



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN PSICOLOGÍA**  
**FACULTAD DE PSICOLOGÍA**  
**NEUROCIENCIAS DE LA CONDUCTA**

**CARACTERÍSTICAS ELECTROENCEFALOGRÁFICAS INDICADORAS DEL  
FUNCIONAMIENTO COGNITIVO EN ENFERMEDAD DE PARKINSON**

**TESIS**  
**QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:**  
**DOCTOR EN PSICOLOGÍA**

**PRESENTA:**  
**GERARDO SÁNCHEZ DINORÍN**

**TUTOR PRINCIPAL**  
**DR. RODOLFO SOLÍS VIVANCO [FACULTAD DE PSICOLOGÍA, UNAM]**

**MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR**  
**DRA. CRISTINA ALEJANDRA MONDRAGÓN MAYA [FES IZTACALA, UNAM]**  
**DR. MARIO ARTURO RODRÍGUEZ CAMACHO [FES IZTACALA, UNAM]**  
**DRA. ALEJANDRA EVELYN RUIZ CONTRERAS [FACULTAD DE PSICOLOGÍA, UNAM]**  
**DR. ERICK HUMBERTO PASAYE ALCARAZ [INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA, UNAM]**

**CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX., ENERO DE 2024**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

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

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

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

## **AGRADECIMIENTOS**

Toda práctica científica nace de la colaboración de incontables personas que contribuyen de forma única al desarrollo del conocimiento. El presente trabajo no hubiera podido desarrollarse sin la participación de todas las personas que a continuación se mencionan y a quienes agradezco sinceramente todas y cada una de sus contribuciones al proyecto:

A los pacientes que viven con enfermedad de Parkinson quienes, a pesar del esfuerzo requerido para participar en la investigación, se mostraron siempre comprometidos y dispuestos a aportar su granito de arena para esclarecer algunas características del padecimiento. ¡Gracias por ser un ejemplo de resiliencia y calidad humana!

A los participantes sanos, que desinteresadamente donaron tiempo y energía en pro del desarrollo de conocimiento científico en el área de la salud.

Al Dr. Rodolfo Solís Vivanco, por brindarme su confianza y darme la oportunidad de emprender bajo su tutoría, un proyecto tan ambicioso, que a la fecha sigue dando frutos. ¡Gracias infinitas!

A la Dra. Josefina Ricardo Garcell, quien lamentablemente no alcanzó a ver todos los frutos de su valiosa y siempre amable orientación. ¡Se le echa muchísimo de menos!

Al Dr. Mario Arturo Rodríguez Camacho por todo el conocimiento que aportó en el ámbito del estudio de las señales eléctricas cerebrales. Gracias por su incondicional apoyo.

A la Dra. Alejandra Evelyn Ruiz Contreras, por mostrarse siempre atenta e interesada en el cuidado de la calidad metodológica del trabajo. ¡Gracias por todas sus aportaciones!

Al Dr. Erick Humberto Pasaye Alcaraz, por sus valiosas sugerencias cuando el proyecto consideraba el uso de Imagen por Resonancia Magnética. Gracias por mantener su apoyo y orientación aún tras el cambio drástico de enfoque metodológico.

A la Dra. Alejandra Mondragón Maya, por aceptar participar en la culminación de este proyecto y por tan amable apoyo y seguimiento.

A la Dra. Olga Araceli Rojas Ramos, quien por cerca de trece años me ha visto crecer en el ámbito académico y nunca ha dejado de mostrar confianza y apoyo incondicionales. ¡Gracias por seguir siendo un ejemplo para todos tus estudiantes!

A la Dra. Mayela Rodríguez Violante, por facilitar el contacto con los pacientes. Extiendo además el agradecimiento a todo su equipo de trabajo, particularmente al Dr. Arturo Abundes Corona y a la Dra. Cassandra Navarro Roa, quienes fueron los residentes responsables de las valoraciones neurológicas de los participantes.

A todo el equipo del Departamento de Neuropsicología y Grupos de Apoyo del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, que mantiene en alto la figura del psicólogo en el ámbito hospitalario. Gracias a los Dres. Yaneth, Mireya y Francisco por sus enormes aportaciones metodológicas. Así mismo, un agradecimiento especial a mis compañeras Arely, Lidia y Katia, quienes fueron un invaluable apoyo durante la implementación de todos los procedimientos de evaluación neuropsicológica, electrofisiológica y de neuroimagen, contemplados dentro del proyecto.

Finalmente, muchas gracias a todas las personas que me han brindado su amistad y apoyo a lo largo de todos estos años: Dulce, Natalie, Sharon, Raúl y Kike. ¡Gracias por creer en mí y por seguir formando parte de mi vida! Especialmente gracias a mi familia: a Alex por su apoyo y cariño incondicional, a mis hermanos Fer y Ale, por permitirme compartir logros y derrotas de por vida, y por supuesto, un agradecimiento infinito a mis papás Guille y Gerardo, quienes me han dado completa libertad para dirigir mi vida en la dirección que más valoro y porque en 32 años, no han dejado de estar ni un solo día para mí. ¡Gracias por ser las personas más importantes de mi vida!

No me resta más que agradecer al CONACYT, por la beca otorgada para realizar mis estudios de doctorado (No. Registro Becario: 608817, No. de Apoyo: 450132) y por el apoyo al proyecto “El componente P3a y su asociación con la conectividad fronto-estriatal como biomarcador de severidad y progresión en enfermedad de Parkinson”, con No. de Registro: 261987.

## CONTENIDO

RESUMEN .....	7
ENFERMEDAD DE PARKINSON .....	8
Introducción .....	8
Contexto histórico .....	9
Fisiopatología.....	13
<i>Cambios en la substantia nigra</i> .....	13
<i>Anatomía y fisiología de los núcleos de la base</i> .....	13
<i>Alteración de los circuitos de los núcleos de la base en la enfermedad de Parkinson</i> .....	17
<i>Cuerpos de Lewy</i> .....	18
Diagnóstico .....	23
Características clínicas.....	24
<i>Sintomatología motora</i> .....	25
<i>Sintomatología no motora</i> .....	26
<i>Disfunciones sensoriales</i> .....	27
<i>Disautonomías</i> .....	27
<i>Trastornos del sueño</i> .....	28
<i>Alteraciones neuropsiquiátricas</i> .....	29
<i>Disfunciones cognitivas</i> .....	31
FUNCIONAMIENTO COGNITIVO EN ENFERMEDAD DE PARKINSON .....	33
Introducción .....	33
Mecanismos patofisiológicos de las alteraciones cognitivas en la enfermedad de Parkinson..	34
<i>Funciones ejecutivas</i> .....	34
<i>Atención</i> .....	37
<i>Funciones visuoespaciales</i> .....	41
<i>Lenguaje</i> .....	43
<i>Memoria</i> .....	44
<i>Patofisiología de las alteraciones cognitivas en la enfermedad de Parkinson</i> .....	46
Evaluación neuropsicológica del paciente con enfermedad de Parkinson.....	48
MARCADORES ELECTROENCEFALOGRÁFICOS SOBRE FUNCIONAMIENTO COGNITIVO EN ENFERMEDAD DE PARKINSON .....	52
Introducción .....	52
Oscilaciones cerebrales.....	52

Potencia de la señal electroencefalográfica en la enfermedad de Parkinson .....	54
Conectividad funcional en la enfermedad de Parkinson.....	55
Potenciales relacionados a eventos en la enfermedad de Parkinson.....	58
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	63
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	64
OBJETIVOS .....	64
Objetivo general.....	64
Objetivos específicos .....	64
HIPÓTESIS.....	65
MÉTODO .....	66
Participantes .....	66
<i>Criterios de inclusión</i> .....	66
<i>Criterios de exclusión</i> .....	66
<i>Criterios de eliminación</i> .....	67
Procedimiento .....	67
Historia clínica .....	69
Evaluación clínica neurológica.....	70
Evaluación neuropsicológica .....	71
<i>Funcionamiento cognitivo general</i> .....	71
<i>Funciones ejecutivas</i> .....	72
<i>Atención</i> .....	73
<i>Memoria de trabajo</i> .....	73
<i>Habilidades visuoespaciales</i> .....	74
<i>Lenguaje</i> .....	74
<i>Memoria</i> .....	75
Registro electroencefalográfico .....	75
<i>EEG en estado de reposo</i> .....	76
<i>Fase de entrenamiento</i> .....	76
<i>Fase de prueba</i> .....	77
Análisis de la señal electroencefalográfica.....	77
<i>Análisis de EEG en estado de reposo</i> .....	78
<i>Análisis de los PRE</i> .....	79
Análisis estadístico.....	80

RESULTADOS.....	86
Datos clínicos y demográficos .....	86
EEG en reposo: potencia relativa.....	92
EEG en reposo: conectividad por ajuste de fase .....	95
Potenciales relacionados a eventos .....	98
Asociaciones entre variables clínicas, neuropsicológicas y electroencefalográficas.....	102
DISCUSIÓN .....	109
Características clínicas del grupo de pacientes con enfermedad de Parkinson .....	109
Funcionamiento cognitivo en la enfermedad de Parkinson .....	111
Potencia relativa en la enfermedad de Parkinson .....	119
Conectividad por ajuste de fase en la enfermedad de Parkinson .....	124
Potencial trifásico de distracción en la enfermedad de Parkinson.....	127
Asociaciones entre características clínicas, neuropsicológicas y electroencefalográficas en la enfermedad de Parkinson.....	132
Asociaciones entre medidas electroencefalográficas y neuropsicológicas en la enfermedad de Parkinson.....	136
Interacción entre variables electroencefalográficas y clínicas como predictoras del funcionamiento cognitivo en la enfermedad de Parkinson.....	143
Integración de hallazgos y comentarios finales .....	146
Limitaciones del estudio .....	146
CONCLUSIONES .....	148
ANEXOS .....	150
REFERENCIAS.....	152

## RESUMEN

**Antecedentes.** El declive cognitivo es un síntoma frecuente en la enfermedad de Parkinson que puede resultar incapacitante, aunque se desconoce por qué afecta más a unos pacientes que a otros a lo largo de la enfermedad. El electroencefalograma es una herramienta que puede ayudar a identificar correlatos, y eventualmente marcadores neurofisiológicos del funcionamiento cognitivo de personas con enfermedades neurológicas. Anteriormente, se ha reportado que el incremento de potencia en las bandas lentas de actividad cerebral se asocia con menor rendimiento cognitivo, mientras que el incremento de la potencia de bandas rápidas se relaciona con un mejor desempeño. Así mismo, algunos estudios sobre conectividad funcional indican que el incremento en la coherencia de fase de ciertas bandas electroencefalográficas podría asociarse con el rendimiento cognitivo. Por su parte, la onda P3a es un potencial relacionado a eventos que se ha visto reducido en la enfermedad de Parkinson y se ha propuesto como un marcador de progresión de la enfermedad. Se desconoce si estas tres características electroencefalográficas pudieran aportar, de manera conjunta, información sobre el funcionamiento cognitivo en diferentes dominios neuropsicológicos a lo largo de esta enfermedad.

**Objetivo.** Conocer las características electroencefalográficas y clínicas asociadas con el funcionamiento cognitivo en pacientes con enfermedad de Parkinson.

**Método.** Participaron 34 pacientes con enfermedad de Parkinson y 25 controles sanos. Se recabaron datos sociodemográficos y clínicos por medio de una entrevista clínica, se hizo una exploración neurológica y se aplicó una batería neuropsicológica destinada a evaluar el funcionamiento cognitivo general, así como diversos dominios específicos. A partir de un registro electroencefalográfico de dos minutos en reposo, se obtuvieron valores de potencia relativa y de conectividad (valor de ajuste de fase) intra-regional. También se administró una tarea auditiva *oddball* para obtener el potencial trifásico de distracción que incluye la onda P3a. Se compararon grupos para identificar características electroencefalográficas sensibles a la enfermedad y se buscaron relaciones con el funcionamiento de diversos dominios cognitivos. Finalmente, se exploró la interacción de estas variables electroencefalográficas con otras características clínicas de la enfermedad para predecir el funcionamiento cognitivo en los pacientes.

**Resultados.** Los pacientes con enfermedad de Parkinson presentaron un enlentecimiento del electroencefalograma caracterizado principalmente por incremento de potencia relativa en la banda theta y decremento en las bandas beta y gamma. La conectividad funcional fue mayor en el grupo de pacientes en regiones anteriores para todas las bandas electroencefalográficas, especialmente las bandas más rápidas. Estas medidas electrofisiológicas se relacionaron con el funcionamiento cognitivo en varios dominios. La onda P3a se encontró reducida en el grupo clínico y se asoció con el funcionamiento cognitivo únicamente en pacientes con sintomatología motora leve o moderada.

**Discusión y conclusión.** Existen características electroencefalográficas sensibles a la enfermedad de Parkinson que aportan información valiosa sobre los cambios en la dinámica neural subyacentes a las alteraciones cognitivas de los pacientes. El enlentecimiento electroencefalográfico, así como los cambios en conectividad funcional, presentan diferencias anteroposteriores que se relacionan con las características cognitivas del padecimiento.



## **ENFERMEDAD DE PARKINSON**

### **Introducción**

La enfermedad de Parkinson (EP) es uno de los trastornos del movimiento más comunes durante la vejez. En 2007 se estimó que el padecimiento afectaba a entre 4.1 y 4.6 millones de personas mayores de 50 años en todo el mundo (Dorsey, 2007). Actualmente, se estima que a nivel internacional afecta a hasta 2 de cada 1000 personas en la población general (Tysnes & Storstein, 2017), a uno de cada 100 individuos mayores de 60 años y entre el 4-5% de adultos cuya edad sobrepasa los 85 años (Emre, 2003; Tysnes & Storstein, 2017). Es considerada una de las enfermedades neurodegenerativas más comunes de inicio en el adulto, siendo la segunda más frecuente después de la demencia tipo Alzheimer (Van Der Eeden, 2003).

En México, fue hasta 2014 que los datos referentes a la EP se empezaron a registrar en el Sistema Único Automatizado para la Vigilancia Epidemiológica (SUAVE). Antes de ello, los datos epidemiológicos se reportaban de manera local en los distintos centros hospitalarios. Por ejemplo, en una investigación realizada en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, donde se analizó la afluencia de pacientes atendidos en las áreas de consulta externa y hospitalización por parte de la Clínica de Movimientos Anormales, en el periodo del 1 de julio de 2007 al 31 de julio de 2009, se registraron 212 pacientes (93 mujeres y 119 hombres) que cumplían con los criterios diagnósticos del Banco de Cerebros del Reino Unido. De éstos, se identificó al 23.6% de los pacientes por debajo de 55 años, al 59.4% en el rango de 56 a 75 años, y al 17% por encima de los 75 años (Rodríguez-Violante et al., 2011).

Más recientemente, gracias a los datos que empezaron a incluirse en el SUAVE, se reportó la aparición de 28,457 nuevos casos a nivel nacional en el periodo correspondiente a 2014-2017, de los cuales, 14,914 correspondieron a varones y 13,543 a mujeres. La tasa de incidencia en dicho periodo fue de 37.92 por cada 100,000 personas, lo que equivale a 9.48 casos nuevos al año por cada 100,000 habitantes. Al estratificar por grupos de edad, se identificó una tasa de incidencia de 1.66/100,000 en personas menores a 45 años, de 94.86/100,000 en personas de 45 años o más, y de 313.94/100,000 en personas con más de 64 años (Rodríguez-Violante et al., 2019).

Internacionalmente, año con año se reporta incremento en la prevalencia e incidencia de la enfermedad, lo cual se ha relacionado con el aumento de la esperanza de vida en la población, el consumo de tabaco e incluso con niveles elevados de contaminación atribuidos a los medios de transporte (Tysnes & Storstein, 2017). Se calcula que para el año 2030, la enfermedad afectará a hasta 9 millones de personas en el mundo, lo cual establece a este padecimiento como un problema de salud pública (Dorsey, 2007).

### **Contexto histórico**

En 1817, el médico británico James Parkinson publicó el trabajo titulado *An Essay on the Shaking Palsy*. En éste describió una enfermedad de aparición insidiosa, curso progresivo y discapacitante, caracterizada por temblor en reposo, postura flexionada, festinación y un tipo de marcha acelerada compuesta por pasos pequeños y rápidos que evitan la caída del paciente. Parkinson decidió denominar a este padecimiento *paralysis agitans*, aún a pesar de que atribuyó el cuadro clínico a una interrupción en el flujo de señales nerviosas sobre las partes afectadas y no al debilitamiento general de la musculatura del paciente (Donaldson, 2015).

En 1888, el renombrado neurólogo francés Jean-Martin Charcot hizo referencia al trabajo de Parkinson para la descripción de pacientes neurológicos con alteraciones similares e identificó la bradicinesia y la rigidez como características esenciales de la enfermedad. Charcot reconoció que, aunque el temblor en reposo era típico en los pacientes observados, no suponía un síntoma esencial para el diagnóstico; además propuso el término parálisis como un descriptor, puesto que los pacientes no necesariamente presentaban debilitamiento muscular. Finalmente sugirió que la designación nosográfica apropiada para el padecimiento debía ser *maladie de Parkinson*, en reconocimiento a las cuidadosas y detalladas observaciones realizadas por el médico británico (Obeso et al., 2017).

Tras las propuestas elaboradas por Charcot, la EP fue cada vez más reconocida dentro de la comunidad médica, sin embargo, el trabajo original de Parkinson recibió poco interés en los textos académicos debido a la escasa participación que podían tener los profesionales de la salud para tratar o curar la enfermedad. No fue hasta la tercera década del siglo XX, con la aparición de la

encefalitis letárgica y el desarrollo de síndrome post-encefalítico en varios pacientes, que la atención se dirigió a comparar este síndrome con la *paralysis agitans* (Donaldson, 2015).

El ensayo de Parkinson, publicado originalmente en Londres en 1817, es ahora considerado como un texto raro y sumamente valioso, pues a pesar de su antigüedad, constituye una piedra angular en la descripción de signos y síntomas que conforman el padecimiento. Si bien es raro encontrar el documento original, algunas revistas se han encargado de mantenerlo vigente por medio de reimpressiones.

Parkinson (2002), definió la *paralysis agitans* como una alteración caracterizada por movimiento tembloroso involuntario, fuerza muscular disminuida, propensión a doblar el tronco hacia delante y a acelerar la marcha, a la vez que los sentidos y el intelecto se mantienen preservados. De acuerdo a sus observaciones, logró caracterizar cualitativamente el progreso de la enfermedad de la siguiente forma:

Las primeras manifestaciones del padecimiento son sumamente leves, casi imperceptibles y extremadamente lentas en su progreso, por lo que resulta raro que el paciente pueda recordar el momento exacto de inicio de la sintomatología. Los primeros síntomas percibidos son una ligera sensación de debilidad, con propensión a manifestar temblor en alguna parte del cuerpo, particularmente en una de las extremidades superiores (manos o brazos), pero en ocasiones en la cabeza. Estos síntomas incrementan gradualmente en la extremidad primeramente afectada y, tras un periodo de tiempo incierto pero que habitualmente implica más de doce meses, las manifestaciones son observadas en la extremidad contralateral. Algunos meses más tarde, el paciente puede notarse cada vez menos erguido, lo cual se manifiesta de forma prominente al andar, aunque en ocasiones también puede apreciarse mientras se encuentra parado estáticamente o sentado. Tras la aparición de este síntoma y conforme incrementa su severidad lentamente, puede manifestarse temblor leve y fatiga en una de las piernas, mismas alteraciones que eventualmente podrán ser identificadas en la extremidad contralateral (Parkinson, 2002).

Hasta este punto, el paciente suele haber experimentado pocos inconvenientes que no hayan podido subsanarse por medio de un esfuerzo habitual, por lo que pocas veces es considerada la posibilidad de padecer una enfermedad y suele evidenciarse sólo en aquellos momentos en que se

aprecia la inestabilidad en la mano, al escribir o al realizar manipulaciones finas de los objetos. Sin embargo, conforme la enfermedad progresa, trabajos rutinarios se vuelven cada vez más difíciles, las manos parecen no responder con exactitud a los comandos que se les dan y caminar se vuelve una tarea que no puede ser llevada a cabo sin tener que atenderla y monitorearla constantemente; las piernas no pueden ser levantadas a la altura que se desea ni a la velocidad requerida y se hace evidente la necesidad de cuidados especiales para evitar caídas frecuentes (Parkinson, 2002).

Para este periodo de tiempo, el paciente puede experimentar diversos inconvenientes, que además incrementan a diario: difícilmente se consigue que las extremidades superiores se dirijan en la dirección deseada mientras se realizan actividades rutinarias como el alimentarse; la lectura y la escritura se realizan con dificultad debido al movimiento constante e incontrolable; la agitación en las extremidades raramente se suspende, pues cuando inicia en un brazo, incrementa gradualmente hasta que un cambio drástico en la postura la detiene, para comenzar generalmente en menos de un minuto, en una extremidad diferente. Estas molestias pueden ser atenuadas por medio de la caminata, lo que permite separar la atención del paciente de las sensaciones desagradables y dirigirla hacia otra actividad que requiere monitorear el desempeño para garantizar seguridad (Parkinson, 2002).

Conforme la enfermedad progresa, incluso la mitigación temporal de la agitación en las extremidades desaparece y la tendencia a encorvar la postura se vuelve prominente; el paciente se ve forzado a sostenerse sobre sus pulgares y la parte anterior de los pies, mientras que la parte superior del cuerpo se dirige hacia el frente, resultando en una posición (camptocormia) que deja al paciente vulnerable y propenso a sufrir caídas. Al llegar a este punto, la dificultad para ejercitarse por medio de la caminata incrementa, pues debido a la postura adoptada, los pasos se vuelven cada vez más cortos y rápidos, desembocando en una marcha acelerada (Parkinson, 2002).

Para esta etapa, la saciedad de necesidades básicas se altera considerablemente: el temblor en las extremidades incrementa mientras el paciente duerme y se agrava hasta que éste es despertado, momento en el que suele presentar alarma y agitación; la alimentación no puede realizarse de

forma independiente debido a la incapacidad de dirigir apropiadamente los alimentos a la boca; la evacuación también se dificulta, haciendo indispensable el uso de laxantes (Parkinson, 2002).

Hacia la última etapa de la enfermedad, el tronco se encuentra permanentemente arqueado, la fuerza muscular ha disminuido prominentemente y la agitación temblorosa se vuelve violenta. El paciente camina con gran dificultad, siendo incapaz de sostenerse a sí mismo aún con el apoyo de un bastón. El ejercicio se suspende a menos que se cuente con la ayuda de alguien que caminando hacia atrás frente al paciente, evite que éste caiga al proporcionarle apoyo sosteniéndolo de los hombros. La musculatura del aparato bucofaríngeo presenta contracciones involuntarias que dificultan la correcta emisión del habla y hacen cada vez más difícil la alimentación, donde ya no solamente hay problemas para llevar la comida a la boca, sino incluso con mantenerla dentro el tiempo suficiente para que sea masticada y deglutida; la saliva tampoco puede ser tragada y comienza a escurrir por la boca, mezclada con partículas de alimento que no pudieron ser ingeridas (Parkinson, 2002).

Conforme incrementa la debilidad y se desvanece la capacidad de dirigir voluntariamente los músculos, la agitación temblorosa incrementa y rara vez desaparece por momentos; el sueño no puede conciliarse debido a las sacudidas tan violentas de las extremidades; la barbilla suele encontrarse inmóvil doblada frente al esternón y el suplemento líquido con el que se intenta alimentar al paciente es drenado continuamente a través de la boca mezclado con saliva; la fuerza de las articulaciones se pierde al igual que el control de los esfínteres. Hacia el final, la somnolencia constante que puede ir acompañada de delirios e indicadores de agotamiento extremo, presagian la muerte del paciente (Parkinson, 2002).

Han transcurrido ya más de 200 años desde que James Parkinson publicó sus observaciones y, a partir de entonces, la concepción acerca de la enfermedad ha evolucionado gracias a la eventual implementación de nuevas técnicas y herramientas dentro de la investigación clínica. Actualmente, la EP es definida como una condición multisistémica que presenta parkinsonismo responsivo al tratamiento dopaminérgico, pérdida neuronal en la *substantia nigra*, déficits en múltiples sistemas de neurotransmisión, cuerpos de Lewy y factores de riesgo genéticos (Berg et al., 2014).

## **Fisiopatología**

Parkinson (2002) no fue capaz de identificar la fisiopatología subyacente a la alteración que describió en 1817 y, debido al poco interés que recibió su publicación, pasó casi un siglo hasta que pudo concretarse la primera aproximación robusta que explicara el sustrato fisiológico de la enfermedad. En 1893, Bloq y Marinesco propusieron a la *substantia nigra* como un sitio neuroanatómico de interés para el padecimiento, debido a la pérdida de neuronas pigmentadas en los enfermos. Por su parte, Friedrich Heinrich Lewy identificó en 1912 los cuerpos de inclusión celular que llevan su nombre, en el encéfalo de pacientes con la alteración; pero no fue hasta 1919 que Constantin Tretiakoff unió estos dos importantes hallazgos para explicar el origen de las alteraciones motoras en la EP (Obeso et al., 2017).

