontales, BAI: Inventario de Ansiedad de Beck, BDI: Inventario de Depresión de Beck. \*\* La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral). \* La correlación es significativa en el nivel 0,05 (bilateral).

		Edad	Escolaridad	MMP total	Neuropsi total	Orbitomedial	Prefrontal anterior	Dorsolateral	BANFE total	BAI	BDI	Atenas	UPDRS	Competencia paciente	Competencia familiar
<b>Edad</b>	Coeficiente	1	-0.618	-0.123	-0.714	-0.314	-0.371	-0.714	-0.714	0.6	0.174	0.429	0.714	-0.6	0.771
	Significancia		0.191	0.816	0.111	0.544	0.468	0.111	0.111	0.208	0.742	0.397	0.111	0.208	0.072
<b>Escolaridad</b>	Coeficiente	-0.618	1	0.509	0.324	-0.147	0.029	-0.088	-0.088	-0.088	-0.373	-0.5	-0.235	0.088	-0.471
	Significancia	0.191		0.303	0.531	0.781	0.956	0.868	0.868	0.868	0.466	0.312	0.653	0.868	0.346
<b>MMMP total</b>	Coeficiente	-0.123	0.509	1	0.031	-0.309	-0.463	-0.37	-0.37	0.617	0.376	0.062	0.339	-0.679	-0.339
	Significancia	0.816	0.303		0.954	0.552	0.355	0.47	0.47	0.192	0.463	0.908	0.51	0.138	0.51
<b>Neuropsi total</b>	Coeficiente	-0.714	0.324	0.031	1	0.029	0.771	0.714	0.714	-0.6	-0.406	-0.2	-0.543	0.6	-0.6
	Significancia	0.111	0.531	0.954		0.957	0.072	0.111	0.111	0.208	0.425	0.704	0.266	0.208	0.208
<b>Orbitomedial</b>	Coeficiente	-0.314	-0.147	-0.309	0.029	1	0.257	0.486	0.486	-0.6	-0.029	-0.657	0.029	0.257	-0.6
	Significancia	0.544	0.781	0.552	0.957		0.623	0.329	0.329	0.208	0.957	0.156	0.957	0.623	0.208
<b>Prefrontal anterior</b>	Coeficiente	-0.371	0.029	-0.463	0.771	0.257	1	0.6	0.6	-0.829*	-0.754	-0.429	-0.314	0.714	-0.371
	Significancia	0.468	0.956	0.355	0.072	0.623		0.208	0.208	<b>0.042</b>	0.084	0.397	0.544	0.111	0.468
<b>Dorsolateral</b>	Coeficiente	-0.714	-0.088	-0.37	0.714	0.486	0.6	1	1.000**	-0.771	-0.058	-0.143	-0.714	0.771	-0.543
	Significancia	0.111	0.868	0.47	0.111	0.329	0.208		<b>0.001</b>	0.072	0.913	0.787	0.111	0.072	0.266
<b>BANFE total</b>	Coeficiente	-0.714	-0.088	-0.37	0.714	0.486	0.6	1.000**	1	-0.771	-0.058	-0.143	-0.714	0.771	-0.543
	Significancia	0.111	0.868	0.47	0.111	0.329	0.208	<b>0.001</b>		0.072	0.913	0.787	0.111	0.072	0.266
<b>BAI</b>	Coeficiente	0.6	-0.088	0.617	-0.6	-0.6	-0.829*	-0.771	-0.771	1	0.609	0.6	0.543	-0.886*	0.486
	Significancia	0.208	0.868	0.192	0.208	0.208	<b>0.042</b>	0.072	0.072		0.2	0.208	0.266	<b>0.019</b>	0.329
<b>BDI</b>	Coeficiente	0.174	-0.373	0.376	-0.406	-0.029	-0.754	-0.058	-0.058	0.609	1	0.609	0.116	-0.522	0.116
	Significancia	0.742	0.466	0.463	0.425	0.957	0.084	0.913	0.913	0.2		0.2	0.827	0.288	0.827
<b>Atenas</b>	Coeficiente	0.429	-0.5	0.062	-0.2	-0.657	-0.429	-0.143	-0.143	0.6	0.609	1	-0.086	-0.257	0.657
	Significancia	0.397	0.312	0.908	0.704	0.156	0.397	0.787	0.787	0.208	0.2		0.872	0.623	0.156
<b>UPDRS</b>	Coeficiente	0.714	-0.235	0.339	-0.543	0.029	-0.314	-0.714	-0.714	0.543	0.116	-0.086	1	-0.829*	0.143
	Significancia	0.111	0.653	0.51	0.266	0.957	0.544	0.111	0.111	0.266	0.827	0.872		<b>0.042</b>	0.787
<b>Competencia paciente</b>	Coeficiente	-0.6	0.088	-0.679	0.6	0.257	0.714	0.771	0.771	-0.886*	-0.522	-0.257	-0.829*	1	-0.2
	Significancia	0.208	0.868	0.138	0.208	0.623	0.111	0.072	0.072	<b>0.019</b>	0.288	0.623	<b>0.042</b>		0.704
<b>Competencia familiar</b>	Coeficiente	0.771	-0.471	-0.339	-0.6	-0.6	-0.371	-0.543	-0.543	0.486	0.116	0.657	0.143	-0.2	1
	Significancia	0.072	0.346	0.51	0.208	0.208	0.468	0.266	0.266	0.329	0.827	0.156	0.787	0.704	