### *Cambios en la substantia nigra*

Actualmente, la degeneración de las neuronas dopaminérgicas pigmentadas en la *substantia nigra*, es la característica neuropatológica más consistente encontrada en pacientes con EP así como en otras condiciones neurodegenerativas parkinsonianas; por lo que es un criterio considerado sensible y necesario en la neuropatología de la EP, pero no específico para la misma (Obeso et al., 2017).

Derivado de la alteración dopaminérgica, las conexiones neuronales entre la *substantia nigra* y los núcleos de la base, particularmente el cuerpo estriado, se ven alteradas y surgen las anomalías motoras características de la enfermedad. Se estima que, al momento de iniciarse los síntomas motores, se han perdido ya cerca del 60-70% de las neuronas dopaminérgicas de la *substantia nigra* y el contenido estriatal de dopamina ha sido reducido en un 80% (Galvan & Wichmann, 2008; Yanagisawa, 2006).

### *Anatomía y fisiología de los núcleos de la base*

Los núcleos de la base son estructuras subcorticales involucradas en el control del comportamiento y, cuya disfunción se ha asociado con la manifestación de diversas alteraciones del movimiento y

algunos padecimientos neuropsiquiátricos que incluyen la EP, la enfermedad de Huntington y el síndrome de Tourette (Galvan & Wichmann, 2008; Wichmann & DeLong, 2006; 2015).

Previamente, estas estructuras eran concebidas como un filtro y distribuidor de la información proveniente de diversas regiones de la corteza motora, por lo que se les atribuía una participación importante en múltiples aspectos en la regulación del movimiento, incluyendo la selección e inicio de las acciones (Kemp & Powell, 1971). Esta noción ha sido transformada en un esquema de procesamiento paralelo, donde una serie de circuitos segregados que atraviesan los núcleos de la base, transmiten y procesan las aferencias corticales. Cada uno de estos circuitos se centra en áreas corticales específicas que envían proyecciones a sus respectivos dominios en los núcleos de la base, quienes a su vez dirigen la información de regreso a sus regiones corticales de origen, mediante relevos establecidos con el tálamo (Alexander et al., 1986).

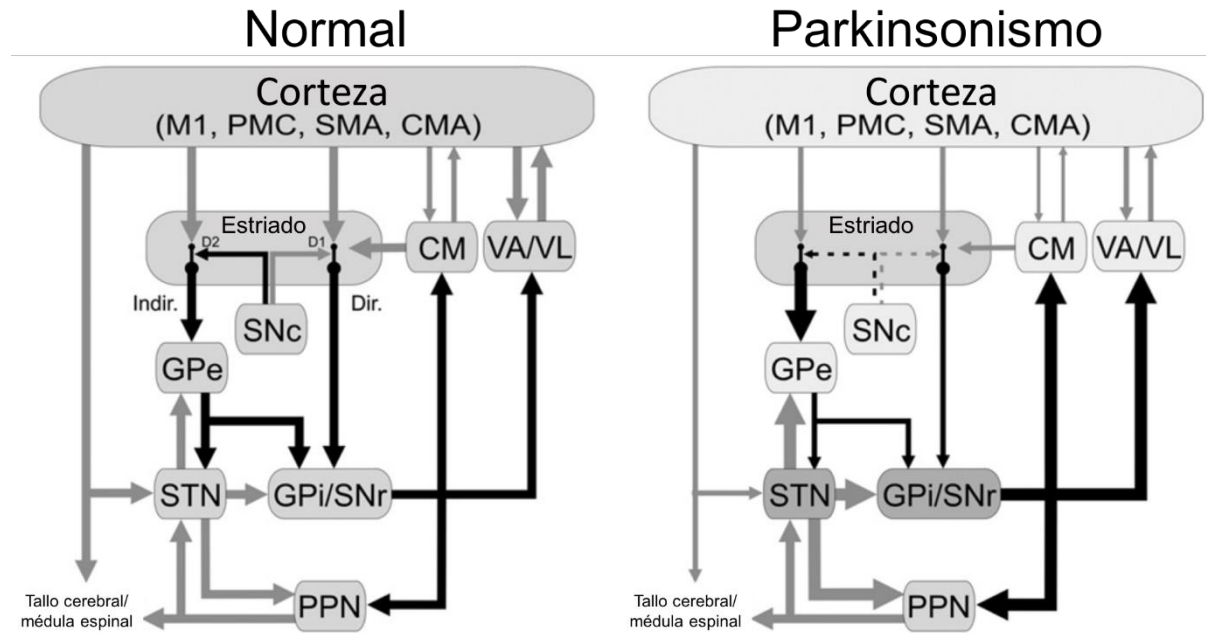
Con base en la funcionalidad anatómica asociada a las regiones corticales que forman parte de estos circuitos de procesamiento paralelo, se han distinguido circuitos de procesamiento motor, prefrontal y límbico (Alexander et al., 1986; Alexander et al., 1990), cada uno de los cuales se ha relacionado con alteraciones presentes en la EP (Alexander et al., 1990; Galvan & Wichmann, 2008; Wichmann & DeLong, 2015).

Los núcleos de la base están conformados por diversas estructuras interconectadas que se sitúan en la base del cerebro. Estas incluyen al estriado, compuesto por el núcleo caudado y el putamen; el globo pálido, que a su vez se divide en interno (GPi) y externo (GPe); el núcleo accumbens y el tubérculo olfatorio. Funcionalmente también suele incluirse a la *substantia nigra* del mesencéfalo, en su parte compacta (SNc) y reticulada (SNr), y al núcleo subtalámico (STN) del diencefalo (Afifi & Bergman, 2005). En conjunto, estos núcleos reciben aferencias de la corteza cerebral, el tálamo y el mesencéfalo, para proyectar eferencias hacia el lóbulo frontal gracias a relevos que establecen con el tálamo (Wichmann & DeLong, 2015).

En la Figura 1 se presenta un modelo funcional de las conexiones entre los núcleos de la base, el tálamo y la corteza cerebral, propuesto por Galvan y Wichmann (2008), donde se esquematiza la participación de estas estructuras en el control motor.

**Figura 1**

*Cambios en la actividad general asociada con parkinsonismo, en los circuitos núcleos de la base-tálamo-corticales*



*Nota.* Las flechas grises indican conexiones excitatorias, mientras que las negras indican conexiones inhibitorias. El grosor de las flechas corresponde con la intensidad de la actividad. Abreviaturas: CM, núcleo centromediano del tálamo; CMA, área motora cingulada; Dir., vía directa; D1 y D2, subtipos de receptores dopaminérgicos; GPe, segmento externo del globo pálido; GPi, segmento interno del globo pálido; Indir., vía indirecta; M1, corteza motora primaria; PMC, corteza premotora; PPN, núcleo pedunculopontino; SMA, área motora suplementaria; SNc, substantia nigra pars compacta; SNr, substantia nigra pars reticulata; STN, núcleo subtalámico; VA, núcleo ventral anterior del tálamo; VL, núcleo ventrolateral del tálamo. Adaptado de “Pathophysiology of Parkinsonism” por A. Galvan, y T. Wichmann, 2008, *Clinical Neurophysiology*, 119, p. 1460. Copyright 2008 por International Federation of Clinical Neurophysiology.

De acuerdo con este modelo, el estriado y el STN son excitados por medio de aferencias glutamatérgicas provenientes de áreas específicas de la corteza cerebral o del tálamo, y la información es transferida hacia el GPi y la SNr, que constituyen los núcleos eferentes del circuito (Galvan & Wichmann, 2008).



El estriado también recibe, en gran medida, aferencias dopaminérgicas de la SNc; estas conexiones conforman la vía nigroestriatal que media la transmisión corticoestriatal (Afifi & Bergman, 2005; Galvan & Wichmann, 2008).

Las proyecciones del estriado hacia el GPi y la SNr se dividen a en dos vías separadas: una conexión monosináptica directa y una vía de proyección indirecta, donde la información es relevada por el GPe y el STN. Las eferencias del GPi y la SNr convergen en los núcleos ventral anterior (VA) y ventrolateral (VL) del tálamo, que a su vez proyectan de regreso a la corteza cerebral, retroalimentando la actividad de la misma (Galvan & Wichmann, 2008).

Más del 95% de células que conforman el estriado son neuronas espinosas medianas (MSNs), una población neuronal GABAérgica con la característica de presentar muchas espinas dendríticas (Moratalla, Solís & Suárez, 2017). Por otro lado, las células que conforman al globo pálido y la SNr son neuronas multipolares de proyección, que al igual que las MSNs, utilizan GABA como neurotransmisor; estas neuronas son aproximadamente 100 veces menos numerosas que las MSNs que conforman el estriado y reciben cerca del 90% de aferencias de esta estructura, en un patrón de conectividad convergente (Afifi & Bergman, 2005).

Las MSNs estriatales de la vía directa contienen receptores dopaminérgicos D1, por lo que, al ser excitadas por este neurotransmisor, inhiben la actividad del GPi y la SNr, produciendo una desinhibición de la actividad talamocortical. Por su parte, las MSNs de la vía indirecta poseen receptores dopaminérgicos D2; al recibir este neurotransmisor, no son capaces de inhibir la actividad del GPe, quien bajo estas condiciones, es capaz de inhibir la actividad del GPi y la SNr de forma directa, o indirectamente al detener la actividad excitatoria que ejerce el STN sobre estas estructuras; esto conlleva al mismo resultado de la vía directa: facilitación de la actividad talamocortical (Galvan & Wichmann, 2008).

En menor medida, algunas proyecciones de los núcleos de la base convergen en los núcleos intralaminares centromediano (CM) y parafasicular del tálamo, así como en estructuras del tallo cerebral, incluyendo a los colículos superiores, el núcleo pedunculopontino (PPN), y la formación reticular (Galvan & Wichmann, 2008).

### *Alteración de los circuitos de los núcleos de la base en la enfermedad de Parkinson*

Como se observa en la Figura 1, la interrupción de las conexiones dopaminérgicas de la SNc al estriado altera completamente la circuitería de los núcleos de la base, lo que deriva en cambios en los patrones de disparo, en la actividad oscilatoria y la sincronía entre poblaciones neuronales dependientes de este neurotransmisor (Galvan & Wichmann, 2008).

Son múltiples los sistemas alterados como consecuencia de la pérdida dopaminérgica (Yanagisawa, 2006). En cada uno de ellos, el estriado es un componente clave para el ingreso de las aferencias corticales y talámicas a los núcleos de la base (Wichmann & DeLong, 2015). La presencia de glutamato y dopamina en este núcleo, parece jugar un rol central en la formación de espinas dendríticas de las MSNs por lo que, la depleción dopaminérgica consecuente a la muerte de las neuronas de la SNc en la EP, se ha asociado con serias alteraciones en la estructura de las MSNs, particularmente en la morfología de sus dendritas, las cuales se observan con segmentos terminales más cortos que los habituales, menor longitud dendrítica total y decremento del número de segmentos dendríticos por célula. Estas reducciones en el árbol dendrítico de las MSNs humanas han sido replicadas en estudios animales donde se lesiona la vía dopaminérgica nigroestriatal (Fieblinger et al., 2014).

La sintomatología motora en la EP suele derivarse de la disrupción del circuito motor (Figura 1). Por su parte, la disrupción del circuito límbico se asocia con la aparición de impulsividad, compulsividad y trastornos del estado de ánimo. Este sistema se origina en el cíngulo anterior y la corteza orbitofrontal medial; pasa a través del estriado ventral, las porciones caudal y medial del STN, las porciones ventrales y rostromediales del GPi, la SNr rostradorsal, la sección magnocelular del núcleo VA y la porción paramediana del núcleo mediodorsal (MD) del tálamo, proyectando de regreso a las cortezas cingulada anterior y orbitofrontal (Wichmann & DeLong, 2015).

El circuito asociativo se origina en las cortezas prefrontal dorsolateral y orbitofrontal lateral; proyecta hacia el núcleo caudado y las secciones asociativas del GPi y la SNr, así como a las regiones parvo y magnocelulares del VA, la división rostral de la sección caudal del VL, y la parte lateral del MD, para proyectar de regreso a las regiones corticales de origen. Las alteraciones en

este circuito se asocian con la disfunción ejecutiva en la EP, incluyendo afecciones en la secuenciación, el cambio del set atencional y la memoria de trabajo (Wichmann & DeLong, 2015).

En la EP, la degeneración de neuronas dopaminérgicas de la SNc y sus proyecciones al estriado se desarrolla lentamente. Las conexiones con el putamen se deterioran más tempranamente en la enfermedad que aquellas dirigidas hacia las porciones asociativas y límbicas del estriado, lo que corresponde con el curso de la enfermedad, donde gran parte de la sintomatología motora se desarrolla previamente a la aparición de algunas manifestaciones no motoras (Galvan & Wichmann, 2008).

### *Cuerpos de Lewy*

Los cambios neuropatológicos que subyacen a las alteraciones neurodegenerativas suelen incluir mecanismos celulares comunes, como la agregación de proteínas y la formación de cuerpos de inclusión. En el caso de la enfermedad de Alzheimer, por ejemplo, la proteína  $\beta$ -amiloide es el principal componente de las placas seniles; en contraste, en la EP, la proteína  $\alpha$ -sinucleína ha sido descrita como el mayor componente de los cuerpos de Lewy (Wakabayashi et al., 2007). Considerando estas características, determinadas a partir de la evidencia histopatológica, la EP es clasificada como una sinucleinopatía (Rodríguez-Violante et al., 2017).

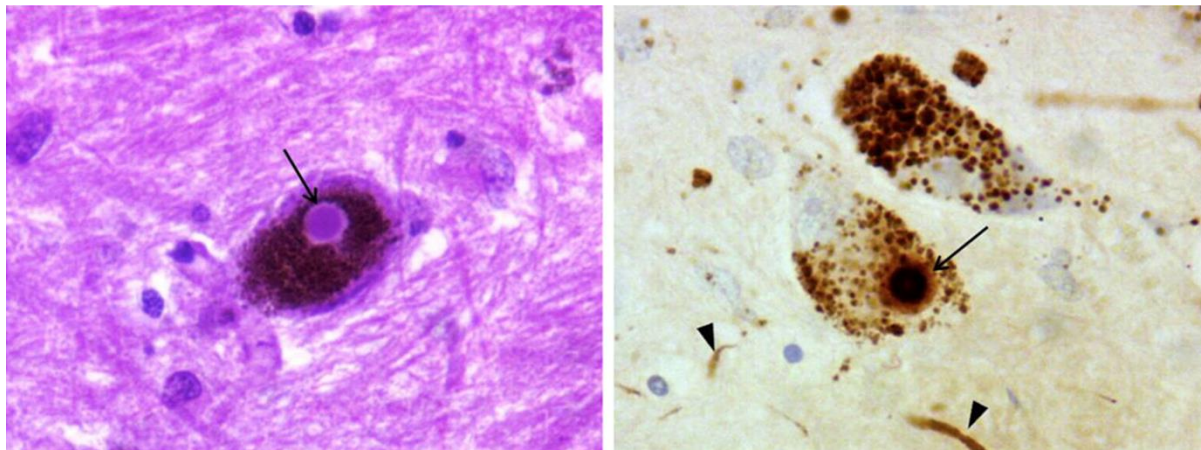
Los cuerpos de Lewy son estructuras eosinófilas en el citoplasma neuronal. Fueron descritos primeramente por Friedrich H. Lewy en 1912, quien identificó su presencia en los núcleos dorsal del vago y basal de Meynert de pacientes con EP y fueron nombrados en su honor por Tretiakoff, quien, en 1919 logró confirmar su presencia en la *substantia nigra* de los enfermos (Wakabayashi et al., 2007; Wakabayashi et al., 2013). Representan inclusiones intraneuronales que pueden encontrarse no sólo en EP, sino en otras enfermedades neurodegenerativas, como en el caso de la demencia por cuerpos de Lewy y en menor medida en la enfermedad de Alzheimer. También se hallan en personas de edad avanzada sin trastornos neurológicos o psiquiátricos, pero en densidades menores que en condiciones neuropatológicas (Del Tredici et al., 2002).

Estas inclusiones neuronales suelen clasificarse en dos tipos: las de tallo cerebral, que ante la tinción de hematoxilina-eosina se aprecian como masas eosinófilas esféricas u oblicuas, con un

núcleo denso que se desvanece en forma de halo hacia la periferia; y las de tipo cortical, que al emplear la misma técnica histológica, se aprecian como estructuras de forma irregular y poco definida, las cuales ocasionalmente no presentan un núcleo denso o un halo periférico (Wakabayashi et al., 2007; 2013; Figura 2).

## Figura 2

### *Histología de los Cuerpos de Lewy*



*Nota.* Izquierda: Tinción hematoxilina-eosina que muestra un Cuerpo de Lewy en una neurona dopaminérgica de la substantia nigra. Derecha: Tinción anti- $\alpha$ -sinucleína que muestra un Cuerpo de Lewy cortical. Las flechas señalan la inclusión intracitoplásmica eosinófila esférica con halo periférico. Adaptado de “Clinico-pathological correlations of the most common neurodegenerative dementias” por R. Taipa, J. Pinho, y M. Melo-Pires, 2012, *Frontiers in Neurology*, 3, p. 5. Copyright 2012 por Frontiers in Neurology.

Inmunohistoquímicamente, los cuerpos de Lewy se tiñen con una variedad de anticuerpos, incluyendo aquellos diseñados contra neurofilamento, ubiquitina y  $\alpha$ -sinucleína, y pueden ser resultado de un desajuste en el transporte de neurofilamento o el metabolismo, lo que lleva a la acumulación de elementos citoesqueléticos alterados, incluyendo una variedad amplia de proteínas insolubles (Fernagut, 2017; Wakabayashi et al., 2007; 2013).

Las proteínas mal plegadas, no ensambladas o dañadas, en particular la  $\alpha$ -sinucleína, son potencialmente tóxicas para las células y deben ser eliminadas rápidamente del citoplasma, un proceso que se le atribuye al sistema ubiquitina-proteasoma (UPS). Este sistema es altamente costoso y se reserva para proteínas de vida corta. Las alteraciones en ATP pueden saturar al UPS; de esta forma, la presencia de alteraciones metabólicas a nivel celular, descritas como consecuencia de la patogénesis de la EP, permitirían explicar la acumulación de complejos ubiquitinados en las células dopaminérgicas del mesencéfalo (McNaught & Jenner, 2001). Cuando estas proteínas se acumulan en el citoplasma de las neuronas, se facilita la formación y concentración de cuerpos de Lewy (Fernagut, 2017).

Estos hallazgos fisiopatológicos permiten comprender algunas de las características de la EP relacionadas con la depleción dopaminérgica nigroestriatal, sin embargo, actualmente se sabe que no sólo esta vía se encuentra afectada en los pacientes, pues se han encontrado otras alteraciones en grupos celulares dopaminérgicos y no dopaminérgicos como el *locus coeruleus* (LC), núcleos del raquí, núcleo basal de Meynert (NBM) y corteza cerebral. Los estudios *post mortem* han mostrado, con base en el depósito de  $\alpha$ -sinucleína en encéfalos de sujetos afectados, que la enfermedad progresa en sentido caudo-cefálico (Braak et al., 2004).

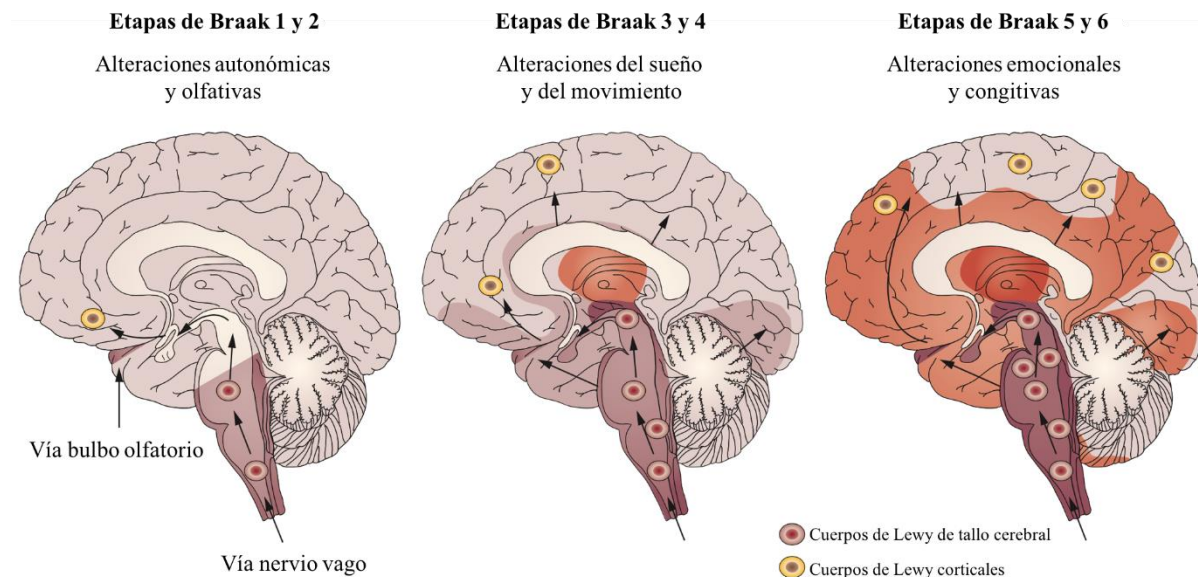
En relación con la presencia de cuerpos de Lewy en otras regiones que no corresponden a la *substantia nigra* del mesencéfalo, Braak y Del Tredici (2009), han elaborado un modelo en que se describe el proceso neuropatológico de la propagación de  $\alpha$ -sinucleína, asociado con el desarrollo de la sintomatología de la enfermedad (Figura 3).

De acuerdo con este modelo, un patógeno ambiental o neurotrópico puede adherirse a la membrana mucosa del tracto gastrointestinal superior o a la mucosa nasal y penetrar en los segmentos neuronales encontrados en dichos sitios, desencadenando cambios conformacionales en la  $\alpha$ -sinucleína. Posteriormente, por medio de transcitosis o a través del transporte axoplásmico retrógrado en axones no mielinizados del nervio vago, los agregados de  $\alpha$ -sinucleína del sistema nervioso entérico pueden alcanzar las neuronas preganglionares del núcleo motor dorsal del vago. Desde aquí la propagación de la enfermedad en el sistema nervioso central puede continuar en

sentido caudo-rostral hasta invadir completamente el tallo y la corteza cerebral (Del Tredici & Braak, 2016).

### Figura 3

#### *Etapas de Braak*



*Nota.* Se ilustra el proceso de propagación de los Cuerpos de Lewy. Adaptado de “Olfactory dysfunction in Parkinson disease” por R. L. Doty, 2012, *Nature Reviews Neurology*, 8, p. 330. Copyright 2012 por Macmillan Publishers Limited.

El proceso neuropatológico puede dividirse en seis etapas que siguen una progresión anatómica caudo-rostral, y donde las primeras tres etapas son consideradas como presintomáticas o premotoras, mientras que las últimas tres se asocian con las manifestaciones clínicas motoras que hacen evidente la instauración de la enfermedad.

- ◆ Etapa 1: los cuerpos de Lewy aparecen en el bulbo olfatorio, en el núcleo olfatorio anterior y el núcleo motor dorsal del nervio vago. Durante esta etapa también se puede presentar

patología de Lewy en el sistema nervioso entérico, así como en neuronas pre y postganglionares del sistema nervioso autónomo. La sintomatología que presenta el enfermo incluye hiposmia y disautonomías.

- ◆ Etapa 2: las inclusiones de  $\alpha$ -sinucleína aparecen en el tallo cerebral; iniciando en el bulbo raquídeo y progresando hacia el puente de Varolio, donde afectan al LC. Las lesiones en este núcleo noradrenérgico, que forma parte del sistema activador reticular ascendente, se asocian con la aparición de alteraciones en el ciclo sueño-vigilia y con trastornos del sueño MOR.
- ◆ Etapa 3: la patología por cuerpos de Lewy progresa en sentido rostral, cruzando el límite superior del *tegmentum* pontino, dirigiéndose hacia su porción mesencefálica y hacia los núcleos colinérgicos del prosencéfalo basal. Las afecciones pueden encontrarse en la amígdala, el núcleo septal medial, el NBM y en la SNc, Esto conlleva a la aparición de la sintomatología neuropsiquiátrica, como son los trastornos del estado de ánimo y la ansiedad, trastornos del sueño y disfunción motora de fase temprana, con temblor asimétrico, rigidez e hipocinesia.
- ◆ Etapa 4: los cuerpos de Lewy pueden observarse en el área tegmental ventral, afectando la vía dopaminérgica mesocortical; y en los núcleos del rafé, alterando el funcionamiento del sistema serotoninérgico. Las afecciones en la amígdala incrementan, y otras comienzan a aparecer en los núcleos intralaminares y de la línea media del tálamo, así como en el hipocampo y algunas regiones de la corteza cerebral. En la mayoría de los casos, la corteza temporal anteromedial se muestra vulnerable y, junto con algunas regiones insulares y cingulares anteriores, comienza a ser afectada por la sinucleinopatía. Todo esto da como resultado disrupciones en el sistema límbico. Se establece formalmente la fase temprana de la disfunción motora, que incluye temblor, rigidez e hipocinesia.
- ◆ Etapa 5: los cambios patológicos comienzan a aparecer en los núcleos de la base, particularmente en el estriado. La sinucleinopatía continúa hacia las regiones asociativas de la neocorteza, abarcando zonas temporales y prefrontales. Las alteraciones cognitivas pueden hacerse evidentes, particularmente aquellas involucradas con síndromes disecutivos. Comienza la fase tardía de disfunciones motoras, donde se presenta fluctuación, caídas y uso de silla de ruedas.