Tabla A3. Correlaciones de Spearman en la evaluación post al finalizar las dos fases de EMTr, MMP: Mini-Mental-Parkinson, NEUROPSI: Evaluación Neuropsicológica Breve, BANFE: Batería Neuropsicológica de Funciones Ejecutivas y Lóbulos Frontales, BAI: Inventario de Ansiedad de Beck, BDI: Inventario de Depresión de Beck. \*\* La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral). \* La correlación es significativa en el nivel 0,05 (bilateral).

		Edad	Escolaridad	MMP total	Neuropsi total	Orbitomedial	Prefrontal anterior	Dorsolateral	BANFE total	BAI	BDI	Atenas	Competencia paciente	Competencia familiar
<b>Edad</b>	Coefficiente	1	-0.618	-0.273	-0.714	-0.257	-0.522	-0.771	-0.543	0.771	.886*	0.486	-0.714	0.5
	Significancia		0.191	0.6	0.111	0.623	0.288	0.072	0.266	0.072	<b>0.019</b>	0.329	0.111	0.667
<b>Escolaridad</b>	Coefficiente	-0.618	1	-0.063	0.235	0.265	0.015	0.147	0.088	-0.147	-0.471	-0.412	0.324	-0.866
	Significancia	0.191		0.906	0.653	0.612	0.978	0.781	0.868	0.781	0.346	0.417	0.531	0.333
<b>MMMP total</b>	Coefficiente	-0.273	-0.063	1	0.03	-0.577	0.062	0.03	-0.213	-0.638	-0.213	0.698	-0.03	-1.000**
	Significancia	0.6	0.906		0.954	0.231	0.908	0.954	0.686	0.173	0.686	0.123	0.954	<b>0.001</b>
<b>Neuropsi total</b>	Coefficiente	-0.714	0.235	0.03	1	0.714	.841*	.943**	.943**	-0.371	-0.6	-0.543	0.543	-0.5
	Significancia	0.111	0.653	0.954		0.111	<b>0.036</b>	<b>0.005</b>	<b>0.005</b>	0.468	0.208	0.266	0.266	0.667
<b>Orbitomedial</b>	Coefficiente	-0.257	0.265	-0.577	0.714	1	0.464	0.6	0.771	0.314	-0.086	-0.714	0.143	0.5
	Significancia	0.623	0.612	0.231	0.111		0.354	0.208	0.072	0.544	0.872	0.111	0.787	0.667
<b>Prefrontal anterior</b>	Coefficiente	-0.522	0.015	0.062	.841*	0.464	1	0.754	.899*	-0.348	-0.667	-0.406	0.725	0.5
	Significancia	0.288	0.978	0.908	<b>0.036</b>	0.354		0.084	<b>0.015</b>	0.499	0.148	0.425	0.103	0.667
<b>Dorsolateral</b>	Coefficiente	-0.771	0.147	0.03	.943**	0.6	0.754	1	.886*	-0.543	-0.657	-0.6	0.6	-0.5
	Significancia	0.072	0.781	0.954	<b>0.005</b>	0.208	0.084		<b>0.019</b>	0.266	0.156	0.208	0.208	0.667
<b>BANFE total</b>	Coefficiente	-0.543	0.088	-0.213	.943**	0.771	.899*	.886*	1	-0.2	-0.543	-0.657	0.6	0.5
	Significancia	0.266	0.868	0.686	<b>0.005</b>	0.072	<b>0.015</b>	<b>0.019</b>		0.704	0.266	0.156	0.208	0.667
<b>BAI</b>	Coefficiente	0.771	-0.147	-0.638	-0.371	0.314	-0.348	-0.543	-0.2	1	0.771	0.029	-0.6	1.000**
	Significancia	0.072	0.781	0.173	0.468	0.544	0.499	0.266	0.704		0.072	0.957	0.208	<b>0.001</b>
<b>BDI</b>	Coefficiente	.886*	-0.471	-0.213	-0.6	-0.086	-0.667	-0.657	-0.543	0.771	1	0.486	-.943**	0.5
	Significancia	<b>0.019</b>	0.346	0.686	0.208	0.872	0.148	0.156	0.266	0.072		0.329	<b>0.005</b>	0.667
<b>Atenas</b>	Coefficiente	0.486	-0.412	0.698	-0.543	-0.714	-0.406	-0.6	-0.657	0.029	0.486	1	-0.6	-0.5
	Significancia	0.329	0.417	0.123	0.266	0.111	0.425	0.208	0.156	0.957	0.329		0.208	0.667
<b>Competencia paciente</b>	Coefficiente	-0.714	0.324	-0.03	0.543	0.143	0.725	0.6	0.6	-0.6	-.943**	-0.6	1	0.5
	Significancia	0.111	0.531	0.954	0.266	0.787	0.103	0.208	0.208	0.208	<b>0.005</b>	0.208		0.667
<b>Competencia familiar</b>	Coefficiente	0.5	-0.866	-1.000**	-0.5	0.5	0.5	-0.5	0.5	1.000**	0.5	-0.5	0.5	1
	Significancia	0.667	0.333	<b>0.001</b>	0.667	0.667	0.667	0.667	0.667	<b>0.001</b>	0.667	0.667	0.667	