- ◆ Etapa 6: la propagación de  $\alpha$ -sinucleína alcanza la mayor parte de la neocorteza, incluyendo las zonas sensoriales y motoras primarias que en etapas anteriores podían encontrarse intactas. La progresión de las lesiones corticales parece seguir el patrón ontogenético de mielinización, pero en sentido inverso, lo que concuerda con la aparición y el curso de las alteraciones cognitivas, que eventualmente pueden progresar a demencia. En relación con el funcionamiento motor, los pacientes se enfrentan a la etapa más discapacitante de la enfermedad, por lo que no pueden trasladarse sin una silla de ruedas ni el apoyo de otras personas; el paciente permanece la mayor parte del tiempo postrado en la cama.

La propagación neurona a neurona de la  $\alpha$ -sinucleína durante el envejecimiento permitiría explicar el patrón de distribución topográfica de la patología de Lewy y la neurodegeneración descrita en poblaciones neuronales de proyección, que conforman grupos distintos, pero anatómicamente interconectados, y que resultan vulnerables ante esta patología (Braak & Del Tredici, 2017).

## **Diagnóstico**

Actualmente, los criterios clínicos empleados a nivel internacional para el diagnóstico de la EP son aquellos propuestos por la *Movement Disorders Society* (MDS, Postuma et al., 2015). De acuerdo con estos criterios, una característica fundamental que debe presentar el paciente es parkinsonismo, el cual se define como bradicinesia, en combinación con temblor, rigidez o ambos. La valoración de estos síntomas cardinales debe realizarse en la forma descrita por la sección motora de la Escala Unificada de la enfermedad de Parkinson modificada por la MDS (MDS-UPDRS) (Goetz et al., 2008).

Una vez que se ha determinado la presencia de parkinsonismo, se puede emitir el diagnóstico de EP establecida si (Postuma et al., 2015):

1. Hay ausencia de criterios de exclusión absoluta, que incluyen: anormalidades cerebelosas inequívocas; parálisis supranuclear de la mirada vertical hacia abajo; diagnóstico de probable variante conductual de demencia frontotemporal o afasia progresiva primaria dentro de los cinco primeros años de la enfermedad; características parkinsonianas restringidas a las extremidades inferiores por más de tres años; tratamiento con



bloqueadores de receptores de dopamina o agentes de depleción dopaminérgica en dosis y curso temporal consistentes con parkinsonismo inducido por fármacos; ausencia de respuesta observable a altas dosis de levodopa; pérdida sensorial cortical inequívoca, apraxia ideomotora de extremidades o afasia progresiva; neuroimagen funcional normal del sistema dopaminérgico presináptico; presencia de una condición alternativa que también produzca parkinsonismo y que explique mejor el cuadro clínico.

2. Están presentes al menos dos criterios de apoyo, que abarcan: respuesta benéfica, drástica y clara al tratamiento dopaminérgico; presencia de discinesia inducida por L-DOPA; temblor en reposo de una extremidad, documentada a partir del examen clínico; presencia de pérdida olfativa o denervación simpática cardíaca.
3. No hay banderas rojas presentes, conformadas por: progresión rápida de alteración de la marcha, con la necesidad de uso de silla de ruedas dentro de los cinco primeros años tras la aparición de la sintomatología motora; ausencia completa de progresión de la sintomatología motora por más de cinco años, a menos que la estabilidad se relacione con el tratamiento; disfunción bulbar temprana, incluyendo disfonía, disartria o disfagia severa dentro de los primeros cinco años; disfunción respiratoria inspiratoria; falla autonómica severa dentro de los primeros cinco años, que puede incluir hipotensión ortostática, retención urinaria severa o incontinencia urinaria; caídas recurrentes (más de una por año) debidas a alteraciones del equilibrio, dentro de los tres primeros años; anterocolis desproporcionada o contracturas en manos o pies dentro de los primeros 10 años; ausencia de cualquier característica no motora común en la enfermedad por más de cinco años; signos del tracto piramidal, como debilidad piramidal o hiperreflexia clara; parkinsonismo simétrico bilateral, donde la sintomatología no inicia de forma asimétrica o, en el examen clínico, no se observa predominancia de las alteraciones motoras en algún lado del cuerpo.

### **Características clínicas**

Hoy en día, la EP es reconocida como una importante alteración neurodegenerativa, clasificada dentro de los síndromes de alteraciones posturales y del movimiento (Ropper et al., 2014); sin embargo, a pesar de que el diagnóstico clínico se realiza por medio de la valoración de la

sintomatología motora y que ésta suele ser el principal motivo de consulta, la enfermedad se compone de un amplio abanico de manifestaciones motoras y no motoras (Berg et al., 2014).

### *Sintomatología motora*

El diagnóstico clínico de la EP se realiza a partir de cuatro síntomas motores cardinales enumerados originalmente por Charcot en el siglo XIX: bradicinesia, rigidez, temblor en reposo e inestabilidad postural (Cudaback et al., 2015), que usualmente inician de forma asimétrica y se extienden gradualmente al lado contralateral, aunque, por lo general el lado inicialmente afectado tiende a presentar alteraciones más severas durante el curso de la enfermedad (Parkinson, 2002; Samii, Nutt & Ransom, 2004). Esta sintomatología motora suele aparecer entre los 45 y los 70 años de edad, con una media de inicio en la sexta década de la vida, siendo infrecuente su aparición antes de los 30 años e impactando en mayor proporción a la población masculina que a la femenina (Ropper et al., 2014).

La bradicinesia implica lentificación del movimiento. Inicialmente se manifiesta como dificultades en tareas que requieren de control motor fino, como puede ser la escritura o el abotonarse la ropa; también puede apreciarse al andar, donde los brazos dejan de columpiarse a la amplitud habitual. Aparece en el 80 a 90% de los casos y constituye el síntoma más discapacitante de la EP temprana (Samii et al., 2004). Suele evaluarse por medio de tareas de golpeteo con dedos de las manos o los pies, apertura y cierre de palmas de las manos o, pronación y supinación del antebrazo (Rodríguez-Violante & Cervantes-Arriaga, 2014).

La rigidez se encuentra en más del 90% de los casos y se refiere al incremento en la resistencia durante el movimiento pasivo de las articulaciones que debería ser uniforme (Samii et al., 2004). Se asocia con la sensación de endurecimiento experimentada por el paciente y clínicamente puede valorarse en función de la resistencia ejercida por el músculo contra un estiramiento pasivo (Moustafa et al., 2016; Rodríguez-Violante & Cervantes-Arriaga, 2014).

El temblor puede distinguirse en postural, cinético o de reposo, siendo este último el predominante en EP al presentarse en el 70% de los casos (Moustafa et al., 2016); generalmente es de tipo distal

y presenta una frecuencia entre 3 y 5 Hz; inicia de forma asimétrica y se agrava ante la presencia de ansiedad, actividad motora contralateral y durante la marcha (Samii et al., 2004).

La inestabilidad postural se refiere a la pérdida gradual del equilibrio y no siempre es considerada un síntoma cardinal de la enfermedad, pues suele estar ausente en las etapas iniciales, particularmente en pacientes jóvenes. Es un síntoma que se asocia con el incremento de caídas y suele evaluarse por medio de la prueba de retropulsión, donde el paciente es tomado por los hombros y tirado hacia atrás para observar la recuperación del equilibrio (Rodríguez-Violante & Cervantes-Arriaga, 2014; Samii et al., 2004). Los criterios más recientes desarrollados por la MDS ya no incluyen este síntoma dentro de los criterios esenciales para el diagnóstico de la enfermedad (Postuma et al., 2015).

#### *Sintomatología no motora*

Actualmente son reconocidas diversas alteraciones no motoras que acompañan la enfermedad y que, a pesar de no formar parte de los criterios empleados para el diagnóstico, permiten identificar la progresión del padecimiento y, algunas incluso pueden fungir como potenciales marcadores de riesgo (Chaudhuri et al., 2006; Chaudhuri & Schapira, 2009; Rodríguez-Violante et al., 2017).

La delimitación y caracterización de las manifestaciones no motoras ha permitido comprender mejor la fisiopatología de la enfermedad y ha llevado a algunos autores a proponer una etapa prodrómica, donde el sitio de instauración de cuerpos de Lewy en el sistema nervioso da como resultado manifestaciones clínicas que pueden anteceder a las alteraciones motoras (Adler & Beach, 2016; Braak & Del Tredici, 2009).

Los síntomas no motores que pueden anteceder o acompañar a la enfermedad suelen clasificarse en disfunciones sensoriales, disautonomías, trastornos del sueño, alteraciones neuropsiquiátricas y disfunciones cognitivas (Chaudhuri et al., 2006; Chaudhuri & Schapira, 2009; Reichmann et al., 2016; Rodríguez-Violante et al., 2017).

### *Disfunciones sensoriales*

La hiposmia es definida como una pérdida parcial de la habilidad de percibir o detectar olores y constituye la disfunción sensorial más evidente en la EP (Rodríguez-Violante et al., 2017). Afecta hasta al 90% de los pacientes y es considerada como un potencial marcador preclínico de la enfermedad, pues ha sido detectada no sólo en grupos clínicos diagnosticados, sino también en familiares asintomáticos de los mismos, quienes subsecuentemente manifiestan las alteraciones motoras (Chaudhuri et al., 2006; Rodríguez-Violante et al., 2017).

La disfunción visual, donde se afecta la discriminación de color y contraste, también ha sido sugerida como marcador preclínico de la EP; se asocia con alteraciones en la innervación dopaminérgica de la fóvea (Chaudhuri & Schapiira, 2009).

Otra disfunción sensorial importante es la presencia de dolor. Su prevalencia es incierta, pues las cifras de los reportes oscilan entre el 29 y 70% de los pacientes y, puede diferenciarse entre central, orofacial, de extremidades o musculoesquelético (Chaudhuri et al., 2006; Chaudhuri & Schapiira, 2009).

### *Disautonomías*

Algunas de las alteraciones autonómicas características de la enfermedad como la disfagia, la sialorrea y la constipación fueron descritas inicialmente por el mismo Parkinson (2002). La patofisiología es compleja e incluye degeneración y disfunción tanto de ganglios autonómicos (Gómez et al., 2011), como de núcleos a nivel del tallo cerebral que ejercen control simpático por medio de sus conexiones con neuronas preganglionares de la médula espinal (Chaudhuri et al., 2006).

Actualmente resulta difícil englobar en una cifra la prevalencia de las disautonomías pues los reportes varían en función de los criterios de clasificación utilizados. Una forma de delimitar estas alteraciones es según el sistema fisiológico afectado (Gómez et al., 2011).

En el sistema gastrointestinal se estima la presencia de disfagia en un 50-80% de pacientes en algún momento de la enfermedad, asociada con el retraso de la fase faríngea de la deglución y con

hipertonía del esfínter esofágico superior; la secreción de saliva es normal o incluso puede encontrarse reducida, por lo que la sialorrea se presenta como consecuencia secundaria a la disfagia (Gómez et al., 2011). Por su parte, la constipación es uno de los síntomas considerados como preclínicos, pues suele anteceder a la sintomatología motora (Reichmann et al., 2016). Se especula que el tránsito gastrointestinal enlentecido podría favorecer a la absorción de neurotoxinas (Chaudhuri et al., 2006); así mismo, algunas investigaciones apuntan a la presencia de cuerpos de Lewy en el colon como posible causa de la constipación en las etapas tempranas de la enfermedad, mientras otras apuntan a alteraciones en los núcleos del tallo cerebral (Adler & Beach, 2016).

Muchos pacientes presentan mareos y vértigo cuando se encuentran de pie. Estos síntomas se asocian con la hipotensión ortostática, la alteración cardiovascular más frecuente en EP (Reichmann et al., 2016). Afecta entre el 20 y 50% de los pacientes y conlleva a una caída progresiva de la presión arterial con un incremento de la frecuencia cardiaca que finalmente resulta en insuficiencia del flujo sanguíneo hacia el cerebro (Gómez et al., 2011). Esta alteración puede resultar de múltiples factores, incluyendo la denervación simpática del corazón, así como la presencia de cuerpos de Lewy en los ganglios simpáticos, la glándula adrenal y el tejido cardíaco (Adler & Beach, 2016).

Las afecciones de los tractos urinarios se reportan hasta en el 71% de pacientes, donde el síntoma predominante es la nicturia (expulsión involuntaria de orina durante la noche), aunque también sobresalen la urgencia, el aumento de frecuencia miccional y la urgíntinencia (pérdida involuntaria de la orina que es precedida por la urgencia) (Gómez et al., 2011).

La disfunción sexual se reporta tanto como incremento o decremento anormal de la excitación sexual, que se manifiesta en alteraciones conductuales, del deseo y del orgasmo. La presencia de hipersexualidad suele acompañar el tratamiento farmacológico de restitución dopaminérgica en pacientes susceptibles (Chaudhuri et al., 2006).

### *Trastornos del sueño*

Prácticamente todos los pacientes con EP presentan algún trastorno del sueño. Se estima que el 50% presenta somnolencia diurna excesiva y que este síntoma podría ser un potencial marcador

preclínico (Chaudhuri et al., 2006); sin embargo, esta alteración tiene un trasfondo multifactorial: presencia de síndrome de piernas inquietas, trastorno conductual del sueño de movimientos oculares rápidos (MOR), apnea de sueño, insomnio, nocturia, neurodegeneración de los centros reguladores del sueño en el tallo cerebral y el hipotálamo, o alteraciones de los ritmos circadianos por la medicación dopaminérgica (Reichmann et al., 2016).

El trastorno conductual del sueño MOR implica la pérdida de la atonía muscular durante el sueño MOR, lo que permite a los pacientes representar físicamente sus sueños (Chahine et al., 2016). Los familiares reportan la presencia de vocalizaciones y movimientos anormales como sacudidas de brazos o piernas, asaltos violentos y caídas frecuentes de la cama (Chaudhuri et al., 2006). Esta alteración se presenta entre el 33 y hasta el 65% de los pacientes y se estima que presagia el inicio de la sintomatología motora en el 40% de los pacientes, por lo que actualmente es considerado un importante marcador de riesgo para desarrollar EP (Adler & Beach, 2016; Chaudhuri et al., 2006; Rodríguez-Violante et al., 2017).

Al igual que la somnolencia diurna excesiva, el insomnio se presenta como una alteración multifactorial y se ha reportado entre el 20 y 80% de los enfermos, donde la mayor prevalencia se encuentra en pacientes de sexo femenino y en aquellos que se encuentran en etapas avanzadas de la EP (Chahine et al., 2016).

#### *Alteraciones neuropsiquiátricas*

Las alteraciones neuropsiquiátricas son comunes en la EP, lo cual conlleva un impacto negativo en la calidad de vida y el funcionamiento diario de los pacientes (Aarsland et al., 2009; Weintraub et al., 2015). Algunos síntomas como depresión, ansiedad y apatía pueden preceder a la sintomatología motora y se asocian con anomalías en los núcleos serotoninérgicos y noradrenérgicos del tallo cerebral que preceden a las alteraciones dopaminérgicas del mesencéfalo (Cooney & Stacy, 2016; Rodríguez-Violante et al., 2017).

La depresión es el trastorno del estado de ánimo con mayor prevalencia en la EP. Se estima que entre el 50 y 70% de los pacientes presentan esta condición, aunque en algunos reportes la prevalencia de esta sintomatología se extiende hasta el 90% (Cooney & Stacy, 2016). Dentro de

las características depresivas de los enfermos sobresalen el bajo estado de ánimo y la anhedonia, aunque también pueden presentarse alteraciones en el apetito y el sueño, cambios en el peso corporal, disminución del deseo sexual, retardo psicomotor y pérdida de la energía; los síntomas menos comunes incluyen los sentimientos de culpa, desvalorización e ideación suicida (Aarsland et al., 2009).

La ansiedad constituye el segundo cuadro neuropsiquiátrico más común en la EP, con una prevalencia estimada entre el 40 y 50% de los pacientes (Cooney & Stacy, 2016). Dentro de los cuadros de ansiedad que presentan los enfermos destacan los ataques de pánico, la ansiedad generalizada, fobias sociales y fobias específicas, que pueden incluir miedo al congelamiento o a los periodos “off” del medicamento. Estos síntomas suelen presentarse en comorbilidad con la depresión e incrementan en aquellos periodos donde el control motor resulta insuficiente (Aarsland et al., 2009; Cooney & Stacy, 2016).

La apatía afecta al 20-40% de pacientes sin demencia y aproximadamente al 60% de pacientes que desarrollan esta disfunción cognitiva (Cooney & Stacy, 2016). Abarca características conductuales, emocionales y cognitivas que involucran reducción de interés y pérdida de motivación para llevar a cabo comportamientos dirigidos a metas. Los enfermos muestran disminución de la iniciativa, esfuerzo y perseverancia, que se acompaña de indiferencia y aplanamiento emocional, dando como resultado la reducción o suspensión de actividades, pérdida de preocupación por la propia salud y falta de curiosidad ante nuevas experiencias o la vida de los demás (Aarsland et al., 2009). La apatía se ha relacionado de forma importante con la presencia de otras alteraciones cognitivas como la disfunción ejecutiva, el deterioro cognitivo global y el desarrollo de demencia (Aarsland et al., 2009; Cooney & Stacy, 2016).

Los síntomas psicóticos representan alteraciones neuropsiquiátricas que se desarrollan en etapas avanzadas de la enfermedad y se caracterizan por alteraciones visuoperceptuales que incluyen ilusiones y alucinaciones. Estos síntomas pueden presentarse en otras modalidades sensoriales, sin embargo, la modalidad visual es la más común, reportándose con una prevalencia de hasta el 50% de pacientes con EP (Aarsland et al., 2009). Ocasionalmente se presentan alucinaciones auditivas

aisladas o en combinación con alucinaciones visuales. Así mismo, el delirio puede ocurrir en la demencia avanzada o como consecuencia del tratamiento dopaminérgico (Chaudhuri et al., 2006).

### *Disfunciones cognitivas*

En el pasado, los problemas cognitivos no eran considerados como características relevantes en la EP (Parkinson, 2002), sin embargo, en la actualidad se reconoce que el declive cognitivo y el establecimiento de demencia en EP son comunes y constituyen dos de los síntomas más incapacitantes asociados con el padecimiento (Emre, 2003).

Los pacientes con EP usualmente presentan un cuadro bastante heterogéneo de alteraciones cognitivas, donde resaltan particularmente aquellos déficits asociados con el funcionamiento ejecutivo (Cudaback, et al., 2015), aunque también se reportan disfunciones en las habilidades visuoespaciales, en la atención y la memoria (Lezak et al., 2012).

El dominio de las funciones ejecutivas hace referencia a aquellas habilidades que permiten realizar comportamientos orientados a metas, como la planeación, ejecución, monitoreo, flexibilidad y alternancia; también se suele incluir la capacidad de juicio y toma de decisiones, particularmente en el contexto de escenarios psicosociales (Cudaback et al., 2015). La pobre ejecución en tareas del dominio ejecutivo en personas sanas ha mostrado ser un marcador de riesgo importante para el ulterior desarrollo de la sintomatología motora (Fengler et al., 2017).

Una vez que la enfermedad se encuentra instaurada, dentro del espectro de síntomas disejecutivos en los pacientes, se observa un patrón de deficiencias en la capacidad para cambiar la atención y el set conceptual voluntaria o involuntariamente, la manipulación de información en la memoria de trabajo, la flexibilidad cognitiva y la adaptación a la novedad (Dubois et al., 2007).

En el pasado, las alteraciones de memoria manifestadas por los pacientes eran asociadas con dificultades en la recuperación de información, secundaria a la disfunción ejecutiva ligada a alteraciones en los lóbulos frontales; sin embargo, la evidencia reciente sugiere que, tanto pacientes con demencia como aquellos sin demencia, pueden presentar déficits mnésicos en el



reconocimiento, asociados con alteraciones en regiones temporomediales, como en el caso de la enfermedad de Alzheimer (Monchi et al., 2016).

Barker y Williams-Gray (2014) han propuesto la categorización de dos perfiles cognitivos observados en pacientes con EP que presentan disfunción cognitiva temprana, cada uno de ellos con un cuadro fisiopatológico distinto, que se manifiesta con un patrón de declive cognitivo específico:

El perfil de alteraciones ejecutivas frontales, originado a partir de anomalías en la red dopaminérgica fronto-estriatal, presenta alteraciones que pueden variar de acuerdo con la etapa de la enfermedad y la disponibilidad dopaminérgica. Los déficits pueden manifestarse en los puntos extremos de concentración dopaminérgica, donde tanto concentraciones altas como bajas pueden producir deterioro cognitivo. Este perfil no se asocia con el ulterior desarrollo de demencia (Barker & Williams-Gray, 2014). En contraste, el perfil de alteraciones corticales posteriores se caracteriza por déficits visuoespaciales, mnésicos y de fluidez semántica en las etapas tempranas del padecimiento, que se asocian con la transición a demencia. La etiología subyacente a este síndrome involucra la presencia de cuerpos de Lewy, acompañada de déficits colinérgicos en las regiones corticales posteriores del cerebro (Barker & Williams-Gray, 2014).

A pesar de que no todos los pacientes en etapas avanzadas de la enfermedad desarrollan demencia, se estima que las personas diagnosticadas con EP son cinco veces más propensas que el resto de la población a desarrollar esta alteración. Así mismo, se ha identificado que el deterioro cognitivo temprano y previo a la presentación de la sintomatología motora, constituye un marcador de riesgo importante para el ulterior desarrollo de demencia en las etapas tardías del padecimiento (Cudaback et al., 2015; Fengler et al., 2017).

La heterogeneidad de los cambios cognitivos presentados por los pacientes denota la existencia de múltiples procesos neuropatológicos implicados en la enfermedad, incluyendo la muerte neuronal, la acumulación de cuerpos de Lewy, disrupciones en múltiples sistemas de neurotransmisión, comorbilidad con otras alteraciones neurológicas y problemas vasculares (Barker & Williams-Gray, 2014; Cudaback et al., 2015).

# **FUNCIONAMIENTO COGNITIVO EN ENFERMEDAD DE PARKINSON**

## **Introducción**

Los déficits cognitivos en EP han sido vistos clásicamente como una disfunción ejecutiva secundaria a la afectación del sistema fronto-estriatal, principalmente en pacientes con inicio de la sintomatología motora del lado izquierdo, presumiblemente como consecuencia de la degeneración del sistema dopaminérgico derecho (Modestino et al., 2017). Este no es el único dominio alterado; la evidencia sugiere que la atrofia en regiones hipocampales, frontales y parietales presentes en la enfermedad se asocian con alteraciones en diferentes funciones cognitivas, en estrecha relación con el progreso de la enfermedad (Galtier et al., 2014).

La investigación sobre la cognición en EP ha mostrado que el funcionamiento cognitivo puede afectarse desde las primeras etapas de la enfermedad, donde se observan alteraciones en mediciones de disfunción ejecutiva en casi todos los pacientes, habilidades visoespaciales en el 50%, déficits en memoria en el 45% e incluso problemas de lenguaje en el 20% de los casos (Muslimovic et al., 2005). Además, longitudinalmente se ha observado que el desempeño cognitivo de pacientes recién diagnosticados decreta significativamente a lo largo de tres años, particularmente en mediciones de velocidad psicomotora y atención; y en menor grado en pruebas de memoria, habilidades visoespaciales y funciones ejecutivas. En el estudio de Muslimovic et al. (2009), el 50% de los pacientes evaluados mostró declive cognitivo, mientras que el 9% desarrolló demencia.

Al comparar pacientes con menos de 5 años de evolución de la enfermedad con personas sanas, Adwani et al. (2016) encontraron alteraciones significativas en los dominios de memoria tanto verbal como visual (recuerdo de listas de palabras, historias y construcción de figuras con palillos), funcionamiento ejecutivo (fluidez verbal), atención y velocidad psicomotora (cancelación de dibujos). Por su parte, Chen et al. (2017) reportaron puntajes significativamente menores en funcionamiento ejecutivo (codificación de símbolos y dígitos, aritmética y matrices lógicas), así como en funciones visoespaciales (rompecabezas, diseño con bloques y dibujo), en pacientes con edad menor a 55 años, al compararlos con el desempeño de participantes sanos (Chen et al., 2017). Esto hace evidente la manifestación temprana de diversas alteraciones cognitivas en los pacientes.

## **Mecanismos patofisiológicos de las alteraciones cognitivas en la enfermedad de Parkinson**

La amplia variedad de manifestaciones cognitivas que pueden presentarse a lo largo de la EP, son resultado de alteraciones patofisiológicas variables e interactivas en numerosas redes neurales distribuidas difusamente e interrelacionadas. Estas redes incluyen la fronto-estriatal, mesocortical, corticopetal, frontoparietal y temporal medial, influenciadas por los déficits dopaminérgicos, colinérgicos y noradrenérgicos (Gratwick et al., 2015; Figuras 4 y 6).