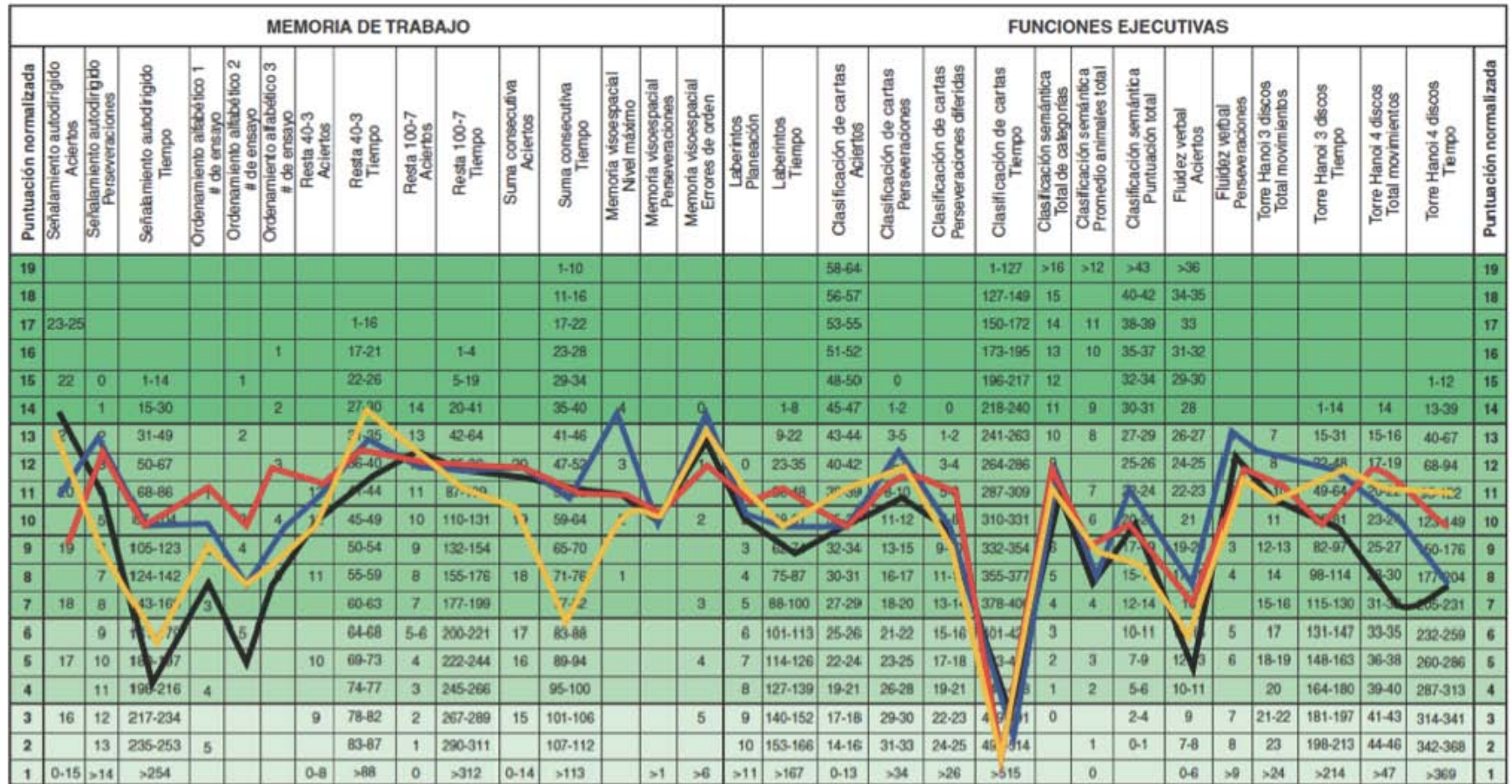
Tabla A4. Correlaciones de Spearman en la evaluación de seguimiento, MMP: Mini-Mental-Parkinson, NEUROPSI: Evaluación Neuropsicológica Breve, BANFE: Batería Neuropsicológica de Funciones Ejecutivas y Lóbulos Frontales, BAI: Inventario de Ansiedad de Beck, BDI: Inventario de Depresión de Beck. \*\* La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral). \* La correlación es significativa en el nivel 0,05 (bilateral)



tareas que implican un componente motor, también se observa un bajo desempeño en la fluidez verbal y en el ordenamiento alfabético, no obstante, su desempeño mejora en estas tareas durante la EMTr.

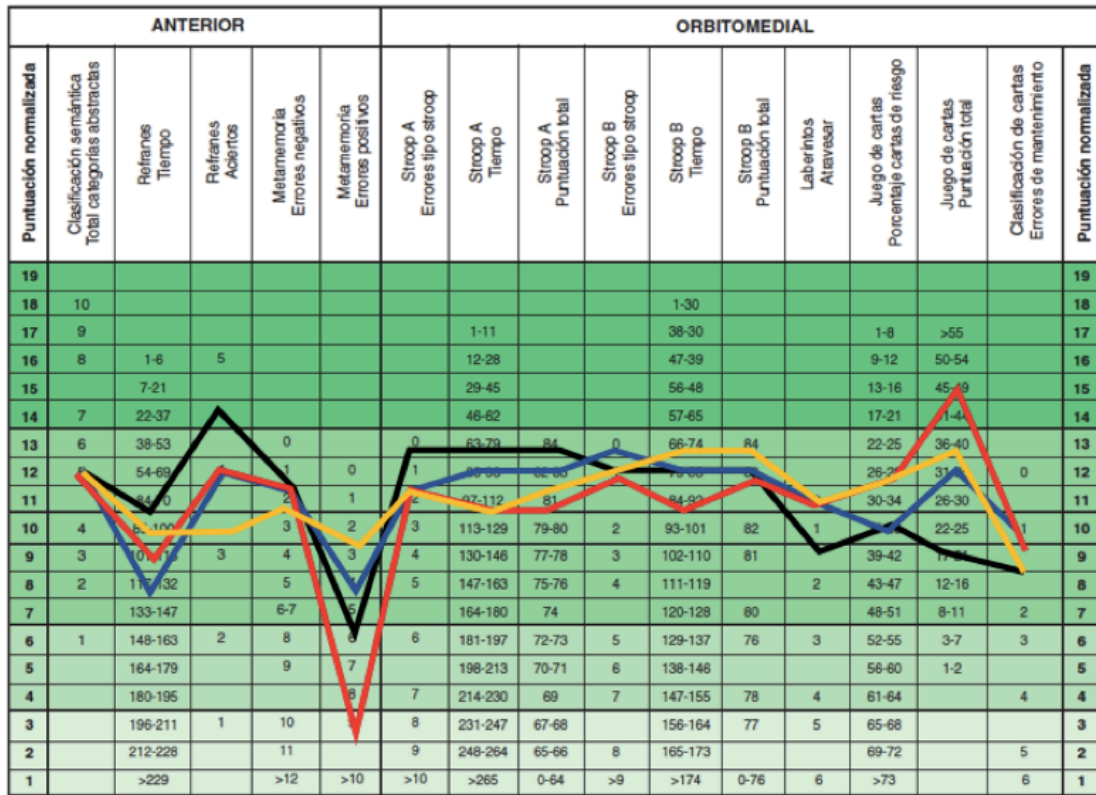


PERFIL DE 56-65 AÑOS ESCOLARIDAD 10-24 AÑOS



Grado de alteración de las funciones cognitivas:  NORMAL ALTO  NORMAL  LEVE-MODERADO  SEVERO