### *Funciones ejecutivas*

El término "funciones ejecutivas" se refiere a un conjunto de habilidades implicadas en el establecimiento de objetivos, la elección de estrategias para alcanzarlos, el monitoreo del progreso y el ajuste de planes ante circunstancias cambiantes. Permiten que las personas resuelvan de manera efectiva los retos que se presentan en la vida cotidiana y ante circunstancias novedosas (Burgess & Alderman, 2013). Los distintos dominios de estas funciones incluyen la volición o intencionalidad, planeación, toma de decisiones, acción propositiva, autorregulación y desempeño efectivo (Lezak et al., 2012).

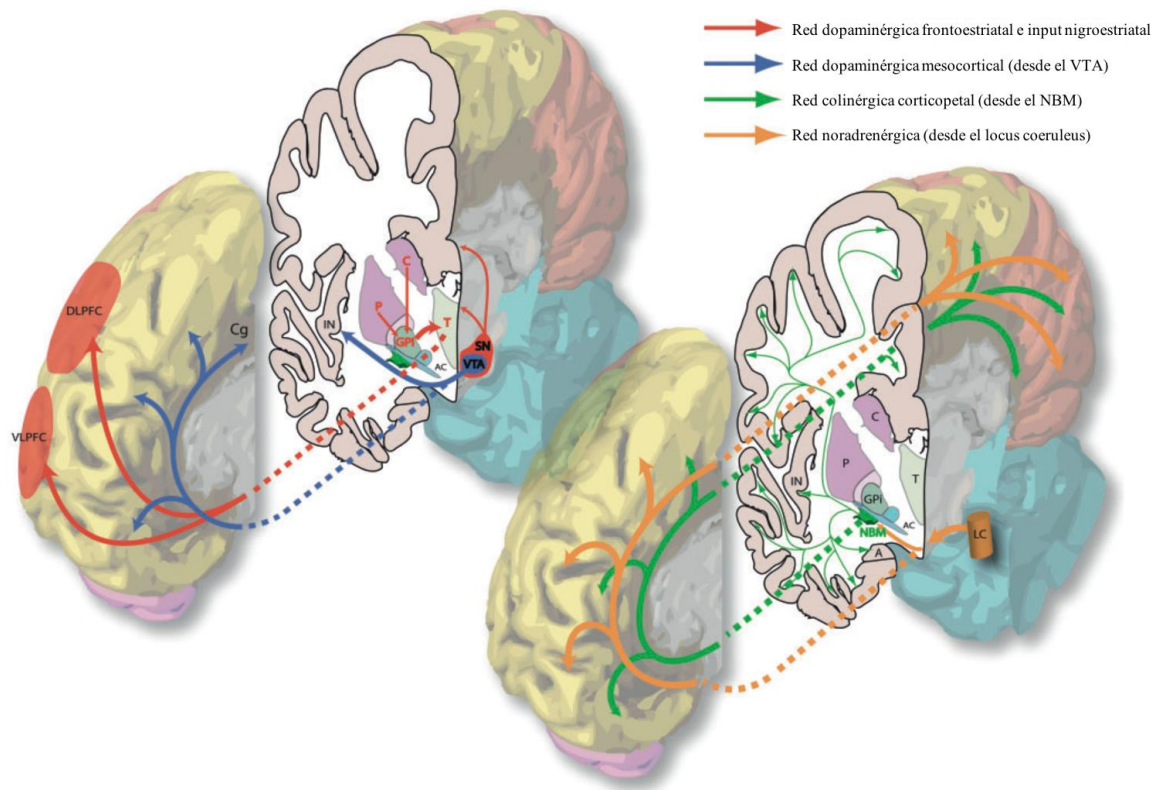
Las funciones ejecutivas se asocian con el funcionamiento de la corteza frontal, en particular con la corteza prefrontal dorsolateral (DLPFC), involucrada en algunos aspectos de la memoria de trabajo y la flexibilidad cognitiva; con la corteza prefrontal ventrolateral (VLPFC) y la corteza orbitofrontal (OFC), involucradas en el procesamiento emocional, así como en la adquisición y pérdida de asociaciones entre estímulos y recompensas (Leh et al., 2010).

Son múltiples los estudios que sugieren que los problemas disejecutivos en la EP resultan de un problema en la modulación de la actividad frontal por parte del estriado y no de una disfunción prefrontal intrínseca (Brück et al., 2001; Dirnberger et al., 2005; Lewis et al., 2003; Owen et al., 1998). Diferentes regiones de la corteza prefrontal mantienen conexiones funcionales con el estriado, formando circuitos cortico-estriales dependientes de dopamina (Figura 4). En la EP, la degeneración dopaminérgica afecta gravemente el funcionamiento del globo pálido interno (GPi) y el caudado, produciendo hipoactivación de los circuitos fronto-estriales que conectan las cortezas prefrontales dorsolaterales y ventrolaterales, el estriado y el tálamo (Gratwicke et al.,

2015). Estas alteraciones se han vinculado con problemas de planeación (Owen et al., 1998), velocidad de procesamiento e inhibición conductual (Brück et al., 2001), cambio del set atencional y memoria de trabajo (Lewis et al., 2003).

## Figura 4

### *Redes neurales subcorticales afectadas en la enfermedad de Parkinson*



*Nota.* Se muestran planos sagitales y coronales en una representación 3D del hemisferio cerebral derecho. Los colores indican las distintas redes neuroquímicas afectadas en la enfermedad de Parkinson. Abreviaturas: A, amígdala; AC, comisura anterior; C, caudado; Cg, giro cingulado; DLPFC, corteza prefrontal dorsolateral; GPI, segmento interno del globo pálido; IN, corteza insular; LC, locus coeruleus; NBM, núcleo basal de Meynert; P, putamen; SN, substantia nigra; T, tálamo; VLPFC, corteza prefrontal ventrolateral; VTA, área tegmental ventral. Adaptado de “Parkinson's disease dementia: a neural networks perspective” por J. Gratwicke, M. Jahanshahi, y T. Foltynie, 2015, *Brain*, 138, p. 1456. Copyright 2015 por Oxford University Press on behalf of the Guarantors of Brain.

Los síntomas disejecutivos en EP no se producen únicamente como consecuencia de las afecciones en la red fronto-estriatal. La red dopaminérgica mesocortical que se origina en el área tegmental ventral (VTA) del mesencéfalo y que proyecta de manera difusa a múltiples regiones neocorticales también se ve afectada ante la enfermedad y contribuye a la presentación de problemas ejecutivos. Esta red comunica particularmente el VTA con las cortezas prefrontal, insular y cingulada (Gratwicke et al., 2015).

Las proyecciones prefrontales de la red mesocortical juegan un papel importante en la modulación de funciones como la memoria de trabajo, la flexibilidad conductual y la toma de decisiones (Floresco & Magyar, 2006). Por su parte, la ínsula anterior y la corteza del cíngulo anterior forman la red de saliencia, que participa en el control del cambio atencional dinámico, al permitir identificar estímulos internos o externos que resultan relevantes para el control conductual y alternando la activación de la red de modo default y la red ejecutiva central, de acuerdo con las demandas del momento (Menon & Uddin, 2010). Así, la disfunción de la red dopaminérgica mesocortical podría vincularse con el incremento de síntomas disejecutivos al alterar la capacidad de reclutar otras redes cognitivas requeridas para una correcta resolución de las tareas (Gratwicke et al., 2015).

Se ha propuesto que, el funcionamiento ejecutivo en los pacientes con EP podría explicarse desde la interacción de las redes fronto-estriatal y mesocortical. Christopher et al. (2013), usaron radioligandos de transportador vesicular de monoaminas y de receptores D2 para explorar la integridad neuronal dopaminérgica por medio de tomografía por emisión de positrones (PET). Encontraron que el declive cognitivo general se presentaba en aquellos pacientes que mostraban alteraciones dopaminérgicas tanto en estriado como en la ínsula. Así mismo, describieron que, a mayor disponibilidad dopaminérgica en la ínsula, los pacientes obtenían mejores puntajes en el dominio de funcionamiento ejecutivo, lo que sugiere que la activación normotípica de la red mesocortical podría compensar la disfunción fronto-estriatal en la EP temprana.

Dado que, los fármacos agonistas del sistema dopaminérgico mejoran la sintomatología motora pero no llegan mejorar todos los déficits ejecutivos observados en la EP aún en etapas tempranas

(Muslimovic et al., 2005), se ha sugerido la alteración de otros sistemas químicos de neurotransmisión.

El sistema noradrenérgico proyecta del LC al cerebelo, al tálamo, la amígdala y la corteza cerebral. La liberación de noradrenalina en la corteza prefrontal incrementa la responsividad de sus neuronas a múltiples estímulos, facilitando la flexibilidad cognitiva. El daño a este sistema en la EP temprana se relaciona con problemas ejecutivos que dependen de la flexibilidad cognitiva como son el cambio de reglas, la inhibición de respuestas y la memoria de trabajo (Vazey & Aston-Jones, 2012). La administración de agonistas noradrenérgicos podría ayudar a compensar esos déficits (Vermeiren & Deyn, 2017).

Puesto que, las funciones ejecutivas son interdependientes de otras facultades cognitivas como el estado de alertamiento y el sostenimiento atencional, las afecciones del sistema colinérgico, particularmente las redes que van del núcleo basal de Meynert (NBM) a la corteza cerebral (Figura 4), también contribuyen a la manifestación de déficits ejecutivos globales en los pacientes (Gratwicke et al., 2015).

### *Atención*

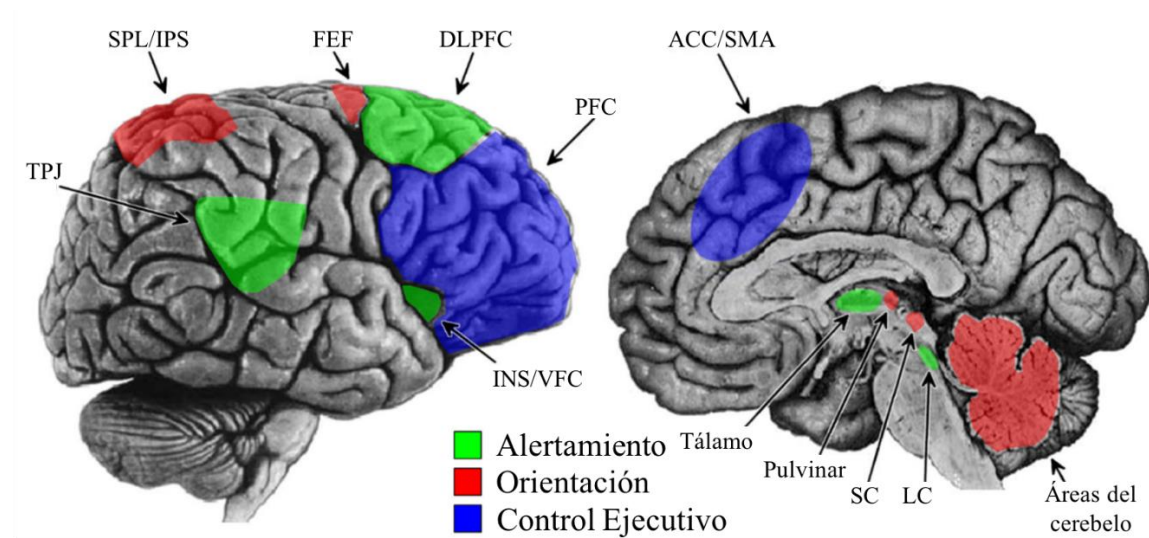
La atención permite seleccionar y organizar la percepción. Implica la capacidad de direccionar los recursos neurales hacia estímulos potencialmente relevantes para que puedan ser procesados, al tiempo que se ignoran los irrelevantes o distractores. Estos estímulos pueden ser de naturaleza sensorial, motora, cognitiva o límbica (Estévez-González et al., 1997). A nivel cerebral, se ha propuesto la participación de por lo menos tres redes neuronales distintas implicadas en la atención (Posner & Petersen, 1990; Petersen & Posner, 2012; Figura 5).

La red de control ejecutivo permite focalizar la atención de manera voluntaria considerando las demandas de la actividad en cuestión y opera mediante señalizaciones "top-down" o de arriba hacia abajo (Posner & Petersen, 1990). Se puede entender como un sistema atencional multidimensional, implicado en funciones como la planeación, la inhibición conductual, el monitoreo de errores, el cambio del set atencional, la memoria de trabajo y la flexibilidad cognitiva. Incluye regiones dentro

de la corteza prefrontal (orbitofrontal, ventrolateral, dorsolateral), así como regiones frontales mediales como la corteza del cíngulo anterior (Keehn et al., 2012).

### Figura 5

*Regiones corticales y subcorticales involucradas en las redes atencionales*



*Nota.* Se muestran planos sagitales distal y medial en una representación 3D del hemisferio cerebral derecho. Los colores señalan las regiones involucradas en cada una de las redes atencionales. La red de alertamiento (verde) está compuesta por estructuras como el locus coeruleus (LC), el tálamo, así como por regiones corticales frontoparietales lateralizadas al hemisferio derecho, incluyendo la unión temporo-parietal (TPJ), la corteza prefrontal dorsolateral (DLPFC), la corteza frontal ventral (VFC) y la ínsula (INS). La red de orientación (rojo) incluye áreas frontoparietales dorsales bilaterales como el lóbulo parietal superior (SPL), el surco intraparietal (IPS) y los campos oculares frontales (FEF), así como los colículos superiores (SC), el núcleo pulvinar y distintas áreas del cerebelo. La red de control ejecutivo (azul) incluye estructuras rostrales como la corteza prefrontal (PFC), la corteza del cíngulo anterior (ACC) y el área motora suplementaria (SMA). Adaptado de "Atypical attentional networks and the emergence of Autism" por B. Keehn, R. A. Muller, y J. Townsend, 2012, *Neurosci Biobehav Rev*, 37(2), p. 40. Copyright 2012 por Elsevier Ltd.

En una revisión actualizada del modelo de tres redes atencionales, Petersen y Posner (2012) proponen que la red ejecutiva puede dividirse en dos sistemas: el sistema cíngulo-opercular que

presenta una activación sostenida a través de toda la tarea y actúa como una base atencional estable que facilita la ejecución de la actividad como un todo; y el sistema frontoparietal, que se encarga del control atencional momento a momento durante la realización de tareas, permitiendo iniciarlas, alternar el foco atencional o realizar ajustes de procesamiento en tiempo real.

La participación de la red frontoparietal en tareas que requieren cambiar el set atencional voluntariamente ya se ha documentado en pacientes con EP, quienes presentan cambios en la señal BOLD en las cortezas prefrontal dorsolateral y parietal posterior de manera bilateral, registrada por medio de resonancia magnética funcional (fMRI) durante la ejecución de este tipo de actividades (Williams-Gray et al., 2008).

Así mismo, se ha reportado en varios estudios donde se emplea PET y fluorodesoxiglucosa como radiotrazador que, existe una reducción del metabolismo de glucosa en regiones correspondientes al sistema frontoparietal en pacientes con EP que presentan deterioro cognitivo leve o demencia y, que esta reducción se vincula con el grado de deterioro cognitivo, así como con la ejecución de algunas tareas que exploran el control ejecutivo (Huang et al., 2007; 2008; Liepelt et al., 2009). Además, al estudiar simultáneamente el metabolismo y el volumen cortical, se ha encontrado que el deterioro cognitivo en los pacientes correlaciona con un patrón secuencial de hipometabolismo seguido por atrofia cortical frontal y parietal (González-Redondo et al., 2014). Estos hallazgos permiten identificar la relevancia del sistema frontoparietal no sólo para el control atencional ejecutivo, sino como una red crucial para la preservación del funcionamiento cognitivo general.

Por otro lado, la red atencional de orientación permite priorizar las entradas sensoriales de información que pasan a un ulterior procesamiento cognitivo y opera mediante señalizaciones automáticas "bottom-up" o de abajo hacia arriba (Posner & Petersen, 1990; Petersen & Posner, 2012). Estas señalizaciones provienen de neuronas colinérgicas del NBM en el prosencéfalo basal, e incrementan la actividad cortical de las áreas responsables del procesamiento de las entradas sensoriales provenientes del tálamo, al tiempo que atenúan la influencia de otras regiones corticales, facilitando respuestas adaptativas ante la presencia de estímulos conductualmente significativos (Sarter et al., 2005).



El NBM es una estructura que degenera ante la EP, perdiendo alrededor del 32% de células en pacientes sin demencia y reduciéndose en hasta un 60% en promedio, en los pacientes con demencia, que se refleja en una reducción en la disponibilidad de acetilcolina a nivel cortical y en un mayor declive cognitivo (Gaspar & Gray, 1984). La pérdida colinérgica atenúa el procesamiento cortical de señales, demostrado mediante el enlentecimiento de los pacientes con demencia al ejecutar tareas de orientación atencional y un incremento en la latencia de los componentes N1, N2 y P3 en una tarea auditiva de potenciales relacionados a eventos (PRE) (Goodin & Aminoff, 1987). Así, la disrupción de la red del NBM que amplifica las señales bottom-up, podría subyacer a la bradifrenia que pueden presentar los pacientes, particularmente aquellos con un declive cognitivo más pronunciado (Gratwicke et al., 2015).

Es importante señalar que, existen conexiones corticales prefrontales directas hacia el NBM que pueden modular la actividad de las proyecciones colinérgicas hacia cortezas sensoriales, lo que ha sido sugerido como un componente top-down de la red atencional frontoparietal (Sarter et al., 2005). Así, dependiendo del tipo de tarea y estímulos en cuestión, la actividad de la red del NBM puede reflejar efectos combinados de atención top-down y bottom-up, por lo que la degeneración en esta red puede manifestarse tanto como déficits de orientación, así como problemas en el control ejecutivo de la atención (Gratwicke et al., 2015).

Finalmente, es importante señalar que la orientación atencional también se ve influenciada por las redes noradrenérgicas ascendentes del LC, que proyectan hacia regiones de la red de orientación como la corteza parietal, el núcleo pulvinar del tálamo y los colículos superiores, modulando la actividad de estas estructuras (Aston-Jones et al., 1991). Sin embargo, la interacción entre los sistemas colinérgico y noradrenérgico y sus contribuciones en las manifestaciones cognitivas de la EP siguen siendo inciertas (Gratwicke et al., 2015).

La red atencional de alertamiento permite preparar y sostener la vigilancia durante el procesamiento de señales prioritarias, facilitando respuestas de orientación rápidas y reducción de los tiempos de reacción (Posner & Petersen, 1990; Petersen & Posner, 2012). Esta red se compone de proyecciones del LC que influyen la actividad cortical a través del tálamo, permitiendo niveles adecuados de alertamiento para mantener un procesamiento eficiente de información. La

noradrenalina actúa como inhibidor de la actividad cortical espontánea, facilitando el incremento de la respuesta neural a la estimulación sensorial. La corteza del cíngulo anterior (ACC) y la DLPFC derecha permiten mantener el alertamiento endógeno al modular la actividad del LC a través del núcleo reticular del tálamo. Finalmente, la red de alertamiento es mediada por la red frontoparietal ventral derecha (Keehn et al., 2012).

El establecimiento de alteraciones en la vigilancia y fluctuaciones atencionales son características del declive cognitivo en EP que transita hacia demencia y está vinculado tanto a alteraciones del LC como del NBM (Emre et al., 2012). El NBM recibe aferencias noradrenérgicas del LC y aferencias glutamatérgicas de la formación reticular. Actúa como un relevo extratalámico hacia la corteza cerebral y el sistema límbico, incrementando el tono cortical requerido para el adecuado procesamiento de estímulos salientes y, contribuyendo al correcto funcionamiento de las redes ascendentes de alertamiento (Jones, 2004). Esto se manifiesta electrofisiológicamente como una desincronización de la actividad cortical, intercambiando las oscilaciones lentas de la banda delta (1-5 Hz) por actividad rápida de las bandas beta y gamma (20-40 Hz) (Metherate et al., 1992).

Los estudios electrofisiológicos en pacientes con EP y demencia han mostrado consistentemente un incremento en la actividad cortical de la banda delta en comparación con pacientes intactos o con deterioro cognitivo leve (Caviness et al., 2007; 2015; Fonseca et al., 2009; Hassan et al., 2017; Neufeld et al., 1994; Soikkeli et al., 1991). El mismo patrón se ha encontrado al usar magnetoencefalografía (MEG) donde, además, la administración de agonistas colinérgicos permite que los pacientes con demencia regresen los ritmos corticales enlentecidos a lo esperado para pacientes preservados cognitivamente (Bosboom et al., 2009). Estos datos apoyan la hipótesis de que la disfunción en la red colinérgica del NBM puede llevar a una depresión electrocortical progresiva en la EP con demencia que represente el correlato patofisiológico de la alteración de redes de vigilancia (Gratwicke et al., 2015).

### *Funciones visuoespaciales*

El funcionamiento visuoespacial no se refiere a una única habilidad cognitiva, sino que abarca un conjunto de procesos que implican la utilización de información visual y su localización en el espacio para determinar respuestas comportamentales pertinentes. Estas funciones incluyen la

localización de estímulos en el espacio, la percepción de profundidad, el juicio sobre la orientación de los objetos, el entendimiento de las relaciones geométricas, la percepción de movimiento, la rotación mental, la construcción visuoespacial, entre otras (Banich, 1989).

En los pacientes con EP, los problemas visuoespaciales se han identificado en tareas de juicio sobre la orientación de líneas, visuoconstrucción, rotación mental, detección de objetos, categorización de estímulos visuales, reconocimiento facial y memoria visuoespacial (Crucian & Okun, 2003; Pereira et al., 2009).

Las dificultades visuoespaciales pueden manifestarse desde etapas tempranas de la EP y se vuelven más pronunciadas conforme esta progresa, además parecen ser independientes de la severidad de la disfunción motora y el estatus cognitivo general (Eichelberger et al., 2017). Así mismo, resulta importante señalar que, los pacientes que manifiestan tempranamente déficits visuoespaciales o alteraciones de memoria, muestran tasas más elevadas de conversión a demencia que aquellos que presentan déficits ejecutivos predominantemente (Muslimovic et al., 2005; William-Gray et al., 2009).

Para identificar los correlatos anatómicos de los déficits visuoespaciales en pacientes con EP sin demencia, Pereira et al. (2009) usaron morfometría basada en voxel. Identificaron que la baja ejecución en tareas visuoperceptuales como reconocimiento facial correlacionaba con atrofia en regiones como los giros fusiforme y parahipocampal, el giro occipital medial y el giro frontal inferior. También encontraron que la ejecución en tareas de discriminación visual de formas se vinculaba con la densidad de sustancia gris bilateral en los lóbulos parietales superiores. Finalmente describieron que la atrofia en el parahipocampo derecho se asociaba con alteraciones en memoria visuoespacial.

Más recientemente, Eichelberger et al. (2017) describieron cambios electrofisiológicos asociados con la ejecución de tareas visuoconstructivas como el Test de Reloj y la Figura Compleja de Rey-Osterrieth. Registraron la actividad electroencefalográfica en estado de reposo mientras los participantes mantenían los ojos cerrados y estimaron la potencia relativa de las bandas tradicionales. Encontraron que los pacientes con ejecuciones bajas en ambas tareas presentaban menor proporción de potencia relativa entre las bandas alpha/theta en comparación con los

pacientes que presentaban ejecuciones normotípicas, particularmente en regiones parietales. Así, se propone que la alteración del procesamiento visuoespacial en pacientes con EP podría estar influenciada por alteraciones funcionales de los lóbulos parietales.

En conclusión, cuando el dominio visuoespacial en los pacientes con EP se muestra afectado desde etapas iniciales de la enfermedad, puede reflejar afección en regiones corticales posteriores y ser indicador de mayor compromiso cognitivo, así como un posible predictor del desarrollo de demencia.

### *Lenguaje*

El dominio del lenguaje generalmente se divide en funciones de comprensión y producción. Su organización en el cerebro parece estar lateralizada al hemisferio izquierdo en cuestiones semánticas y al derecho en aspectos prosódicos. Anatómicamente, requiere de circuitos que interconectan estructuras cerebrales posteriores como al área de Wernicke, las porciones anteriores y laterales de la corteza temporal, el lóbulo parietal inferior incluyendo los giros supramarginal y angular, con regiones anteriores del cerebro como la corteza frontal inferior que incluye el área de Broca, y la corteza insular (Gazzaniga et al., 2019).

Los pacientes con EP en etapas tempranas no suelen mostrar alteraciones en el lenguaje receptivo, pero sí en el lenguaje expresivo (York & Strutt, 2015). Los problemas de lenguaje que afectan a la mayoría de los pacientes se circunscriben particularmente a dificultades en la voz y la articulación. El lenguaje espontáneo se reduce, haciendo que la comunicación verbal sea más lenta y menos precisa (Liu et al., 2015). Se han registrado déficits en la inflección verbal, así como en la fluidez verbal tanto fonológica como semántica (Obeso et al., 2012). También se presentan problemas en tareas de producción espontánea, repetición y denominación (Liu et al., 2015).