Figura B2. Desempeño promedio de los pacientes asignado a la condición 1 en tareas de memoria de trabajo y funciones ejecutivas de la BANFE. En negro se muestra su desempeño en marzo de 2016 (Pre), en azul su ejecución en enero 2017(Wash out), en rojo su desempeño en julio 2017 (Post) y en amarillo su ejecución en febrero 2018 (Seguimiento).



Grado de alteración de las funciones cognitivas:   NORMAL ALTO   NORMAL   LEVE-MODERADO   SEVERO

Figura B3. Desempeño promedio de los pacientes asignados a la condición 1 en tareas relacionadas con el área prefrontal anterior y orbitomedial de la BANFE. En negro se muestra su desempeño en marzo de 2016 (Pre), en azul su ejecución en enero 2017 (Wash out), en rojo su desempeño en julio 2017 (Post) y en amarillo su ejecución en febrero 2018 (Seguimiento).

La figura B3 muestra el perfil de ejecución en tareas relacionadas con el funcionamiento de circuitos prefrontales y orbitomediales, donde la ejecución promedio se ubica en el rango normal, pero con dificultades en la sobrestimación de sus capacidades cognitivas.

Estadísticamente se contrastaron los diferentes momentos de revaloración (Wash-out, Post y Seguimiento) con la evaluación inicial (PRE), usando la Prueba de Wilcoxon con una significancia de  $p < .05$ , en la tabla 29 se puede observar que no se encontraron diferencias significativas en ninguna de las comparaciones en la condición 1.

Además, se compararon como 4 muestras relacionadas (Prueba de Friedman) los puntajes de las pruebas neuropsicológicas y de las escalas de ansiedad, depresión e insomnio en los cuatro momentos de evaluación con una significancia de  $p < .05$ , como muestra la tabla B1 no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los momentos de evaluación.

		MMP	NEUROPSI	Orbitomedial	Prefrontal Ant.	Dorsolateral	Total BANFE	BAI	BDI	Atenas
PRE	Media	28.33	114.33	109	90	110.66	100.33	8.66	10.33	2.66
	D.S.	3.78	6.02	11.35	13	15.56	8.5	4.04	7.76	3.05
Wash-out	Media	30.66	112.66	108.33	90.33	111.33	101.33	18.66	6.66	4.33
	D.S.	1.15	3.78	6.65	10.96	17.61	11.67	8.5	0.57	4.5
p (Wilcoxon)		0.18	0.285	0.655	0.655	1	0.593	0.285	0.593	0.285
POST	Media	30	118.5	115.5	107	127	128.5	7	6	9.5
	D.S.	0	0.7	12.02	4.24	4.24	0.7	4.24	0	10.6
p (Wilcoxon)		0.18	0.285	.1.00	0.785	1	0.18	0.285	0.414	0.285
Seguimiento	Media	30.33	115.66	112	94.66	105.66	108.33	16	9	7
	D.S.	0.57	7.63	10.14	16.62	23.54	22	4.35	3.6	5
p (Wilcoxon)		0.414	0.785	0.593	0.157	1	0.285	0.109	0.593	0.18
P (Friedman)		0.3	0.457	0.818	0.748	0.915	0.624	0.532	0.565	0.14

Tabla B1. Prueba de Wilcoxon y de Friedman, contrastando la ejecución, de los pacientes de la condición 1, en los diferentes momentos de evaluación, MMP: Mini-Mental-Parkinson, NEUROPSI: Evaluación Neuropsicológica Breve, BANFE: Batería Neuropsicológica de Funciones Ejecutivas y Lóbulos Frontales, BAI: Inventario de Ansiedad de Beck, BDI: Inventario de Depresión de Beck. \*\* La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral). \* La correlación es significativa en el nivel 0,05 (bilateral).





PERFIL DE 56-65 AÑOS ESCOLARIDAD 10-24 AÑOS

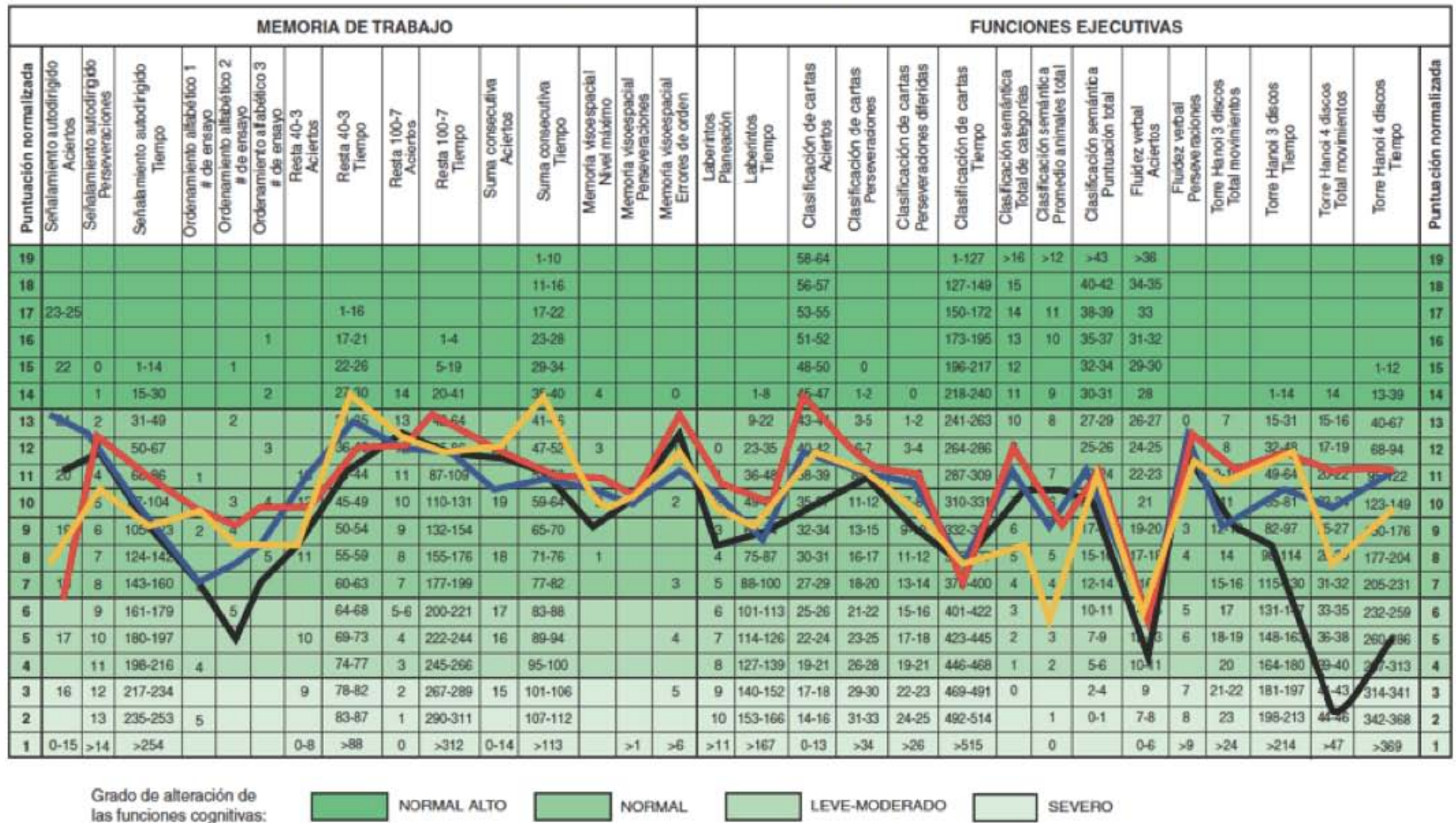
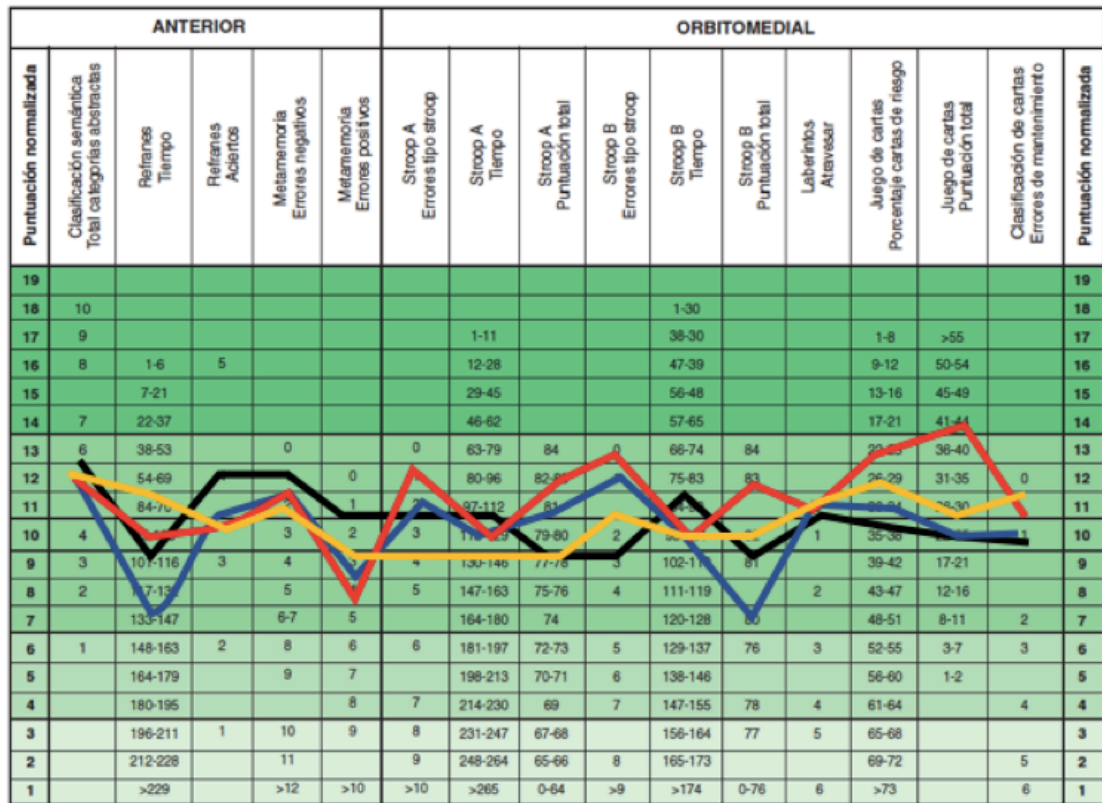