Al igual que con otros procesos cognitivos, los problemas de lenguaje que pueden presentar los pacientes con EP no pueden considerarse como déficits en un dominio cognitivo aislado. Existe evidencia de que, las alteraciones en funcionamiento ejecutivo, memoria de trabajo y velocidad del procesamiento, pueden influenciar la producción y comprensión lingüística en los pacientes (Altmann & Troche, 2011). Así mismo, parece que las características de las manifestaciones

clínicas de este proceso pueden vincularse a afecciones en diferentes regiones cerebrales. Por ejemplo, los déficits en fluidez verbal fonológica suelen presentarse tras afecciones en regiones corticales anteriores, mientras que las dificultades en fluidez verbal semántica suelen manifestarse ante deterioro de regiones corticales posteriores (Henry & Crawford, 2004).

### *Memoria*

La memoria es un proceso cognitivo que implica la codificación, almacenamiento y recuperación de información. Durante la codificación se crea el trazo de memoria, representado por alteraciones en la fuerza y número de conexiones sinápticas que permiten adquirir y consolidar nueva información. El almacenamiento, es la retención de los trazos de memoria resultantes de la adquisición y consolidación de información y, representa un registro permanente de la misma. La recuperación implica el acceso a los trazos de memoria almacenados, que pueden emplearse para efectuar una toma de decisiones efectiva o modificar el comportamiento de acuerdo con la situación (Gazzaniga et al., 2019).

Al igual que los otros dominios cognitivos, la memoria no es un proceso puro, sino que es interdependiente de múltiples funciones. Por ejemplo, para que una persona pueda codificar la información, es necesario que sea capaz de orientar el foco atencional al estímulo en cuestión. Así mismo, se requieren de procesos ejecutivos que permitan la recuperación de la información almacenada, en un contexto determinado. Dado que, los pacientes con EP presentan problemas atencionales y ejecutivos, las alteraciones en memoria suelen tener un origen multifactorial (Gratwicke et al., 2015).

La red colinérgica corticopetal que parte del NBM, además de estar implicada en la orientación atencional, también participa en la fase de codificación de la memoria. La liberación de acetilcolina desincroniza la actividad electroencefalográfica e induce actividad theta, beta y gamma, permitiendo una reorganización plástica de las regiones corticales involucradas en el procesamiento de la información entrante (Gratwicke et al., 2015). Además, se ha propuesto que el acoplamiento en fase de estas bandas de actividad eléctrica entre la neocorteza y estructuras del lóbulo temporal medial como el hipocampo, facilita la codificación de información al promover la plasticidad neuronal y el fortalecimiento de la comunicación sináptica (Fell & Axmacher, 2011).

En la EP, se presenta muerte de neuronas colinérgicas del NBM, particularmente en aquellos pacientes que desarrollan demencia (Gaspar & Gray, 1984). Esto concuerda con el enlentecimiento de actividad cortical de los pacientes (Bosboom et al., 2009), lo que sugiere que, la disfunción de esta red podría vincularse tanto con problemas de orientación atencional hacia estímulos relevantes y la inducción de sincronización cortical necesaria para una codificación exitosa de dichos estímulos (Gratwicke et al., 2015).

Las estructuras del lóbulo temporal medial como el hipocampo, el parahipocampo, las cortezas entorrinal y perirrinal, así como la amígdala (Figura 6) están involucradas en los procesos de almacenamiento y recuperación de la información (Gazzaniga et al., 2019). Algunos estudios señalan que estas estructuras presentan atrofia en la EP con demencia, sin embargo, los resultados no han sido consistentes, en parte por la diversidad de criterios para demencia que se emplean (Gratwicke et al., 2015). Para esclarecerlo, Melzer et al. (2012) se apegaron a los criterios para EP con demencia (EP-D) y EP con deterioro cognitivo leve (EP-DCL) desarrollados por la Sociedad de los Trastornos del Movimiento (MDS) y efectuaron análisis de morfometría basada en voxel en imágenes de resonancia magnética de ambos grupos. Encontraron que la progresión de EP-DCL a EP-D correlacionaba con el incremento en atrofia de sustancia gris en estructuras del lóbulo temporal medial incluyendo el hipocampo, parahipocampo y la amígdala. Estos hallazgos fueron confirmados por Pan et al. (2013), quienes realizaron un meta-análisis de seis estudios que emplearon morfometría basada en voxel considerando un total de 105 pacientes con EP-D y 131 participantes control.

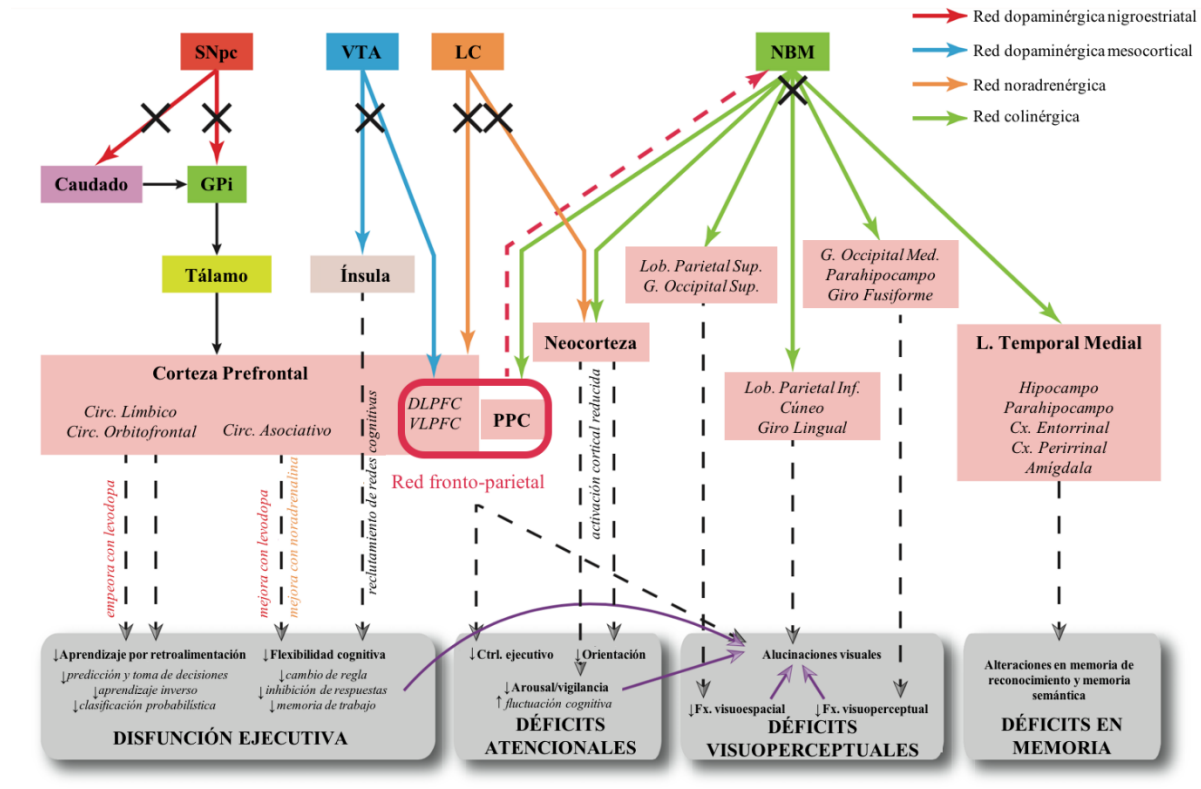
Los datos presentados en esta sección apuntan a que, las alteraciones de memoria en los pacientes con EP pueden tener causas múltiples. En pacientes preservados cognitivamente, los errores de memoria parecen ser secundarios a problemas atencionales y de control ejecutivo que se manifiestan tempranamente en la enfermedad, mientras que los pacientes que transitan a demencia parecen presentar problemas explícitos en la codificación, almacenamiento y recuperación de información, debido a la disfunción de circuitos colinérgicos corticopetales y a la atrofia de sustancia gris en regiones del lóbulo temporal medial.

### *Patofisiología de las alteraciones cognitivas en la enfermedad de Parkinson*

Los datos presentados en esta sección dan cuenta de la plétora de manifestaciones cognitivas que acompañan a la EP. Así mismo, se aprecia que los dominios cognitivos llegan a ser interdependientes, compartiendo redes neuroquímicas y estructuras anatómicas cuya preservación permite su funcionamiento normotípico. La Figura 6 muestra una síntesis de los sistemas de neurotransmisión afectados en la EP, los núcleos principales de estos sistemas, las estructuras con quienes se comunican y las manifestaciones cognitivas de sus alteraciones.

**Figura 6**

*Redes neurales afectadas en la enfermedad de Parkinson y déficits cognitivos asociados*



*Nota.* Se muestra un modelo hipotético de las redes neuroquímicas afectadas en la enfermedad de Parkinson. Las líneas sólidas corresponden a conexiones neurales directas y los colores son indicativos del principal sistema de neurotransmisión implicado. Las flechas moradas indican que un déficit en un dominio cognitivo puede contribuir al desarrollo de alteraciones en otros dominios. Las cruces negras indican daño a una vía neural. La flecha roja discontinua señala las proyecciones de la corteza prefrontal hacia el NBM, que permiten el control atencional top-down. Abreviaturas: Circ, circuito; Cx, corteza; DLPFC, corteza prefrontal dorsolateral; Fx, función; G, giro; GPI, segmento interno del globo pálido; Inf, inferior; L/Lob, lóbulo; LC, locus coeruleus; Med, medial; NBM, núcleo basal de Meynert; PPC, corteza parietal posterior; SNpc, substantia nigra pars compacta; Sup, superior; VLPFC, corteza prefrontal ventrolateral; VTA, área tegmental ventral. Adaptado de “Parkinson's disease dementia: a neural networks perspective” por J. Gratwicke, M. Jahanshahi, y T. Foltynie, 2015, *Brain*, 138, p. 1460. Copyright 2015 por Oxford University Press on behalf of the Guarantors of Brain.



## **Evaluación neuropsicológica del paciente con enfermedad de Parkinson**

En la clínica, la valoración cognitiva en EP suele realizarse por medio de pruebas que evalúan el funcionamiento global del paciente como el *Mini-Mental State Examination* (MMSE) o el *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA), aunque se ha cuestionado la utilidad que podría tener una valoración que se limite al empleo de este tipo de pruebas (Lin & Wu, 2015). Se ha reportado que en pacientes con EP leve a moderada (estadios de Hoehn y Yahr 1-3) y una duración de la enfermedad de  $7.8 \pm 5.8$  años, un rendimiento cognitivo general menor que el de participantes sanos, al emplear el MoCA como batería de tamizaje (Lange et al., 2016). Por su parte, el MMSE ha mostrado ser capaz de discriminar solamente EP-D de EP-DCL y EP sin deterioro cognitivo, sin ser capaz de discriminar entre estas dos últimas categorías de pacientes (Biundo et al., 2013). En relación con el lado de inicio de la sintomatología motora, no se reportan diferencias entre los puntajes del MMSE ni el MoCA en pacientes en estadios 2 y 3 de la escala de Hoehn y Yahr (Modestino et al., 2017).

Una crítica que se hace a los criterios que se emplean actualmente para el diagnóstico de deterioro cognitivo leve o demencia en EP es que no se ha descrito la sensibilidad y especificidad de las pruebas neuropsicológicas de tamizaje sugeridas para la discriminación de estas condiciones, por lo que se vuelve relevante su estudio tomando como estándar de oro la valoración neuropsicológica extensa tradicional, que incluya el juicio clínico y contemple la funcionalidad del paciente para las actividades de la vida diaria (Barton et al., 2014).

Por otro lado, se ha observado que el declive cognitivo a lo largo de la enfermedad no es homogéneo, pues el perfil de disfunción cognitiva en nuevos pacientes con EP que transitan rápidamente al desarrollo de demencia se relaciona con un deterioro diferencial en pruebas cognitivas con influencia cortical posterior (Williams-Gray et al., 2009). La relevancia de déficits corticales posteriores ha sido previamente subrayada por estudios que muestran errores de intrusión y déficits en memoria de reconocimiento, lo que sugiere una disfunción temporal más que prefrontal en el 15-20% de pacientes sin demencia, en etapas tempranas e intermedias de la enfermedad (Whittington et al., 2006). La influencia de la disfunción cortical posterior en EP ha sido evidente a partir de la observación de que alteraciones en denominación y copia de diseños

pueden ser indicadores de la transición de deterioro cognitivo leve a demencia (Pagonabarraga et al., 2008).

Los datos presentados en esta sección enmarcan la necesidad de obtener una evaluación más profunda del estado cognitivo de los pacientes, donde se exploren las diversas funciones correspondientes con los dominios que pudieran afectarse de acuerdo a la fisiopatología de la enfermedad, como el frontal (por medio de pruebas de atención, memoria de trabajo y funcionamiento ejecutivo), el dominio temporal (tareas de memoria), el dominio fronto-temporal (evaluando las funciones de lenguaje) y el dominio parietal (a través del funcionamiento visuoespacial) (Lin & Wu, 2015).

Los criterios de la MDS enfatizan la necesidad de una valoración que al menos considere los dominios de funcionamiento ejecutivo, atención, memoria de trabajo, memoria, funciones visuoespaciales y lenguaje (Litvan et al., 2012). En este sentido, se ha intentado determinar qué pruebas neuropsicológicas podrían ser sensibles a ciertas características de la EP, como puede ser la severidad del padecimiento.

Respecto al dominio ejecutivo, Lange et al. (2016) identificaron un rendimiento menor en el Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin (WCST), en el que pacientes con severidad leve a moderada de la enfermedad (Hoehn y Yahr entre 1 y 3) completaron menos categorías y cometieron más errores perseverativos que un grupo de participantes sanos. El incremento de errores perseverativos en esta tarea ha sido reportado también en EP sin demencia, lo que denota en estos pacientes inflexibilidad y resistencia al cambio (Kaufman et al., 2016).

Al analizar los test de fluidez verbal, Koerts et al. (2013) encontraron en pacientes con EP un desempeño significativamente menor que el de participantes sanos; además reportaron que el desempeño en la modalidad semántica de pacientes con EP leve, podía predecirse en un 49% por la velocidad psicomotora evaluada por medio del Trail Making Test A (TMT-A); el mismo desempeño fue predicho en un 49% por la flexibilidad cognitiva valorada con el Trail Making Test B (TMT-B) en un grupo de EP moderado. Con respecto a la modalidad fonológica, el desempeño en EP leve logró predecirse en un 27% por la velocidad psicomotora (TMT-A), mientras que el

desempeño en el grupo de EP moderado fue predicho en un 47% por la flexibilidad cognitiva (TMT-B).

En relación con lo anterior, Biundo et al. (2014) encontraron que los puntajes del MoCA, TMT B, TMT B-A, fluidez por categorías, similitudes, Test de Ordenamiento de Dígitos (DOT-B), Test de Dibujo de Reloj (CDT), denominación y tests de memoria en prosa inmediata y demorada podían ser sensibles en la discriminación entre EP-DCL y pacientes sin deterioro; en la misma investigación, las pruebas que mostraron diferencias entre EP-D y EP-DCL fueron MMSE, MoCA, copia de ROCF, fluidez por letra y categorías, CDT, denominación y la batería de percepción del espacio y objetos visuales (VOSP).

En cuanto a la detección exclusiva del deterioro cognitivo leve, Goldman et al. (2015) han propuesto una batería que se apega a los criterios de Litvan et al. (2012), conformada por el TMT-A y span de dígitos en progresión para atención/memoria de trabajo; TMT-B y dibujo de reloj para funcionamiento ejecutivo; Test de denominación de Boston y denominación de animales para lenguaje; Test de Recuerdo Selectivo Libre y por Claves (FCSRT) y evocación de figuras para memoria; Juicio de Orientación de Líneas (JLO) e intersección de pentágonos del MMSE para la función visuoespacial. Esta batería mostró sensibilidad del 81.3% y especificidad del 85.7% para el diagnóstico de EP-DCL por medio del criterio de Nivel II de la MDS (Litvan et al., 2012). Sus valores predictivos positivo y negativo fueron de 90.7% y 72.7% respectivamente.

Algunas pruebas que han demostrado ser sensibles para discriminar a pacientes con EP y demencia (EP-D) y pacientes con deterioro cognitivo leve (EP-DCL) son el TMT en sus versiones A y B, la Batería de Valoración Frontal (FAB), la Figura Compleja de Rey-Osterrieth (ROCF) en la fase de copia, el Test de Aprendizaje Verbal de Rey (RVLT) en evocación inmediata y demorada, span de dígitos en regresión, así como los test de fluidez verbal en modalidad fonológica y semántica (Biundo et al., 2013).

A lo largo del tiempo, la progresión del declive cognitivo puede explicarse por el deterioro de dominios cognitivos previamente afectados, pero los nuevos síntomas y nuevos déficits cognitivos parecen tener un especial impacto sobre la evolución de la enfermedad, su progresión y conversión a demencia. En un estudio clínico-patológico, los pacientes que desarrollaron demencia se

caracterizaron por la presencia de alteraciones en el dominio de lenguaje, mostrando bajas puntuaciones en pruebas de denominación (Galvin et al., 2006). En dominios de fluidez verbal y memoria se ha observado que, en etapas predemenciales, los pacientes con EP son más propensos a presentar alteraciones de fluidez verbal fonológica, pero memoria de reconocimiento preservada; sin embargo, cuando desarrollan demencia tienden a mostrar déficits en fluidez verbal semántica (Henry & Crawford, 2004) y memoria de reconocimiento (Whittington et al., 2000). De esta forma, la disfunción cognitiva que acompaña el progreso de la EP, y que puede culminar en demencia, parece caracterizarse por la adición de alteraciones en dominios cognitivos con sustrato cortical posterior, así como un declive progresivo en dominios alterados desde las etapas tempranas e intermedias de la enfermedad y que corresponden a un sustrato neuroanatómico fronto-estriatal (Galtier et al., 2014).

Todo lo anterior enmarca la necesidad de realizar una exploración neuropsicológica amplia que permita caracterizar la EP a partir de diversas manifestaciones cognitivas sensibles, que puedan presentarse de manera diferencial durante el transcurso de la misma y, que permitan establecer marcadores tempranos sobre el patrón de deterioro cognitivo que puedan llegar a manifestar los pacientes conforme progresa el padecimiento.

Así mismo, resulta relevante identificar otro tipo de mediciones que pudieran dar cuenta de los cambios neurofisiológicos que experimentan los pacientes y que podrían desembocar en alteraciones del procesamiento de información. Estas mediciones idealmente tendrían que ser no invasivas, de fácil adquisición y que aporten información relevante que, en conjunto con la clinimetría habitual, permitan predecir el curso de la enfermedad, efectuar un pronóstico más acertado e intervenir de manera oportuna, de acuerdo con las particularidades de cada paciente.

# MARCADORES ELECTROENCEFALOGRÁFICOS SOBRE FUNCIONAMIENTO COGNITIVO EN ENFERMEDAD DE PARKINSON

## Introducción

La electroencefalografía (EEG) es una técnica no invasiva que permite identificar señales eléctricas cerebrales que reflejan la actividad oscilatoria de poblaciones neuronales asociadas con funciones integrativas sensoriomotoras, perceptuales y cognitivas. Estas señales pueden ser analizadas en función de distintos parámetros como frecuencia, amplitud, fase, distribución topográfica y cambios a través del tiempo (Cohen, 2014).

## Oscilaciones cerebrales

Los trazos del EEG reflejan la actividad sincrónica de diversos grupos neuronales corticales. Las oscilaciones cerebrales suelen clasificarse en bandas de actividad correspondientes a distintos rangos de frecuencia.

La actividad delta (0.5-3.5 Hz) se relaciona con el funcionamiento de sistemas motivacionales que facilitan la detección de estímulos biológicos relevantes (Knyazev, 2007) y con el procesamiento emocional (Knyazev et al., 2009); así mismo, se le ha atribuido un papel modulador de diversos procesos cognitivos mediante la deaferenciación, ante la cual se filtra y atenúa la entrada de información sensorial empleando procesos inhibitorios, facilitando la implementación de recursos cognitivos en otro tipo de tareas (Harmony, 2013).

La banda theta (4-7 Hz) ha sido identificada como actividad predominante en estructuras límbicas como el hipocampo (Buzsáki, 2002), por lo que se ha asociado funcionalmente con la codificación de información (Berens & Horner, 2017; Colgin, 2013), la navegación espacial (Buzsáki, 2005), el reconocimiento emocional (Knyazev et al., 2009), el aprendizaje asociativo a través de condicionamiento aversivo (Moita et al., 2003), el control y el esfuerzo cognitivo, particularmente cuando se presenta en regiones frontales mediales (Cavanagh et al., 2014; McFerren et al., 2021).

Las oscilaciones alpha (8-13 Hz) pueden observarse en una distribución occipitoparietal, particularmente en estado de vigilia relajada, por lo que por mucho tiempo fueron consideradas un

epifenómeno de un estado cerebral de reposo (Sadaghiani & Kleinschmidts, 2016); sin embargo, se han observado cambios de amplitud (Palva & Palva, 2011) y ajuste de fase (Solís-Vivanco et al., 2018) asociados con la inhibición de información irrelevante que han permitido postularla como una banda de actividad cerebral de crucial importancia para el control cognitivo (Sadaghiani & Kleinschmidts, 2016).

Al igual que las oscilaciones alpha, la banda de actividad beta (13-30 Hz) era concebida como un marcador de actividad “de ocio” registrada en regiones corticales centrales (Pfurtscheller et al., 1998), sin embargo, en los últimos años se ha considerado como una banda que refleja la actividad de circuitos corticobasales, por lo que ha recibido particular atención en relación con el control motor (Jenkinson & Brown, 2011).

La actividad gamma (30-100 Hz) requiere que un gran número de neuronas presenten actividad sincrónica y se ha propuesto que sus mecanismos fisiológicos son importantes para implementar múltiples procesos cognitivos como la atención selectiva (Müsch et al., 2017), el mantenimiento de información en la memoria de trabajo, así como la codificación y evocación de información a largo plazo (Jensen et al., 2007) y la selección de respuestas motoras (Gaetz et al., 2013).

El estudio de las bandas de actividad eléctrica cerebral ha permitido proponer marcadores electrofisiológicos que reflejan cambios en el funcionamiento neuronal de personas que presentan diversas patologías neuropsiquiátricas (Markovska-Simoska et al., 2018; Newson & Thiagarajan, 2019) como trastorno depresivo mayor (Yamamoto et al., 2018), trastorno bipolar (Khaleghi et al., 2015), esquizofrenia (Roach et al., 2019), trastorno de estrés postraumático (Modarres et al., 2019), trastorno por déficit de atención con hiperactividad (Zammit & Muscat, 2019), ansiedad (Batashvili et al., 2019), entre otras. Dentro del estudio de las patologías neurodegenerativas, se ha puesto énfasis en la detección de biomarcadores de progresión de la EP, que faciliten la cuantificación directa de actividad cerebral para emplearla como medida objetiva de neurodegeneración, facilitando una intervención temprana e idealmente presintomática para mejorar la calidad de vida de los pacientes (McMackin et al., 2019).

## **Potencia de la señal electroencefalográfica en la enfermedad de Parkinson**

Una forma de analizar la señal del EEG es a través de la cuantificación de la contribución que tiene cada frecuencia en la composición de la señal cruda, denominada potencia. De esta manera, se puede obtener la potencia de distintas bandas de frecuencia en términos absolutos o relativos a la señal original (Marosi-Holczberger, 2011).

Los estudios electrofisiológicos en EP han mostrado la incidencia de cambios en el EEG en contraste con individuos sanos de edad avanzada, donde la alteración más común es un enlentecimiento generalizado de la señal eléctrica cerebral, reconocido a través de cambios en las potencias absolutas y relativas de todas las bandas de actividad eléctrica y que son especialmente evidentes al comparar pacientes con demencia con participantes sanos (Soikkeli et al., 1991). De forma general, el perfil electrofisiológico relacionado con el deterioro cognitivo en EP suele incluir incremento en la potencia espectral de las bandas de frecuencia lentas (<8 Hz) como delta o theta, y un decremento en las bandas de frecuencia intermedias (>8 Hz) como alpha y beta, predominantemente en regiones occipitales, parietales y temporales (Cozac et al., 2016; Klassen et al., 2011).

El enlentecimiento generalizado del EEG en los pacientes con EP no se ha encontrado vinculado al sexo, la severidad de sintomatología motora, consumo de fármacos ni a otras condiciones médicas como hipertensión o anemia. Sin embargo, sí se ha encontrado relacionado con la edad de los pacientes, problemas de memoria e hiperintensidades de la sustancia blanca (Ayele et al., 2022).

La investigación electrofisiológica ha evidenciado cambios en los pacientes con EP que se asocian con la sintomatología cognitiva. Se han encontrado relaciones positivas entre el desempeño cognitivo y la potencia de la banda beta (Caviness et al., 2007; Hassan et al., 2017), mientras que se han encontrado relaciones negativas entre el funcionamiento cognitivo general y la potencia de las bandas de actividad lenta theta (Bonanni et al., 2008; Caviness et al., 2007; Fonseca et al., 2009; Hassan et al., 2017) y delta (Latreille et al., 2016; Caviness et al., 2007; 2015; Fonseca et al., 2009; Hassan et al., 2017).