Figura C2. Desempeño promedio de los pacientes asignado a la condición 2 en tareas de memoria de trabajo y funciones ejecutivas de la BANFE. En negro se muestra su desempeño en marzo de 2016 (Pre), en azul su ejecución en enero 2017 (Wash out), en rojo su desempeño en julio 2017 (Post) y en amarillo su ejecución en febrero 2018 (Seguimiento).





Grado de alteración de las funciones cognitivas:   NORMAL ALTO   NORMAL   LEVE-MODERADO   SEVERO

Figura C3. Desempeño promedio de los pacientes asignados a la condición 2 en tareas relacionadas con el área prefrontal anterior y orbitomedial de la BANFE. En negro se muestra su desempeño en marzo de 2016 (Pre), en azul su ejecución en enero 2017 (Wash out), en rojo su desempeño en julio 2017 (Post) y en amarillo su ejecución en febrero 2018 (Seguimiento).

La figura C3 muestra el perfil de ejecución en tareas relacionadas con el funcionamiento de circuitos prefrontales y orbitomediales, donde la ejecución promedio se ubica en el rango normal en las cuatro evaluaciones.

Estadísticamente se contrastaron los diferentes momentos de revaloración (Wash-out, Post y Seguimiento) con la evaluación inicial (PRE), usando la Prueba de Wilcoxon con una significancia de  $p < .05$ , en la tabla 16 se puede observar que no se encontraron diferencias significativas en ninguna de las comparaciones en la condición 2.

Además, se compararon como 4 muestras relacionadas (Prueba de Friedman) los puntajes de las pruebas neuropsicológicas y de las escalas de ansiedad, depresión e insomnio

en los cuatro momentos de evaluación con una significancia de  $p < .05$ , como muestra la tabla C1 se encontró una diferencia estadísticamente significativa en el puntaje prefrontal anterior que disminuye considerablemente en el periodo de wash-out, pero se restablece en las evaluaciones posteriores (Figura C4).