El incremento de potencia en las bandas delta y theta en regiones parieto-occipitales y fronto-parietales acompañado del decremento de potencia en las bandas alpha y beta en regiones parieto-temporo-occipitales y frontales permite diferenciar incluso entre pacientes con y sin demencia, por lo que un enlentecimiento general del EEG se ha asociado con la severidad de la sintomatología cognitiva (Ponsen et al., 2012). Particularmente, el incremento de la potencia relativa de la banda theta (4-7.9 Hz), registrada en estado de reposo, se relaciona con el desarrollo de demencia en pacientes con EP (Klassen et al., 2011). Así, se ha llegado a proponer a la actividad theta de la corteza temporal y a la proporción de actividad alpha/theta en regiones centrales, como medidas sensibles al deterioro cognitivo en EP (Chaturvedi et al., 2017).

### **Conectividad funcional en la enfermedad de Parkinson**

La sincronización de la actividad neural entre regiones cerebrales diferentes juega un rol importante en la integración de su actividad. Este fenómeno puede estudiarse al medir interdependencias estadísticas entre señales fisiológicas registradas en un intervalo de tiempo mediante electrodos colocados en regiones distintas, un concepto denominado conectividad funcional. Así, los datos registrados mediante electroencefalografía pueden analizarse para estudiar la conectividad funcional local (intra-regional) y entre diferentes áreas corticales (inter-regional) (Lee et al., 2003).

La coherencia de fase es una medición de consistencia en cuanto a la alineación de fase entre dos señales de la misma frecuencia registradas simultáneamente, lo que indica efectividad de la conectividad entre una población neuronal emisora y otra receptora, localizadas en áreas corticales diferentes (Siegel et al., 2012). Se ha identificado que la distancia entre dos regiones y la frecuencia de su actividad sincrónica se relacionan de forma inversa, donde zonas cercanas presentan sincronización en bandas de actividad rápida, mientras que áreas distantes se sincronizan en bandas de actividad lenta (von Stein & Sarnthein, 2000). Esto permite reconocer la versatilidad del EEG como técnica de excelente resolución temporal para el estudio de diversas dinámicas neuronales que subyacen al procesamiento cognitivo (Cohen, 2014).

Se ha observado que, desde etapas iniciales de la enfermedad, los pacientes con EP muestran patrones de conectividad funcional que los distinguen de las personas sanas. Conti et al. (2022)



estudiaron a un grupo de pacientes *de novo* vírgenes a tratamiento dopaminérgico, con menos de dos años de evolución de la enfermedad, sin deterioro cognitivo ni indicios de alteraciones neurológicas distintas a la EP. Los análisis basados en coherencia entre múltiples pares de electrodos permitieron identificar que, en comparación con los participantes sanos, los pacientes presentaban una reducción de conectividad inter-regional en las bandas alpha y beta, así como una hiperconectividad intra e inter-regional en la banda gamma.

Las mediciones electroencefalográficas no sólo han permitido caracterizar los patrones de conectividad en la EP, sino que han permitido explorar su asociación con la sintomatología, siendo un área de investigación relativamente nueva. Uno de los primeros estudios de este tipo permitió identificar que, la coherencia intra e interhemisférica en el rango de frecuencias de beta correlacionaba positivamente con la severidad de la sintomatología motora evaluada por medio del UPDRS y que, tanto las intervenciones farmacológicas mediante agentes dopaminérgicos como las quirúrgicas dirigidas a la estimulación eléctrica del STN, normalizaban la coherencia y mejoraban la sintomatología motora de los pacientes (Silberstein et al., 2005).

También se ha estudiado la conectividad funcional y su asociación no sólo con la sintomatología motora de la enfermedad, sino también con la duración de la misma y las manifestaciones cognitivas que la acompañan. Stoffers et al. (2008) utilizaron la probabilidad de sincronización (*synchronization likelihood*, SL), una medida de correlación temporal entre dos series de tiempo, como análisis para estudiar la conectividad funcional de señales fisiológicas captadas con MEG en estado de reposo, en un grupo de 70 pacientes con EP con duración de la enfermedad variable y la contrastaron con 21 participantes sanos pareados por edad con los pacientes recién diagnosticados. Encontraron que, en los pacientes recién diagnosticados, con menos de dos años de duración de la enfermedad y que no habían sido medicados, la SL en el rango de alpha 1 (8-10 Hz) estaba incrementada de manera local, intrahemisférica e interhemisférica, en contraste con el grupo control. Por su parte, los pacientes avanzados (duración de la enfermedad de 9 a 13 años) presentaron un incremento en la conectividad local, intrahemisférica e interhemisférica en la banda theta (4-8 Hz), así como mayor conectividad local en las bandas alpha 1, alpha 2 (10-13 Hz) y beta (13-30 Hz), en contraste con los participantes sanos. De manera general, los pacientes presentaron asociaciones positivas entre la severidad de la sintomatología motora medida mediante el UPDRS

y la conectividad local, intrahemisférica e interhemisférica en el rango de theta. Por último, observaron que, el grupo de pacientes recién diagnosticados presentaba mayor índice de perseveración cognitiva que correlacionó positivamente con la SL interhemisférica de alpha 1.

En otra investigación donde se estudió el EEG en reposo, se reportaron asociaciones positivas entre la severidad de la EP y la conectividad de la banda beta en el 18% de posibles pares de derivaciones en un registro de 32 electrodos, que además mejoró ante la administración de medicación dopaminérgica (George et al., 2013). También, al dividir a un grupo de 68 pacientes con EP sin demencia de acuerdo con nivel de conectividad funcional frontoparietal y la presencia o ausencia de disfunción ejecutiva, se encontró que la coherencia baja ( $<0.5$ ) de la banda alpha frontoparietal izquierda, se relacionaba con la presencia de disfunción ejecutiva (Teramoto et al., 2016).

Recientemente, Peláez-Suárez et al. (2021), evaluaron los patrones de conectividad funcional del EEG mediante SL en participantes sanos, pacientes con EP sin deterioro cognitivo y pacientes con DCL en estado farmacológico ON. En comparación con el grupo de participantes sanos, ambos grupos de pacientes mostraron un incremento en la conectividad de beta en regiones posteriores, así como decremento en la sincronía general en las bandas alpha y theta. La reducción en alpha fue evidente en regiones anteriores para ambos grupos clínicos, mientras que, para los pacientes con deterioro cognitivo, esta reducción alcanzó las regiones posteriores. Además, los pacientes con alteraciones cognitivas fueron los únicos en mostrar cambios en la banda delta, presentando una reducción de la conectividad en comparación con los participantes sanos.

Por su parte, Hassan et al. (2017) estudiaron los patrones de conectividad de tres grupos de pacientes clasificados mediante un análisis de conglomerados, de acuerdo con los resultados de una batería neuropsicológica exhaustiva. Analizaron los registros electroencefalográficos obtenidos en estado farmacológico ON mediante el método de conectividad de fuente y reportaron un decremento progresivo en la conectividad de la banda alpha vinculado con el grado de declive cognitivo. Respecto a la banda alpha 2 (10-13 Hz), encontraron una reducción significativa de la conectividad fronto-temporal en el grupo de pacientes con déficits cognitivos leves respecto al grupo sin déficits cognitivos, así como una reducción en la conectividad fronto-central, temporo-

frontal, fronto-frontal y occipito-central en los pacientes con deterioro cognitivo severo respecto a pacientes con deterioro leve. En la banda alpha 1 (8-10 Hz) no encontraron diferencias entre el grupo sin deterioro cognitivo y el grupo con deterioro leve, pero sí encontraron reducción en la conectividad de redes temporo-frontales, fronto-centrales y temporo-temporales en el grupo con deterioro cognitivo severo respecto al grupo sin deterioro.

Respecto a la relación de la conectividad funcional ante etapas de deterioro cognitivo avanzado, se ha identificado que pacientes con demencia muestran una reducción del acoplamiento temporal de las bandas delta y theta, particularmente en redes inter-temporales, así como una reducción del acoplamiento fronto-temporal en la banda alpha, en contraste con pacientes sin demencia (Bosboom et al., 2009). Mediante registros con MEG, otro equipo de investigación identificó que los pacientes con demencia, en contraste con pacientes sin demencia, mostraban un decremento en el índice de acoplamiento de fase para la banda delta en regiones fronto-temporales y para la banda alpha en regiones occipito-parieto-temporales (Ponsen et al., 2012).

Estos hallazgos aportan evidencia de que los cambios neurofisiológicos y de conectividad anatomofuncional se presentan desde las etapas iniciales de la enfermedad y que podrían vincularse con las manifestaciones cognitivas de los pacientes con EP. Los datos, sin embargo, son muy variados, en gran medida por el tipo de análisis empleado para el estudio de la conectividad funcional y en parte por el tipo de medición empleada para la clasificación de distintos grados de declive cognitivo. A pesar de las limitantes, los datos de esta área de investigación podrían emplearse como una medida de monitoreo objetiva sobre la progresión de la sintomatología cognitiva e incluso como un método de predicción de población en riesgo a desarrollar demencia (Geraedts et al., 2018). A largo plazo, es posible que la estandarización de procedimientos permita la implementación de esta técnica en el ámbito clínico de manera rutinaria, para optimizar la calidad del diagnóstico, pronóstico y tratamiento que reciben los pacientes (Cozac et al., 2016).

### **Potenciales relacionados a eventos en la enfermedad de Parkinson**

Los potenciales relacionados a eventos (PRE) representan cambios en el EEG ligados en tiempo y fase a eventos sensoriales, motores o cognitivos, y proveen de una resolución temporal muy elevada (milisegundos), lo que los hace una herramienta sumamente útil y de bajo costo

para la investigación en neurociencias clínicas (Andreassi, 2000; Luck, 2014; Rodríguez-Camacho et al., 2011). Adicionalmente, la resolución espacial de los PRE puede ser optimizada mediante registros de alta densidad, es decir, con la capacidad de detectar cambios topográficos pequeños gracias a la utilización de varios sensores (Nguyen et al., 2010). A la fecha, varios estudios han explorado la posibilidad de considerar a las mediciones cuantitativas derivadas del EEG, entre ellos los PRE, como biomarcadores potenciales para diversos padecimientos neurodegenerativos y neuropsiquiátricos, tales como enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo leve, enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple y psicosis (Ellger et al., 2002; Jackson & Snyder, 2008; Mondragón-Maya et al., 2013; Nguyen et al., 2010).

Debido a las alteraciones ejecutivas que acompañan a la mayoría de pacientes con EP, gran parte de la investigación en PRE incluye aquellos evocados por tareas Go/NoGo. Uno de los paradigmas más usados es el de Flanker, donde se deben clasificar los estímulos como congruentes o incongruentes con respecto a un estímulo clave central. Esta tarea permite identificar la onda N2 en regiones frontocentrales asociada con los ensayos incongruentes (Luck, 2014). Empleando este paradigma, se ha observado una disminución de la N2 en pacientes con EP recién diagnosticados o en aquellos asintomáticos, pero con presencia de mutaciones en el gen *PINK1*, es decir, los efectos se observan en pacientes no medicados (Verleger et al., 2010); en cambio las amplitudes de la N2 se encuentran sin alteraciones en aquellos pacientes que han recibido medicación antiparkinsoniana crónicamente (Rustamov et al., 2013), estos datos permiten sugerir al sistema dopaminérgico como modulador de este PRE, lo que justificaría su empleo para la detección de personas en riesgo a presentar alteraciones de tipo nigroestriatal, previo a la instauración de sintomatología motora.

Otro PRE asociado con la depleción dopaminérgica y la sintomatología cognitiva de la EP, es el denominado “negatividad relacionada al error” (ERN). Este potencial también puede ser evocado mediante el paradigma Flanker y hace referencia a una deflexión negativa temprana, ligada en tiempo con la respuesta proporcionada por el participante; se aprecia en regiones frontocentrales tras la emisión de una respuesta incorrecta (Luck, 2014). El ERN se asocia con la capacidad de automonitorear el comportamiento, un componente relevante del funcionamiento ejecutivo (Lezak et al., 2012). Diversas investigaciones han reportado atenuación en este PRE en pacientes con EP

(Beste et al., 2009; Rustamov et al., 2014; Willemsen et al., 2009). Este potencial evidencia los problemas de automonitoreo en los enfermos, sin embargo, no es claro si sus alteraciones se deben al padecimiento en sí, o a la administración de fármacos dopaminérgicos; esto último, debido a que se ha reconocido que la relación entre niveles de dopamina y el desempeño cognitivo sigue una función de U invertida, donde tanto niveles excesivos de dopamina, como niveles deficientes, alteran el desempeño en tareas cognitivas (Cools & D'Esposito, 2011; Fallon et al., 2013).

Uno de los PRE más estudiados en pacientes con EP es el P3b, asociado con la actualización de contenido en la memoria de trabajo (Luck, 2014) y cuya latencia se ha considerado como una herramienta prometedora para cuantificar las alteraciones cognitivas en EP. Seer et al. (2016) identificaron un total de 65 estudios donde se analiza este potencial asociado con medidas cognitivas y, aunque los valores de amplitud presentan gran variabilidad entre estudios, el incremento en la latencia se reporta consistentemente asociado con la aparición de demencia, no así con deterioro cognitivo leve, lo que sugiere un decremento en la velocidad de evaluación de estímulos en EP-D, pero no en EP con alteraciones cognitivas leves. En contraste, se han reportado asociaciones negativas entre la latencia de la onda P3b y el desempeño en tareas que requieren un adecuado funcionamiento ejecutivo como el cambio de set atencional, tareas de fluidez verbal, memoria de trabajo y planeación, aún en pacientes sin demencia (Chen et al., 2006).

Entre los PRE promisorios como posibles biomarcadores, se encuentra la P3a, un componente positivo con una influencia dopaminérgica (Kähkönen et al., 2002; Marco-Pallarés et al., 2010; Takeshita & Ogura, 1994), que se observa entre 250 y 400 ms después de la aparición de estímulos auditivos o visuales inesperados, con una distribución topográfica frontocentral y asociado con la detección de la novedad, la respuesta de orientación y la atención (Friedman et al., 2001; Polich, 2007; Solís-Vivanco et al., 2009; Schröger & Wolff, 1998; Wronka et al., 2012). Este potencial puede ser identificado en medio de la *Mismatch Negativity* (MMN), un componente asociado con la detección de disparidad entre estímulos que se presenta entre 100 y 250 ms tras la aparición de estos, y la *Reorientation Negativity* (RON), un potencial asociado con la reorientación de los recursos atencionales que se presenta entre 400 y 700 ms después de la presentación de estímulos, en tareas de atención involuntaria (Justo-Guillén et al., 2019; Schröger & Wolff, 1998).

La detección de la novedad ha sido asociada con la conservación de las conexiones fronto-estriatales (Zink et al., 2006) y con la red de novedad (*saliency network*) correspondiente a conexiones del cíngulo anterior con la ínsula anterior, que juega un rol crucial en la integración de estímulos sensoriales para iniciar el control cognitivo y coordinar las respuestas conductuales (Chand & Dhamala, 2016). Esto, sumado a los hallazgos neuropsicológicos acerca del déficit de los pacientes con EP para detectar estímulos novedosos en su entorno (Tsuchiya et al., 2000), hace de la P3a una medida muy útil para el estudio de este padecimiento.

En años anteriores, autores como Tsuchiya et al. (2000) describieron un decremento de la P3a en pacientes con EP. Posteriormente, se reportó una disminución en la amplitud de este potencial en fases tempranas e intermedias de la EP en pacientes medicados en comparación con participantes sanos (Solís-Vivanco et al., 2011). Recientemente, el mismo grupo de investigación reportó que la amplitud de la P3a no sólo es menor en EP en comparación con personas sanas, sino que decrece progresivamente conforme avanza la enfermedad e incrementa su severidad (Solís-Vivanco et al. 2015). De forma notable, en este estudio se encontró que la duración de la sintomatología predijo linealmente la amplitud de la P3a independientemente de variables demográficas, farmacológicas y clínicas. Así, se estimó que en la EP, por cada año con sintomatología motora la P3a se reduce 0.1  $\mu$ V. Más recientemente Lange et al. (2016), reportaron evidencia a favor de esta propuesta, pues encontraron una correlación negativa significativa entre la amplitud de la onda P3a y la duración de la enfermedad en pacientes con EP; aunado a esto, reportaron el mismo tipo de correlación entre la amplitud de la P3a y los niveles de apatía tanto en pacientes como en participantes sanos. Esta última relación también ha sido reportada al emplear una tarea *oddball* visual para obtener la onda P3a (Kaufman et al., 2016). Estos autores plantean que, dada la fuerte asociación entre síntomas de apatía y el procesamiento de la novedad, los sistemas neurales que subyacen a la motivación y la atención podrían estar vinculados en la EP.

Los datos previamente mencionados han permitido proponer a la P3a como un biomarcador de progresión y severidad en la EP. Se cree que la reducción de este PRE podría reflejar disfunción en los circuitos fronto-estriatales que permiten el sostenimiento de la atención (Lange et al., 2016; Solís-Vivanco et al., 2015). Sin embargo, la investigación respecto a la utilidad de este PRE para la EP está lejos de ser concluyente, por lo que se vuelve indispensable la réplica y confirmación

de hallazgos, contemplando también la asociación con otras técnicas que permitan dar cuenta de otros cambios funcionales, asociados con el cuadro clínico característico de la enfermedad y sus manifestaciones cognitivas.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El declive cognitivo constituye un síntoma no motor frecuente en EP que se manifiesta de forma heterogénea al estar influenciado por múltiples factores biológicos y ambientales. La evolución de la enfermedad no parece ser por sí misma una variable que prediga el funcionamiento cognitivo general en los pacientes, por lo que ha sido necesario explorar otros indicadores que puedan implementarse en la clínica para la detección de personas en riesgo de presentar deterioro cognitivo y que permitan coadyuvar en la toma de decisiones clínicas con el fin de mejorar la calidad de vida de los pacientes.

La electroencefalografía es una técnica no invasiva empleada para el estudio de la actividad eléctrica cerebral que resulta accesible para casi cualquier institución de salud pública y con una excelente resolución temporal. Existen múltiples métodos de análisis que se pueden aplicar a la señal eléctrica cerebral, cada uno de los cuales aporta información valiosa concerniente a la dinámica neural y que pueden emplearse para la detección de variables asociadas con las características clínicas de distintas enfermedades neurológicas y psiquiátricas.

La onda P3a es un PRE que se asocia con la orientación de la atención de forma involuntaria y ha sido descrita como potencial marcador de progresión de la EP, sin embargo, no es claro su vínculo con el funcionamiento cognitivo de estos pacientes. Otras mediciones electroencefalográficas asociadas con el estado cognitivo general en esta población son la amplitud de la señal, así como el ajuste de fase intra-regional para distintas bandas de actividad eléctrica cerebral durante el estado de reposo. Cada una de estas mediciones podría reflejar cambios en la dinámica neurofisiológica de distintas regiones cerebrales que se vinculen no sólo con el funcionamiento cognitivo general, sino con diversos dominios específicos que son susceptibles de alterarse ante la presencia y la progresión de la enfermedad.

Los resultados concernientes al estudio de marcadores electrofisiológicos y cognición en EP suelen ser inconsistentes, en parte debido a la variabilidad entre las muestras clínicas de estos pacientes. Aunado a esto, resulta difícil integrar las aportaciones de distintos estudios donde se emplean métodos de análisis electroencefalográficos diferentes y cuando el funcionamiento cognitivo es también evaluado por instrumentos diversos. Por otra parte, en muchos casos se utiliza sólo un



método de análisis de la señal electroencefalográfica que se vincula únicamente con el funcionamiento cognitivo general de los pacientes, lo que limita la interpretación de los resultados a un cuadro cognitivo global, sin considerar la segmentación por dominios cognitivos que contribuye a describir un perfil neuropsicológico más preciso de la enfermedad.

Dado lo anterior, resulta pertinente, primero, identificar qué características electroencefalográficas son sensibles a la presencia de la enfermedad, para posteriormente explorar si existe un vínculo entre éstas y el funcionamiento cognitivo de los pacientes, no sólo en el ámbito general, sino en cada dominio cognitivo específico. Así mismo, el registrar y analizar en una misma muestra diversas mediciones electroencefalográficas, facilita la integración de los resultados, considerando los mecanismos neurofisiológicos que explora cada uno de estos métodos en relación con el funcionamiento de diversos procesos cognitivos. Además, incluir en el análisis algunas variables clínicas relevantes, como son la progresión y la severidad del padecimiento, permite explorar la interacción entre estas variables y los marcadores electrofisiológicos, haciendo posible conformar un panorama más integral que ayude a delimitar las circunstancias ante las que los pacientes presentan alteraciones cognitivas a lo largo de la enfermedad.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Qué características electroencefalográficas y clínicas se asocian con el funcionamiento cognitivo en pacientes con enfermedad de Parkinson?

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo general**

Conocer las características electroencefalográficas y clínicas asociadas con el funcionamiento cognitivo en pacientes con enfermedad de Parkinson.

### **Objetivos específicos**

- ◆ Describir el funcionamiento cognitivo ante la presencia de EP.
- ◆ Identificar las medidas electroencefalográficas sensibles a la presencia de EP.

- ◆ Explorar y describir la asociación entre variables clínicas de la EP y las variables neuropsicológicas y electroencefalográficas sensibles a la EP.
- ◆ Explorar y describir la asociación entre las medidas neuropsicológicas y electroencefalográficas sensibles a la EP.
- ◆ Explorar la interacción de características electroencefalográficas sensibles a la EP con la evolución y severidad de la enfermedad como predictoras del funcionamiento cognitivo en los pacientes.

## **HIPÓTESIS**

- ◆ El funcionamiento cognitivo general disminuye ante la presencia de EP.
- ◆ El funcionamiento ejecutivo decrementa ante la presencia de EP.
- ◆ Durante el estado de reposo, la potencia relativa para las bandas lentas (delta y theta) es mayor en EP en comparación con el grupo CL.
- ◆ Durante el estado de reposo, la potencia relativa para las bandas intermedias y rápidas (alpha, beta y gamma) es menor en EP en comparación con el grupo CL.
- ◆ Durante el estado de reposo, el ajuste de fase intra-regional es distinto en pacientes con EP en comparación con el grupo CL.
- ◆ La amplitud de la onda P3a es menor en pacientes con EP en comparación con el grupo CL.
- ◆ Los años de evolución de la EP se relacionan de forma negativa con la amplitud de la onda P3a.
- ◆ La potencia relativa para las bandas lentas se asocia negativamente con el funcionamiento cognitivo de los pacientes.
- ◆ La potencia relativa para las bandas rápidas se asocia positivamente con el funcionamiento cognitivo de los pacientes.
- ◆ La amplitud de la onda P3a se asocia positivamente con el funcionamiento cognitivo de los pacientes.
- ◆ Las relaciones entre variables electroencefalográficas y neuropsicológicas pueden ser dependientes del grado de progresión o severidad de la enfermedad.

## MÉTODO

El estudio se realizó como colaboración entre el Departamento de Neuropsicología y el Laboratorio Clínico de Enfermedades Neurodegenerativas del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez (INNNMVS), previa aprobación por el comité de bioética de dicha institución. Todo su planteamiento se rigió por los principios éticos de la Declaración de Helsinki.

### Participantes

Se reclutaron 40 pacientes con EP idiopática, diagnosticada por un especialista en movimientos anormales, basándose en los criterios de la *United Kingdom Parkinson's Brain Bank Criteria* (Gibb & Lees, 1998; Hughes et al., 1992). Adicionalmente se incluyeron 30 participantes sanos pareados por edad y nivel educativo mediante el método de distribución de frecuencias (Kerlinger & Lee, 2002).

El tamaño de la  $n$  se estableció inicialmente en al menos 26 pacientes y 26 controles mediante el análisis de tamaño de la muestra (Glenberg & Andrzejewski, 2008) requerido para alcanzar un poder estadístico  $1-\beta = 0.8$ , en una prueba  $t$  de Student para muestras independientes con hipótesis bidireccional, considerando un tamaño del efecto  $d = 0.8$  y un  $\alpha = 0.05$ . El cálculo se realizó mediante el programa G\*Power (Faul et al., 2007).

#### *Criterios de inclusión*

- ◆ Hombres y mujeres que mínimamente supieran leer y escribir.
- ◆ Grupo clínico: pacientes con diagnóstico de EP idiopática que presenten un grado de incapacidad motora leve a moderada (estadios de Hoehn y Yahr 1-4).
- ◆ Grupo control: adultos semejantes en edad y nivel educativo.

#### *Criterios de exclusión*

- ◆ Presencia de alteraciones neurológicas adicionales en el caso del grupo con EP y de cualquier tipo en el caso del grupo control.

- ◆ Diagnóstico de algún trastorno psiquiátrico.
- ◆ Sintomatología depresiva severa ( $BDI-II \geq 29$ ).
- ◆ Sintomatología de ansiedad severa ( $BAI \geq 26$ ).
- ◆ Historia de neurocirugía.
- ◆ Antecedentes de traumatismo craneoencefálico.
- ◆ Reporte de hipoacusia por parte del participante o sus familiares.
- ◆ Historia de abuso de sustancias reportada por parte del participante o sus familiares.

#### *Criterios de eliminación*

- ◆ Incapacidad de realizar la tarea de PRE.
- ◆ Pérdida de más del 50% de las épocas del EEG debido a la presencia de artefactos.
- ◆ Valores extremos en medidas electroencefalográficas, considerando la distribución de datos de la muestra (más de tres desviaciones estándar por encima o debajo de la media).
- ◆ Para el grupo control: sospecha de deterioro cognitivo leve o demencia determinada a partir de una prueba de rastreo cognitivo ( $MoCA \leq 26$ ).

#### **Procedimiento**

Los pacientes fueron captados de la consulta externa de la Clínica de Movimientos Anormales del INNNMVS, donde una neuróloga especialista en movimientos anormales realizó una evaluación clínica para determinar el diagnóstico de enfermedad de Parkinson idiopática y solicitó autorización para proporcionar datos de contacto a los investigadores responsables del proyecto, quienes se comunicaron con el paciente, realizaron la invitación formal y agendaron una cita para llevar a cabo las evaluaciones. El contacto con los participantes sanos se estableció a través de alumnos de la Facultad de Psicología, UNAM, quienes hicieron la invitación a familiares para participar en el estudio.

Las citas se agendaron vía telefónica y se solicitó a los participantes acudir a las mismas descansados, bien desayunados y evitando el consumo de bebidas con cafeína por ese día. Tras ser recibidos en el INNNMVS, los participantes recibieron una copia de la carta de consentimiento

informado, la cual fue leída y explicada por los investigadores, indicando los objetivos del proyecto y la descripción de cada procedimiento que sería implementado.

Tras firmar el consentimiento informado, se realizó una breve historia clínica para cotejar criterios de inclusión y exclusión, así como para recabar datos sobre sintomatología no motora. Posteriormente, un neurólogo especialista en movimientos anormales realizó una valoración clínica neurológica para determinar la presencia y severidad de sintomatología motora.

Para obtener datos sobre el funcionamiento cognitivo, un especialista en neuropsicología realizó una evaluación neuropsicológica amplia, de aproximadamente 80 minutos de duración, siguiendo las recomendaciones de la MDS para la evaluación de pacientes con EP (Litvan et al., 2012). Antes de iniciar la evaluación, se le informó al participante que sería libre de descansar en el momento que lo deseara si así lo requería y siempre se le ofreció una pausa a la mitad de la misma.

Se llevó a cabo un registro electroencefalográfico en estado de reposo de tres minutos con ojos cerrados. Así mismo, se implementó una tarea *oddball* auditiva para la obtención de los PRE. Con el objetivo de familiarizar al participante con la tarea y verificar la comprensión y capacidad de ejecución de la misma, se realizó un bloque de 30 ensayos con estímulos frecuentes únicamente. Este bloque de entrenamiento se ejecutó tantas veces como fuera necesario hasta que el participante acertara en por lo menos el 70% de los ensayos. Posteriormente se implementó una tarea con paradigma *oddball*, administrada en 4 bloques de 200 ensayos cada uno, entre los cuales, el participante fue libre de descansar tanto como lo deseara.

Todos los procedimientos se implementaron en la misma sesión, la cual tuvo una duración total aproximada de entre 3 y 4 horas, dependiendo de la ejecución de cada participante y la variabilidad en el tiempo de instrumentación electroencefalográfica. En el caso de los pacientes, todas las evaluaciones se llevaron a cabo bajo respuesta clínica a tratamiento farmacológico dopaminérgico (estado ON).

## **Historia clínica**

La historia clínica se realizó mediante una entrevista semiestructurada a partir de la cual se recabaron datos sociodemográficos como sexo, edad, ocupación previa y actual; presencia de afecciones médicas tales como hipertensión arterial, híper o hipotiroidismo, diabetes, enfermedades respiratorias crónicas, sintomatología neurológica y psiquiátrica, historia de abuso de sustancias, disminución de la agudeza visual y/o auditiva, entre otras. Dentro del historial médico también se incluyó la dosis de cada medicamento empleado.

En el caso de los pacientes, se registraron datos sobre la historia del padecimiento, lado de inicio, predominio sintomático, evolución desde la aparición de la sintomatología motora, evolución desde la emisión del diagnóstico, historia familiar y complicaciones de la enfermedad.

Para ampliar los datos obtenidos mediante la entrevista clínica, se administraron los siguientes instrumentos de autorreporte:

*Cuestionario de Síntomas no Motores en Enfermedad de Parkinson (PD NMS Quest) versión en español.* Identifica la presencia o ausencia en el último mes, de 30 síntomas no motores de la EP, incluyendo disautonomías, alteraciones del sueño, sintomatología psiquiátrica y disfunciones sensoriales (International PD Non Motor Group, 2007).

*Beck Depression Inventory II (BDI-II) versión en español.* Es un cuestionario de uso habitual tanto en la clínica como en la investigación, que cuenta con 21 reactivos de opción múltiple, cada uno de los cuales pueden puntuarse de 0 a 3. Fue diseñado para medir la severidad de la sintomatología depresiva, donde se incluyen la desesperanza e irritabilidad, culpa, sintomatología física relacionada con la depresión, entre otros. El puntaje obtenido de la suma de reactivos considera la clasificación de: 0 a 13 se considera como depresión mínima, 14 a 19 leve, 20 a 28 moderada y de 29 a 63 severa (Beck et al., 1996).

*Beck Anxiety Inventory (BAI) versión en español.* Es un inventario de autorreporte constituido por 21 ítems que fue diseñado para medir la severidad de la ansiedad tanto en niños como en adultos. Cada reactivo se puntúa de 0 a 3 y la suma total se interpreta en un rango de 0 a 7 como ansiedad

mínima, 8 a 15 leve, 16 a 25 moderada y 26 a 63 severa (Beck et al., 1988). La sintomatología reportada abarca hasta una semana previa a la administración. Esta escala ha sido ampliamente utilizada tanto en el ámbito clínico como en la investigación.

### **Evaluación clínica neurológica**

La evaluación clínica neurológica de los participantes fue realizada por un neurólogo con experiencia en el uso de escalas clinimétricas y consistió en la adquisición de información sobre la severidad de la sintomatología motora y el grado de incapacidad que representa.

*Estadios de Hoehn y Yahr (1967).* Determina la severidad de la enfermedad de acuerdo con las características de los síntomas, extensión de la afección y discapacidad física ocasionada. La escala permite clasificar al paciente con EP en los siguientes estadios:

- ◆ Estadio 1: la afección es unilateral, usualmente con deterioro mínimo y sin alteraciones funcionales. La sintomatología puede ser molesta, pero no incapacitante.
- ◆ Estadio 2: la afección es bilateral o de la línea media, sin alteraciones en el equilibrio.
- ◆ Estadio 3: se presentan alteraciones en los reflejos de enderezamiento. Los pacientes pueden presentar restricciones para desarrollar ciertas actividades, pero pueden ser funcionales en algunos ámbitos laborales; así mismo, son capaces de llevar vidas independientes y su incapacidad puede ser leve o moderada.
- ◆ Estadio 4: discapacidad motora severa; los pacientes aún son capaces de mantenerse de pie y caminar distancias cortas sin ayuda, pero se encuentran claramente incapacitados para llevar una vida solos.
- ◆ Estadio 5: los pacientes están confinados a la cama o a una silla de ruedas, a menos que sean asistidos. Requieren cuidados constantes de enfermería.

*Escala unificada de la enfermedad de Parkinson modificada por la Sociedad de Trastornos del Movimiento (MDS-UPDRS), versión en español.* Evalúa sintomatología motora y no motora de la EP, a nivel médico y desde la perspectiva del paciente o su cuidador. Sus cuatro dominios son:

- ◆ Parte I: aspectos no motores relacionados con experiencias de la vida diaria.

- ◆ Parte II: aspectos motores de las experiencias de la vida diaria.
- ◆ Parte III: exploración motora.
- ◆ Parte IV: complicaciones motoras.

Para la presente investigación únicamente fue administrada la parte III de este instrumento (MDS-UPDRS III), que considera la cantidad y severidad de distintas afecciones motoras. Esta sección considera la ejecución de 18 tareas motoras, las cuales son puntuadas de 0 a 4 en función de la severidad de la afección (0 = normal, 1 = muy leve, 2 = leve, 3 = moderada, 4 = severa). A la puntuación final se le suma el estadio de Hoehn y Yahr, por lo que, el rango de puntuación va de 0 hasta 77. Esta escala se ha propuesto como instrumento de referencia para la evaluación de los pacientes con EP tanto en la práctica clínica como en el ámbito de la investigación (Goetz et al., 2008; Martínez-Martin et al., 2013; Rodríguez-Violante & Cervantes-Arriaga, 2014).

### **Evaluación neuropsicológica**

Se administró una batería neuropsicológica conformada por dos pruebas de cribado cognitivo general, así como pruebas específicas para evaluar diferentes dominios cognitivos. Esta batería permitió describir deterioro cognitivo, en cualquiera de sus formas clínicas, en los pacientes con EP de acuerdo con criterios internacionales propuestos por la MDS (Litvan et al., 2012), donde se sugiere la administración de al menos dos pruebas para cada uno de los siguientes dominios: atención/memoria de trabajo, funciones ejecutivas, lenguaje, memoria y funciones visoespaciales. Ya que la atención y la memoria de trabajo pueden considerarse funciones cognitivas con sustrato neuroanatómico y funcional distinto (Lezak et al., 2012), fueron separados en dos dominios diferentes. A continuación, se presenta la descripción de cada una de las pruebas utilizadas, clasificándolas de acuerdo con el dominio cognitivo que evalúan.

#### *Funcionamiento cognitivo general*

*Montreal Cognitive Assessment (MoCA), versión en español.* Prueba que ha sido traducida y adaptada a diferentes idiomas y elaborada como instrumento de cribado para el deterioro cognitivo leve ocasionado por diferentes patologías (Zhou, et al., 2015). Valora 6 dominios cognitivos de forma general: orientación, atención, memoria, capacidad visoespacial, lenguaje y función



ejecutiva. La puntuación total es de 30 puntos y se realiza una corrección de 1 punto para personas con menos de 12 años de escolaridad. En la versión original el punto de corte para el deterioro cognitivo leve (DCL) es de 26/30. Dado que, de manera natural, la distribución de puntajes de esta prueba en la población sana presenta un efecto techo, no fue considerada en los modelos estadísticos presentados en la sección de resultados. Fue utilizada con el propósito de identificar la presencia de DCL en el grupo control y hacer respetar los criterios de eliminación para la muestra.

*Cognitive Abilities Screening Instrument (CASI), versión en español.* Es un instrumento de cribado que permite obtener puntajes de 0 a 100 y evalúa de forma general los dominios de atención, memoria a corto plazo, memoria a largo plazo, habilidades de lenguaje, construcción visual, fluidez verbal, abstracción y juicio. Contiene algunos ítems equiparables a los del Mini-Mental State Examination (MMSE) y ha sido utilizada para la valoración del funcionamiento cognitivo general (Teng et al., 1994).

#### *Funciones ejecutivas*

*Test de los Cinco Dígitos (FDT).* Es una prueba que consta de 4 fases: 1) Proceso automático de la lectura: el participante debe leer lo más rápido que pueda, el número escrito en una serie de casillas que contienen la misma cantidad de dígitos señalados por el número escrito; 2) Proceso automático de conteo: el examinado debe contar el número de asteriscos presente en cada una de las casillas lo más rápido que pueda; 3) Proceso controlado de elección: el participante debe contar el número de dígitos presente en cada una de las casillas mostradas, inhibiendo el proceso automático de lectura de los dígitos (que no coincide con el número de elementos presentados por casilla); 4) Proceso controlado de alternancia: el examinado debe alternar entre el conteo de dígitos presentes en cada casilla y el proceso de lectura del dígito impreso cuando sea señalado con una casilla remarcada. Es una prueba diseñada para evaluar procesos automatizados, la inhibición de los mismos y la alternancia de procesos (Sedó, 2007). Para la presente investigación, se consideró el tiempo requerido para completar la parte 4 como medida de funcionamiento ejecutivo.

*Test Modificado de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin (M-WCST).* La tarea consiste en clasificar una serie de tarjetas de acuerdo con distintos criterios (color, forma o número de

elementos), empleando como guía y retroalimentación el juicio emitido por el evaluador (correcto o incorrecto) referente a la ejecución durante cada ensayo. Esta prueba fue desarrollada para evaluar la capacidad de resolución de problemas y la modificación de estrategias en función de los cambios que se producen en el ambiente. Se considera que evalúa diversos aspectos del funcionamiento ejecutivo, como el automonitoreo, la flexibilidad atencional y el control inhibitorio (Arango-Lasprilla et al., 2015). Es una prueba que ha sido propuesta por la MDS para la valoración de los pacientes con EP (Litvan et al., 2012). En la presente investigación se consideró la cantidad de errores durante la ejecución como medida de funcionamiento ejecutivo.

### *Atención*

*Test Breve de Atención (TBA).* Esta prueba facilita la evaluación rápida de déficit atencional y puede ser utilizada en individuos con dificultades motoras y visuales (Lezak et al., 2012). Consiste en una prueba de percepción que mide la atención selectiva en el sistema verbal-lingüístico. Para ello, se presentan dos formas paralelas, en las que el participante debe contar números o letras de las listas presentadas en voz alta que incluyen estímulos de ambas categorías.

*Detección Visual.* Conformar uno de los apartados para la evaluación de la atención sostenida en la batería Neuropsi Atención y Memoria, que cuenta con datos normativos para población hispanohablante. Es una prueba de detección visual que requiere que el participante marque un grupo de estrellas de cinco picos lo más rápido posible, evitando marcar cualquier elemento distinto al mostrado en la consigna (Ostrosky-Solis et al., 2007).

### *Memoria de trabajo*

*Dígitos en regresión.* Consiste en la administración oral de series de dígitos que el participante debe repetir en orden regresivo (inverso al entregado). Se considera que evalúa la capacidad en la memoria de trabajo (Wechsler, 1997; Ostrosky-Solis et al., 1991). Es una prueba que ha sido propuesta por la MDS para la valoración de la memoria de trabajo en EP (Litvan et al., 2012).

*Sucesión de letras y números.* Forma parte de la Escala Wechsler de Inteligencia para Adultos (WAIS-III). A la persona evaluada se le lee una combinación de números y letras, solicitándole

que recuerde primero los números en orden ascendente, seguidos de las letras en orden alfabético. Cuenta con datos normativos para población mexicana (Wechsler, 2003) y ha sido propuesta por la MDS para la valoración de la memoria de trabajo en EP (Litvan et al., 2012).

### *Habilidades visuoespaciales*

*Test de reloj.* Prueba que consiste en el dibujo de un reloj de manecillas, colocando las mismas en la hora que solicite el examinador (generalmente las 11:10). Incorpora no sólo las habilidades visuo perceptuales y visuo espaciales, sino también el lenguaje receptivo, conocimiento numérico, memoria de trabajo y funciones ejecutivas (Lezak et al., 2012). Es una de las pruebas contempladas por la MDS para la valoración de funciones visuo espaciales en EP (Litvan et al., 2012). Para la presente investigación, se empleó el método de calificación de Cacho et al. (1999), que emplea una escala del 0 al 10 considerando la calidad del contorno, la correcta colocación de los números y las manecillas.

*Figura Compleja de Rey-Osterrieth (ROCF), fase de copia.* Por su complejidad, la prueba es especialmente útil para evaluar la planeación, organización e integración de la información visuo espacial durante la copia (Rey, 2003). La calificación máxima posible es de 36 puntos, obtenidos a partir de la precisión y localización de cada uno de los elementos que han sido copiados (Meyers & Meyers, 1995). Adicionalmente se han desarrollado métodos de evaluación cualitativa para identificar las estrategias organizacionales que emplea el participante durante la copia (Anderson et al., 2001; Osterrieth, 1944).

### *Lenguaje*

*Prueba de Denominación de Boston (versión abreviada).* Se trata de una tarea de denominación de dibujos para evaluar los déficits en la recuperación de palabras, y es una prueba ampliamente utilizada para la valoración de alteraciones del lenguaje (Goodglass et al., 2005). Es una de las pruebas contempladas por la MDS para la evaluación del lenguaje en EP (Litvan et al., 2012).

*Fluidez verbal semántica.* Es una tarea que consiste en evocar verbalmente tantas palabras como sea posible, que pertenezcan a un grupo semántico en particular (animales), con límite de tiempo

de un minuto. Es considerada una prueba de producción verbal controlada y programada que requiere del acceso a redes de almacenamiento semántico del lenguaje (Ostrosky-Solis et al., 2007). Ha sido propuesta por la MDS para la valoración del paciente con EP (Litvan et al., 2012).

### *Memoria*

*Lista de palabras.* Es una de las pruebas más utilizadas para medir la memoria en la evaluación clínica neuropsicológica. Consiste en una lista de 12 palabras extraídas de 3 categorías semánticas diferentes que el sujeto debe memorizar luego de tres ensayos de práctica. Posteriormente, se solicita la evocación libre de las palabras con el objetivo de evaluar la calidad en el almacenamiento y recuperación de la información. Esta prueba cuenta con datos normativos para población hispanohablante (Ostrosky et al., 2007). El uso de este tipo de pruebas ha sido sugerido por la MDS para la valoración de la memoria en EP (Litvan et al., 2012).

*Figura Compleja de Rey-Osterrieth (ROCF), fase de evocación.* Durante la prueba, se les pide a los examinados que reproduzcan un diseño bidimensional complejo que consta de 18 elementos, primero copiándolo y después reproduciéndolo de memoria. Esta prueba mide numerosas habilidades cognitivas que incluyen habilidades visuoespaciales, memoria visuoespacial y planificación. La calificación máxima posible es de 36 puntos, obtenidos a partir de la precisión y localización de cada uno de los elementos que han sido evocados (Meyers & Meyers, 1995).

### **Registro electroencefalográfico**

Para la digitalización del registro electroencefalográfico, se utilizó un amplificador SynAmps RT de 64 canales (Compumedics Neuroscan). La señal se obtuvo mediante 60 electrodos de cloruro de plata referenciados al canal del lóbulo de la oreja derecha (A2), colocados de acuerdo con el Sistema Internacional 10-10 y ligados a una gorra elástica (Compumedics Neuroscan), a una tasa de muestreo de 1000 Hz y un ancho de banda de 0.1-500 Hz, utilizando el software Curry (Compumedics Neuroscan). La impedancia de los electrodos se mantuvo por debajo de 5 k $\Omega$  durante el registro. Los movimientos oculares fueron registrados con dos electrodos colocados en los cantos externo y sub-orbital del ojo derecho, respectivamente.

El registro se llevó a cabo mientras los participantes estaban sentados dentro de una habitación atenuada acústicamente, con luces apagadas, mientras portaban auriculares que reducían el sonido ambiental y a través de los cuales se administraron los estímulos de la tarea auditiva para la obtención de los PRE.

#### *EEG en estado de reposo*

Se registró la señal eléctrica cerebral en estado de reposo mientras el participante mantenía los ojos cerrados por tres minutos, durante los cuales se verificó que se mantuviera despierto al llamarlo por su nombre cada minuto. La indicación que se dio a los participantes mientras se mantenían sentados fue que cerraran los ojos, se colocaran en la posición más cómoda posible e intentaran permanecer relajados, evitando tensión muscular en hombros, cuello o mandíbula.

#### *Fase de entrenamiento*

La fase de entrenamiento para la tarea *oddball* consistió en la presentación de un bloque de 30 ensayos donde se administraron de forma binaural tonos de 1000 Hz con una intensidad de 80 dB, que tuvieron una de dos duraciones con la misma probabilidad de aparición: 200 o 400 ms. La asincronía de inicio de estímulo (SOA) fue de 1500 ms.

La tarea de los participantes fue distinguir entre tonos cortos (200 ms) y largos (400 ms) y responder tan rápido como pudieran, presionando uno de dos botones en un panel de respuesta.

La tarea fue ejecutada tantas veces como fuera necesaria hasta que el participante consiguiera acertar en el 70% de los ensayos y manifestara haber comprendido la consigna. El objetivo de esta fase fue familiarizar al participante con la tarea, garantizar la comprensión de la consigna y verificar que pudiera ejecutarla. Los datos no se utilizaron en ningún análisis posterior dado que, al no incluir estímulos infrecuentes, esta tarea no permite extraer actividad electroencefalográfica correspondiente al potencial trifásico de distracción.

### *Fase de prueba*

Los participantes realizaron una tarea *oddball* que ha sido utilizada en estudios de P3a (Schröger & Wolff, 1998; Hölig & Berti, 2010) y consistió en la administración binaural y aleatoria de tonos frecuentes (85%, 1000 Hz) e infrecuentes (15%, 900 y 1100 Hz) con una intensidad de 80 dB. Todos los tonos tuvieron una de dos duraciones con la misma probabilidad de aparición: 200 o 400 ms. La asincronía de inicio de estímulo (SOA) fue de 1500 ms.

La tarea de los participantes consistió en distinguir entre tonos cortos (200 ms) y largos (400 ms) y responder tan rápido como pudieran, independientemente de la frecuencia del tono, presionando uno de dos botones en un panel de respuesta. Se presentaron en total 800 tonos: 680 frecuentes (1000 Hz), 60 infrecuentes bajos (900 Hz) y 60 infrecuentes altos (1100 Hz).

No se les anticipó a los participantes sobre la diversidad de tonos que serían presentados, sin embargo, una vez finalizada la tarea, se les preguntó si notaron alguna diferencia con respecto a las características de los estímulos, para garantizar que fueran capaces de distinguir los tonos infrecuentes de los frecuentes.

Las tareas administradas durante las fases de entrenamiento y prueba se ejecutaron empleando la mano dominante, mientras los participantes mantenían los ojos cerrados, y fueron generadas mediante el software STIM2 (Compumedics Neuroscan).

Como datos conductuales de la tarea se obtuvieron porcentaje de aciertos y tiempos de reacción promedio para cada una de las condiciones en ambos grupos.

### **Análisis de la señal electroencefalográfica**

El EEG fue analizado fuera de línea utilizando el software Curry 7 (Compumedics Neuroscan) y MATLAB versión R2016b con el toolbox Fieldtrip (Oostenveld et al., 2011). Todas las derivaciones fueron re-referenciadas al promedio de los canales colocados en los lóbulos de las orejas (A1 y A2), tras lo cual se aplicó un filtro con respuesta de pulso finito y con ancho de banda de 0.1-40 Hz.

### *Análisis de EEG en estado de reposo*

Se tomaron los primeros dos minutos del registro de línea base con ojos cerrados para generar épocas no superpuestas de un segundo de duración cada una, que fueron corregidas por línea base y tendencia lineal.

Se excluyeron épocas que representaron *outliers* en términos de varianza, acorde a la función `ft_rejectvisual` de Fieldtrip y aquellas claramente contaminadas por artefacto ocular o muscular, determinado mediante la inspección visual. Las épocas restantes fueron sometidas a una ventana Hanning a la que se realizó la transformada rápida de Fourier (FFT) de 1 a 40 Hz, preservando tanto información de amplitud como de fase.

La información de amplitud para cada bin de frecuencia fue elevada al cuadrado para obtener la potencia absoluta (PA), mientras que la potencia relativa (PR) se obtuvo como porcentaje respecto a la potencia absoluta total.

Para explorar la conectividad funcional, se calculó el valor de ajuste de fase (PLV) obtenido en cada bin de frecuencia y para cada canal. El PLV se definió matemáticamente como:

$$PLV_f = \left| n^{-1} \sum_{t=1}^n e^{i(\phi_{xt} - \phi_{yt})} \right|$$

donde  $n$  es el número de puntos de tiempo, y  $\phi_x$  y  $\phi_t$  son ángulos de fase para la señal registrada en los electrodos  $x$  y  $y$  a la frecuencia  $f$ . El PLV representa la estabilidad del retraso de fase entre dos regiones, con valores entre cero y uno, donde el primero representa una distribución aleatoria del retraso de fase, mientras que el último indica un retraso de fase completamente consistente. En términos funcionales, un valor mayor de PLV representa una conectividad basada en fase más elevada (Cohen, 2014).

Los valores de frecuencia individuales de PR fueron sumados para las bandas delta (1-3 Hz), theta (4-7 Hz), alpha (8-14 Hz), beta (15-30 Hz) y gamma (31-40). Para el PLV se realizó un promedio entre valores de frecuencia en las mismas bandas.

Finalmente, los valores de PR y PLV para cada banda de frecuencia, en cada electrodo, fueron promediados entre las distintas derivaciones considerando dos regiones de interés (ROI): anterior (Fpz, Fp1, Fp2, AFz, AF3, AF4, AF7, AF8, Fz, F1, F2, F3, F4, F5, F6, F7, F8, FCz, FC1, FC2, FC3, FC4, FC5, FC6, FT7, FC8), y posterior (CPz, CP1, CP2, CP3, CP4, CP5, CP6, TP7, TP8, Pz, P1, P2, P3, P4, P5, P6, P7, P8, POz, PO3, PO4, PO7, PO8, Oz, O1, O2).