		MMP	NEUROPSI	Orbitomedial	Prefrontal Ant.	Dorsolateral	Total BANFE	BAI	BDI	Atenas
PRE	Media	28.66	103.66	97.66	109.33	83	86	10.66	5.33	4.33
	D.S.	2.51	2.08	30.92	6.02	18.24	17.52	10.26	4.16	3.51
Wash-out	Media	29	105.66	90.33	88	99.66	89.66	9	5.33	6.33
	D.S.	0	12.66	42.33	21	33.47	42.66	8.18	3.21	4.16
p (Wilcoxon)		0.655	1	0.593	0.109	0.18	0.593	0.593	1	0.285
POST	Media	30	112	121	102	114.33	118	10	5.6	9.5
	D.S.	0	11.26	12.76	9.16	22.14	18.19	6	0.57	8.38
p (Wilcoxon)		0.414	0.285	0.285	0.157	0.109	0.109	1	0.785	0.414
Seguimiento	Media	30.33	111.66	98	99.66	102.66	101	10	7	5.66
	D.S.	1.52	8.08	16.52	6.65	10.96	11.53	11.13	5	6.42
p (Wilcoxon)		0.276	0.109	1	0.102	0.109	0.109	0.317	0.655	0.655
P (Friedman)		0.392	0.532	0.615	<b>0.049*</b>	0.182	0.217	0.902	0.915	0.782

Tabla C1. Prueba de Wilcoxon y de Friedman, contrastando la ejecución, de los pacientes de la condición 2, en los diferentes momentos de evaluación, MMP: Mini-Mental-Parkinson, NEUROPSI: Evaluación Neuropsicológica Breve, BANFE: Batería Neuropsicológica de Funciones Ejecutivas y Lóbulos Frontales, BAI: Inventario de Ansiedad de Beck, BDI: Inventario de Depresión de Beck. \*\* La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral). \* La correlación es significativa en el nivel 0,05 (bilateral).

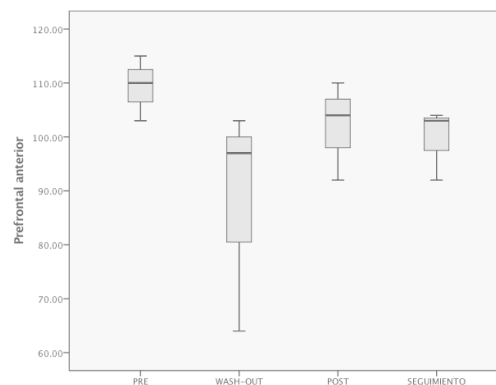


Figura C4. Gráfica de cajas con las medias del puntaje Prefrontal anterior en los cuatro momentos de evaluación

## Glosario de Abreviaturas

A/mm<sup>2</sup>: Amperios por milímetro cuadrado  
A/cm<sup>2</sup>: Amperios por centímetro cuadrado  
BANFE: Batería de Funciones Ejecutivas y Lóbulos Frontales  
BAI: Inventario de ansiedad de Beck  
BDI: Inventario de depresión de Beck  
CONSORT: Normas consolidadas para reportar ensayos clínicos  
COMT: Catecol O-metil transferasa  
DCL: Deterioro Cognitivo Leve  
DLPFC: Corteza Prefrontal Dorsolateral  
EP: Enfermedad de Parkinson  
ECP: Estimulación cerebral profunda  
EMT: Estimulación Magnética Transcraneal  
EMTr: Estimulación Magnética Transcraneal repetitiva  
FAB: Batería de Evaluación Frontal  
GPe: Globo pálido externo  
GPi: Globo pálido interno  
H&Y: Estadios Hoen & Yahr  
IRM: Imagen por resonancia magnética  
IRMf: Imagen por resonancia magnética funcional  
Ka: Kiloamperes  
MMP: Mini-Mental Parkinson  
MAO: Monoamino oxidasa  
M1: Área Motora Primaria  
NMDA: N-metil de aspartato  
ON: Con efecto del medicamento  
OFF: Sin efecto del medicamento  
PANDA: Evaluación Neuropsicométrica de Demencia en Parkinson  
PD-CRS: Escala de Evaluación Cognitive-Enfermedad de Parkinson  
PEM: Potencial Evocado Motor  
PPN: núcleo pedúnculo pontino  
SCOPA-COG: Escala de resultados cognitivos para Enfermedad de Parkinson  
SMA: Área Motora Suplementaria  
SNc: Sustancia Nigra parte compacta  
SNr: Sustancia Nigra parte reticulada  
SPECT: Tomografía computarizada de emisión de fotón único  
PET: Tomografía por emisión de positrones  
STN: núcleo subtalámico  
UPDRS: Escala unificada para la evaluación de la Enfermedad de Parkinson  
UKPDBBS: Banco de cerebros de la sociedad de Enfermedad de Parkinson del Reino Unido.  
VL: núcleo ventrolateral del tálamo