### *Análisis de los PRE*

Se obtuvieron ventanas de 1000 ms ligadas temporalmente con la aparición de los tonos frecuentes e infrecuentes (incluyendo 200 ms previos a la aparición de cada estímulo). Se eliminaron las ventanas que presentaran actividad inferior a los  $-100 \mu\text{V}$  y superior de  $100 \mu\text{V}$ , así como aquellas con artefacto muscular u ocular evidente, determinado por la inspección visual de la señal. También fueron excluidos los ensayos donde se hubieran dado respuestas erróneas y aquellos donde se emitiera la respuesta a un tono frecuente inmediato a un tono infrecuente.

Las ventanas fueron corregidas respecto a línea base (200 ms previos) y tendencia lineal (*detrend*); se seleccionó aleatoriamente el mismo número de ventanas ligadas a tonos frecuentes que el número obtenido para tonos infrecuentes. Se promediaron los valores de voltaje en el mismo punto temporal de todos los ensayos, considerando por separado las ventanas de cada tipo de tono. El promedio de los tonos frecuentes fue sustraído del promedio de los tonos infrecuentes, obteniendo una onda diferencial.

Sobre este potencial diferencial en la derivación Fz, se identificaron los distintos componentes del potencial trifásico de distracción, asociado con la detección de estímulos novedosos ante la presentación continua de estímulos frecuentes. La *Mismatch Negativity* (MMN) fue definida como el pico negativo de máxima amplitud localizado entre los 100 y 250 ms postestímulo, la onda P3a se definió como el pico positivo de máxima amplitud considerando una latencia de entre 250 y 400 ms posteriores a la presentación de los tonos, mientras que la *Reorientation Negativity* (RON) fue definida como el pico negativo de máxima amplitud localizado entre los 400 y 700 ms tras la presentación del estímulo.



Las latencias para cada componente se definieron como el tiempo transcurrido entre la presentación del estímulo y el pico máximo, mientras que para el cálculo de la amplitud media se consideró una ventana de  $\pm 10$  ms a partir del pico de máxima amplitud, en donde fueron promediados todos los valores de voltaje.

### **Análisis estadístico**

La integración de la base de datos conteniendo las variables clínicas, neuropsicológicas y electroencefalográficas se llevó a cabo en el programa IBM SPSS Statistics versión 27 para Windows, mismo que fue utilizado para realizar todos los análisis estadísticos, donde se estableció un nivel de significancia de  $p \leq .05$ . Tanto variables clínicas, neuropsicológicas y electroencefalográficas fueron examinadas gráficamente con el objetivo de verificar supuestos referentes a su distribución y detectar la posible presencia de *outliers*, en cuyo caso, se consideró la exclusión de los análisis finales siguiendo los criterios de eliminación de participantes.

Para detectar la presencia de heteroscedasticidad se utilizó la prueba de Levene, en cuyo caso, las pruebas de hipótesis referentes a diferencias de medias tomaron en cuenta los estadísticos, grados de libertad y valores  $p$  ajustados a igualdad de varianzas no asumida (por ejemplo,  $t$  de Welch).

Con la intención de obtener estimaciones más robustas de los parámetros, siempre que fue posible para el SPSS, se utilizó simulación de muestreo (*bootstrapping*), considerando mil muestras en cada análisis para el cálculo de intervalos de confianza de sesgo corregido y acelerado del 95% (BC 95% CI).

Se llevó a cabo estadística descriptiva para la exploración de todas las variables (sociodemográficas, clínicas, neuropsicológicas y electroencefalográficas) por grupo. Las comparaciones de variables sociodemográficas y clínicas entre grupos se realizaron mediante  $\chi^2$  o prueba  $t$  para grupos independientes, según las características de los datos.

Siguiendo las recomendaciones de la MDS (Litvan et al., 2012), se evaluó cada dominio cognitivo empleando dos pruebas distintas. Se estandarizaron los puntajes de cada prueba neuropsicológica considerando la media y desviación estándar del grupo control. En el caso de las pruebas donde

las puntuaciones elevadas implicaban una peor ejecución (por ejemplo, la cantidad de errores en el FDT), se ajustó el signo de los puntajes Z multiplicándolos por -1, para que siempre los valores positivos representaran una mejor ejecución (por ejemplo, menos errores en el FDT), y que los negativos representaran una peor ejecución respecto a la media (por ejemplo, más errores en el FDT). Con la finalidad de obtener una única medición para cada dominio cognitivo, los dos puntajes Z correspondientes a cada uno fueron promediados. Estos puntajes Z, así como los puntajes Z de la prueba de rastreo cognitivo general (CASI), fueron comparados entre grupos mediante la prueba *t* de Welch para grupos independientes.

Para identificar diferencias en las mediciones del EEG en estado de reposo (PR y PLV), se realizaron análisis de varianza mixtos de 2 x 2 para cada banda electroencefalográfica, considerando el grupo (EP/CL) como factor inter-sujetos y la ROI (anterior/posterior) como factor intra-sujetos. Se empleó la corrección de Greenhouse-Geisser en caso de violación del supuesto de esfericidad y las comparaciones *post hoc* se efectuaron mediante la prueba de Bonferroni.

Los datos conductuales de la tarea *oddball* también fueron comparados por medio de análisis de varianza mixtos, considerando el grupo (EP/CL) como factor inter-sujetos y la condición (estímulos frecuentes/infrecuentes) como factor intra-sujetos. Las comparaciones entre grupos referentes a latencia y amplitud media de cada uno de los PRE (MMN, P3a y RON) se realizaron mediante la prueba *t* de Student para grupos independientes.

Una vez reconocidas las diferencias entre grupos de las variables clínicas, neuropsicológicas y electroencefalográficas, se realizaron correlaciones de Pearson entre estas para identificar y describir asociaciones significativas dentro del grupo clínico. Con la finalidad de reducir al mínimo la cantidad de variables, se consideraron los siguientes criterios teóricos y estadísticos:

Variables clínicas:

- ◆ Se incluyó la variable de años de evolución dado que anteriormente se ha visto asociada con la amplitud de la onda P3a.
- ◆ Se consideró el MDS-UPDRS III ya que es un indicador de la severidad motora de la enfermedad.

- ◆ Se incluyó la dosis diaria equivalente de levodopa como medida indirecta de deficiencia dopaminérgica.
- ◆ La cantidad de síntomas no motores registrada mediante el PD NMS Quest se consideró como indicador de severidad no motora de la enfermedad.
- ◆ Se decidió incluir las medidas de síntomas depresivos y ansiosos en caso de que resultaran estadísticamente distintas respecto al grupo control.

#### Variables neuropsicológicas:

- ◆ Ya que el objetivo central de la investigación fue conocer asociaciones entre variables electroencefalográficas y el funcionamiento cognitivo de los pacientes, se incluyeron todos los dominios cognitivos evaluados.

#### Variables electroencefalográficas:

- ◆ Se exploraron relaciones de PR en todas las bandas y ROIs dado que en la literatura se han reportado previamente asociaciones entre estas y el funcionamiento cognitivo de los pacientes con EP, con posibles diferencias anteroposteriores vinculadas a la severidad del declive cognitivo.
- ◆ Se incluyeron las medidas de PLV que presentaran efectos principales de grupo o bien, interacciones entre grupo y ROI, en cuyo caso, se consideraron las ROI con diferencias significativas a un nivel de  $p \leq .01$ .
- ◆ Para las variables de PRE se consideraron ondas cuya amplitud media resultara significativamente distinta respecto al grupo CL y cuyo tamaño del efecto fuera moderado o alto ( $d$  de Cohen  $\geq |.5|$ ).

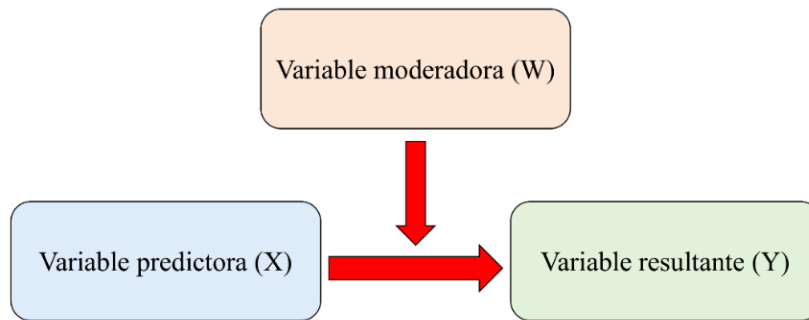
Considerando que la EP es una enfermedad progresiva y que, tanto el comportamiento electrofisiológico como el funcionamiento cognitivo es variable a lo largo de la enfermedad, se exploraron las asociaciones entre variables electroencefalográficas y neuropsicológicas considerando la progresión y la severidad de la enfermedad como variables moderadoras. Para ello, se utilizaron modelos de moderación simple. Como se ilustra en la Figura 7, este procedimiento estadístico permite probar si una variable moderadora (p. ej. severidad de la

enfermedad) se relaciona o influye en el efecto que una variable predictora (p. ej. amplitud de la P3a) tiene sobre una variable resultante (p. ej. funcionamiento cognitivo general) (Cohen et al., 2015; Darlington & Hayes, 2017; Hayes, 2018; Miles & Shevlin, 2001).

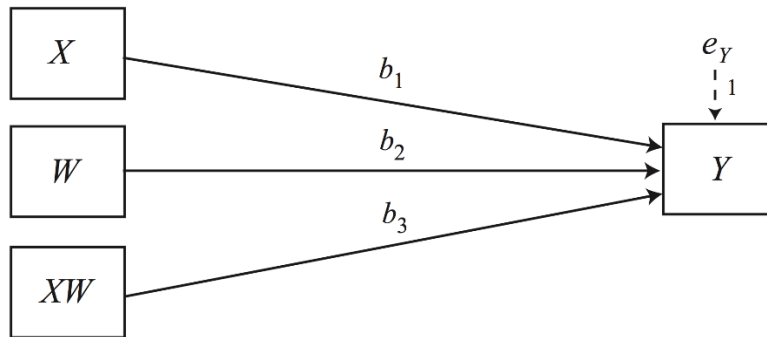
### Figura 7

Diagrama conceptual y estadístico de un modelo de moderación simple

A.



B.



Nota. A. Muestra el diagrama conceptual de un modelo de moderación simple. B. Representa el diagrama estadístico para un modelo de moderación simple.  $X$ ,  $Y$  y  $W$  representan las variables predictora, resultante y moderadora, respectivamente. La  $b$ 's señalan los coeficientes de regresión del modelo, mientras que  $e$  señala el error en la predicción. Tomado de "Fundamentals of Moderation Analysis" por A. Hayes, 2018, *Introduction to Mediation, Moderation and Conditional Process Analysis*, p. 227. Copyright 2018 por The Guilford Press.

Los análisis de moderación emplean un modelo de regresión lineal de la forma:

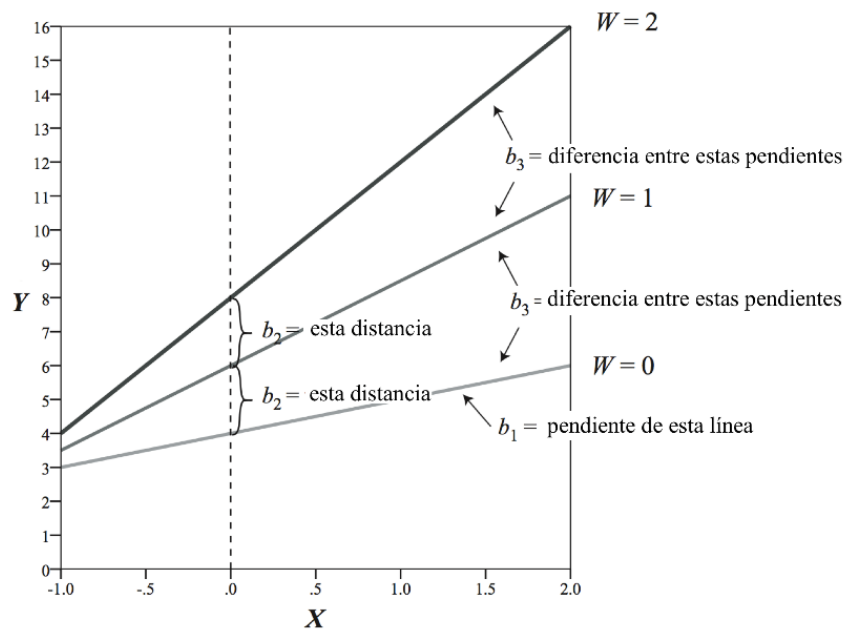
$$y = b_0 + b_1x + b_2w + b_3xw,$$

donde  $y$  es la variable resultante,  $x$  representa la variable predictora y  $w$  a la variable moderadora.

El coeficiente  $b_0$  es la constante del modelo,  $b_1$  es el coeficiente que indica el efecto condicional de  $x$  sobre  $y$  cuando  $w$  vale cero,  $b_2$  es el coeficiente que señala el efecto condicional de  $w$  sobre  $y$  cuando  $x$  vale cero, y  $b_3$  representa la diferencia entre dos pendientes construidas a partir del cambio en  $y$  cuando  $x$  difiere en una unidad y entre ambas pendientes, existe una diferencia de una unidad en la variable  $w$  (Figura 8).

### Figura 8

*Representación gráfica de los coeficientes en el modelo de moderación*



*Nota.* Representación visual de  $b_1$ ,  $b_2$  y  $b_3$  en un modelo con la forma  $Y = b_0 + b_1X + b_2W + b_3XW$ . En esta figura,  $b_1 = 1$ ,  $b_2 = 2$  y  $b_3 = 1.5$ . Adaptado de "Fundamentals of Moderation Analysis" por A. Hayes, 2018, *Introduction to Mediation, Moderation and Conditional Process Analysis*, p. 230. Copyright 2018 por The Guilford Press.

Para que un modelo de moderación sea considerado significativo debe representar una mejora con respecto a un modelo de regresión lineal múltiple que considere a  $x$  y  $w$ , pero no su interacción  $xw$  como variables antecedentes, lo cual se identifica con el cambio en  $R^2$ , cuyo valor  $p$  es el mismo que el del coeficiente  $b_3$ .

Con la finalidad de construir la región de significancia de la variable moderadora, se empleó la técnica de Johnson & Neyman que reconoce los valores de  $w$  que interactúan de forma significativa con  $x$  para predecir  $y$ . Esta región puede tener cuatro formas:  $W \leq JN_{w1}$ , que indica que son significativos todos los valores de  $w$  menores a  $JN_{w1}$ ;  $W \geq JN_{w1}$ , que indica que son significativos todos los valores de  $w$  mayores a  $JN_{w1}$ ;  $JN_{w1} \leq W \leq JN_{w2}$ , que indica que son significativos todos los valores de  $w$  que se encuentren entre  $JN_{w1}$  y  $JN_{w2}$ ; o  $W \leq JN_{w1}$  y  $W \geq JN_{w2}$ , que significa que son significativos los valores de  $w$  menores a  $JN_{w1}$ , así como aquellos mayores a  $JN_{w2}$ .

## **RESULTADOS**

De los 40 pacientes reclutados, uno no se incluyó en el estudio por ausencia de antecedentes educativos y habilidades de lectoescritura, un participante decidió abandonar la investigación y cuatro fueron eliminados debido a que presentaban un registro electroencefalográfico con exceso de artefactos que imposibilitaban su análisis y/o se mostraban incapaces de realizar la tarea de PRE. De los 30 participantes del grupo control, uno fue excluido por sospecha de evento vascular cerebral durante la evaluación neurológica y cuatro fueron eliminados debido a la sospecha de deterioro cognitivo leve, determinada por un puntaje menor a 26 en el MoCA.

Los resultados presentados en esta sección contemplan una muestra final conformada por 34 pacientes en el grupo clínico y 25 participantes dentro del grupo control.

### **Datos clínicos y demográficos**

La Tabla 1 presenta los datos sociodemográficos y clínicos de ambos grupos, señalando el valor de significancia obtenido mediante las pruebas de comparación de grupos ( $\chi^2$  o prueba  $t$  para grupos independientes, según las características de los datos). Para las variables continuas, también se muestra el tamaño del efecto ( $d$  de Cohen) y los intervalos de confianza de sesgo corregido y acelerado (BC 95% CI) para las diferencias medias calculados mediante la simulación de mil muestras.

No se observaron diferencias significativas en variables sociodemográficas como el sexo, la edad, la escolaridad ni la lateralidad manual.

En cuestiones clínicas, como era esperado, el grupo de pacientes presentó más síntomas motores y no motores, así como niveles de depresión y ansiedad más elevados que el grupo control.

<b>Tabla 1</b>							
<i>Descripción y comparación de datos sociodemográficos y clínicos</i>							
	EP (n=34)	CL (n=25)	t (gl) / $\chi^2$ (gl)	p	d de Cohen	BCa 95% CI	
Edad (años), M(DE)	63.4 (10.8)	63.2 (6.2)	0.06 (54.1)	.95	0.02	-4.3, 4.8	
Sexo: hombres, n (%)	21 (62)	25 (60)	0.02 (1)	.89	---	---	
Lateralidad: diestra, n (%)	32 (94)	24 (96)	0.1 (1)	.74	---	---	
Escolaridad (años), M(DE)	12 (5.6)	14.2 (4.6)	-1.6 (56.2)	.11	-0.42	-5.0, 0.8	
Duración de la enfermedad (años), M(DE)	5.7 (3.1)	---	---	---	---	---	
Estadio de Hoehn y Yahr, n (%)							
1	5 (15)	---	---	---	---	---	
2	21 (62)	---	---	---	---	---	
3	7 (20)	---	---	---	---	---	
4	1 (3)	---	---	---	---	---	
MDS-UPDRS III, M(DE)	23.8 (11.2)	2.4 (2.1)	10.9 (36.1)	<.001	2.48	17.8, 24.9	
Síntoma predominante, n (%)							
Temblor	24 (71)	---	---	---	---	---	
Rigidez	8 (23)	---	---	---	---	---	
Mixto	2 (6)	---	---	---	---	---	
Lado de inicio: izquierdo, n (%)	20 (59)	---	---	---	---	---	
DDE de levodopa (mg), M(DE)	835.3 (540.6)	0 (0)	9.0 (33)	<.001	2.03	668.2, 1007.3	
PD NMS Quest, M(DE)	9.4 (5)	4.2 (3.2)	4.8 (55.8)	<.001	1.18	3.3, 7.2	
Depresión (BDI), M(DE)	9.8 (9.8)	3.7 (3.7)	3.3 (44.6)	.002	0.77	3.1, 9.2	
Ansiedad (BAI), M(DE)	11 (10.8)	4 (5.7)	3.2 (52.3)	.002	0.78	3.3, 10.9	

*Nota.* Los datos descriptivos se presentan en formato M (DE) ó n (%). BCa 95% CI representa el intervalo de confianza de sesgo corregido y acelerado de 95% para la diferencia media EP-CL. BAI - Inventario de Ansiedad de Beck, BDI - Inventario de Depresión de Beck, DDE - Dosis Diaria Equivalente, MDS-UPDRS III - Escala unificada de la enfermedad de Parkinson modificada por la Sociedad de Trastornos del Movimiento, PD NMS Quest- Cuestionario de síntomas no motores para enfermedad de Parkinson.



Con la finalidad de controlar estadísticamente la influencia de los niveles de depresión y ansiedad sobre el funcionamiento cognitivo, se construyeron dos modelos de regresión lineal considerando como variable resultante el puntaje  $Z$  para la prueba CASI. El primero consideró como variable predictora únicamente el grupo, mientras que el segundo incluyó dentro de las variables predictoras al grupo, así como el puntaje en el BDI y el BAI. Se utilizó el cambio en  $R^2$  ( $\Delta R^2$ ) y su valor  $p$  para determinar si los análisis ulteriores debían complejizarse al incluir dichas mediciones como covariables de interés (Miles & Shevlin, 2001), procurando mantener los modelos estadísticos con la menor cantidad de variables posibles, siguiendo el principio de parsimonia y considerando la presencia de multicolinealidad entre las variables.

La Tabla 2 muestra los coeficientes no estandarizados ( $b$ ) y estandarizados ( $\beta$ ), su error estándar ( $SE$ ), estadístico  $t$  y valor de significancia ( $p$ ) para cada variable incluida en ambos modelos de regresión. Se incluyen también los coeficientes de correlación semiparcial ( $sr$ ) empleados para calcular el porcentaje de varianza en el funcionamiento cognitivo explicada por cada variable de manera única, es decir, sin ser compartida con otras variables del modelo. Como estimadores se incluyen los intervalos de confianza de sesgo corregido y acelerado (BC 95% CI) para los coeficientes no estandarizados, considerando la simulación de muestreo para mil casos.

**Tabla 2**  
*Coefficientes para las variables incluidas en los modelos de regresión lineal que consideran al funcionamiento cognitivo general como variable resultante*

	<i>b</i>	<i>SE</i>	$\beta$	<i>t</i> (gl)	<i>p</i>	<i>sr</i>	BCa 95% CI
<b>Modelo 1</b>							
Constante	-0.001	0.45		-0.002 (57)	.99		-0.39, 0.39
Grupo	-2.18	0.59	-0.44	-3.70 (57)	<.001	-.44	-3.24, -1.26
<b>Modelo 2</b>							
Constante	0.28	0.46		0.61 (55)	.55		-0.25, 0.98
Grupo	-1.72	0.63	-0.35	-2.73 (55)	.008	-.32	-3.08, -0.44
Depresión	-0.08	0.05	-0.27	-1.70 (55)	.09	-.19	-0.18, 0.02
Ansiedad	-0.003	0.04	0.01	0.08 (55)	.94	.009	-0.09, 0.09

*Nota.* *b* - coeficiente de regresión no estandarizado, *SE* - error estándar para *b*,  $\beta$  - coeficiente de regresión estandarizado, *sr* - coeficiente de correlación semiparcial, BCa 95% CI - intervalo de confianza de sesgo corregido y acelerado de 95% para *b*.

De acuerdo con las correlaciones semiparciales del Modelo 2, el porcentaje de varianza en el funcionamiento cognitivo explicado por el grupo de pertenencia y que no fuera compartido con otras variables fue del 10.2%, la variable depresión logró explicar el 3.6%, mientras que la variable ansiedad únicamente logró explicar el .008% de la varianza de manera única. Los coeficientes de las variables clínicas psiquiátricas no resultaron significativos, mientras que la variable grupo mantuvo una contribución significativa tras controlar estadísticamente los niveles de depresión y ansiedad.

Los dos modelos resultaron estadísticamente significativos ( $F_{(1, 57)} = 13.7, p < .001$  y  $F_{(3, 55)} = 6.2, p = .001$  respectivamente). El Modelo 1 logró explicar el 19.4% de la varianza en el funcionamiento cognitivo considerando como variable predictora el grupo, mientras que el Modelo 2 logró explicar el 25.2% de varianza en la variable resultante al incluir grupo, depresión y ansiedad como variables predictoras. Esta diferencia, sin embargo, no resultó estadísticamente significativa ( $\Delta R^2 = .058, p = .13$ ).

Por lo mencionado en los últimos dos párrafos, las comparaciones entre grupos concernientes al funcionamiento cognitivo general y por cada dominio, no incluyeron a la depresión y la ansiedad como covariables y se realizaron mediante la prueba *t* de Welch para grupos independientes. La Tabla 3 presenta los resultados de estas comparaciones.

**Tabla 3**  
*Descripción y comparación del funcionamiento cognitivo entre grupos*

	EP (n=34)	CL (n=25)	t (gl)	p	d de Cohen	BCa 95% CI
CASI	-2.2 (2.8)	0.0 (1.0)	-4.2 (43.6)	<.001	-1.0	-3.2, -1.1
Funciones ejecutivas	-1.5 (2.1)	0.0 (0.8)	-3.8 (43.9)	<.001	-0.9	-2.3, -0.7
Atención	-0.8 (1.1)	0.0 (0.7)	-3.4 (56.3)	.001	-0.8	-1.3, -0.3
Memoria de trabajo	-0.4 (1.1)	0.0 (0.8)	-1.7 (56.9)	.09	-0.4	-0.9, 0.1
Habilidades visoespaciales	-1.3 (2.4)	0.0 (0.7)	-3.1 (39.8)	.003	-0.7	-2.2, -0.5
Lenguaje	-1.2 (1.5)	0.0 (0.9)	-3.8 (54.6)	<.001	-0.9	-1.8, -0.5
Memoria	-0.5 (1.0)	0.0 (0.8)	-2.1 (55.7)	.04	-0.5	-1.0, -0.01

*Nota.* Los datos descriptivos se presentan en puntaje Z, siguiendo el formato de M (DE). BCa 95% CI representa el intervalo de confianza de sesgo corregido y acelerado de 95% para la diferencia media EP-CL. CASI - Cognitive Abilities Screening Instrument.

Los participantes del grupo control presentaron puntuaciones más elevadas que los pacientes en todos los dominios cognitivos evaluados, siendo la memoria de trabajo el único dominio donde las diferencias no resultaron estadísticamente significativas. El tamaño del efecto fue grande para el funcionamiento cognitivo general, para el funcionamiento ejecutivo y los dominios de lenguaje y atención, mientras que fue moderado para las habilidades visuoespaciales y la memoria.

### **EEG en reposo: potencia relativa**

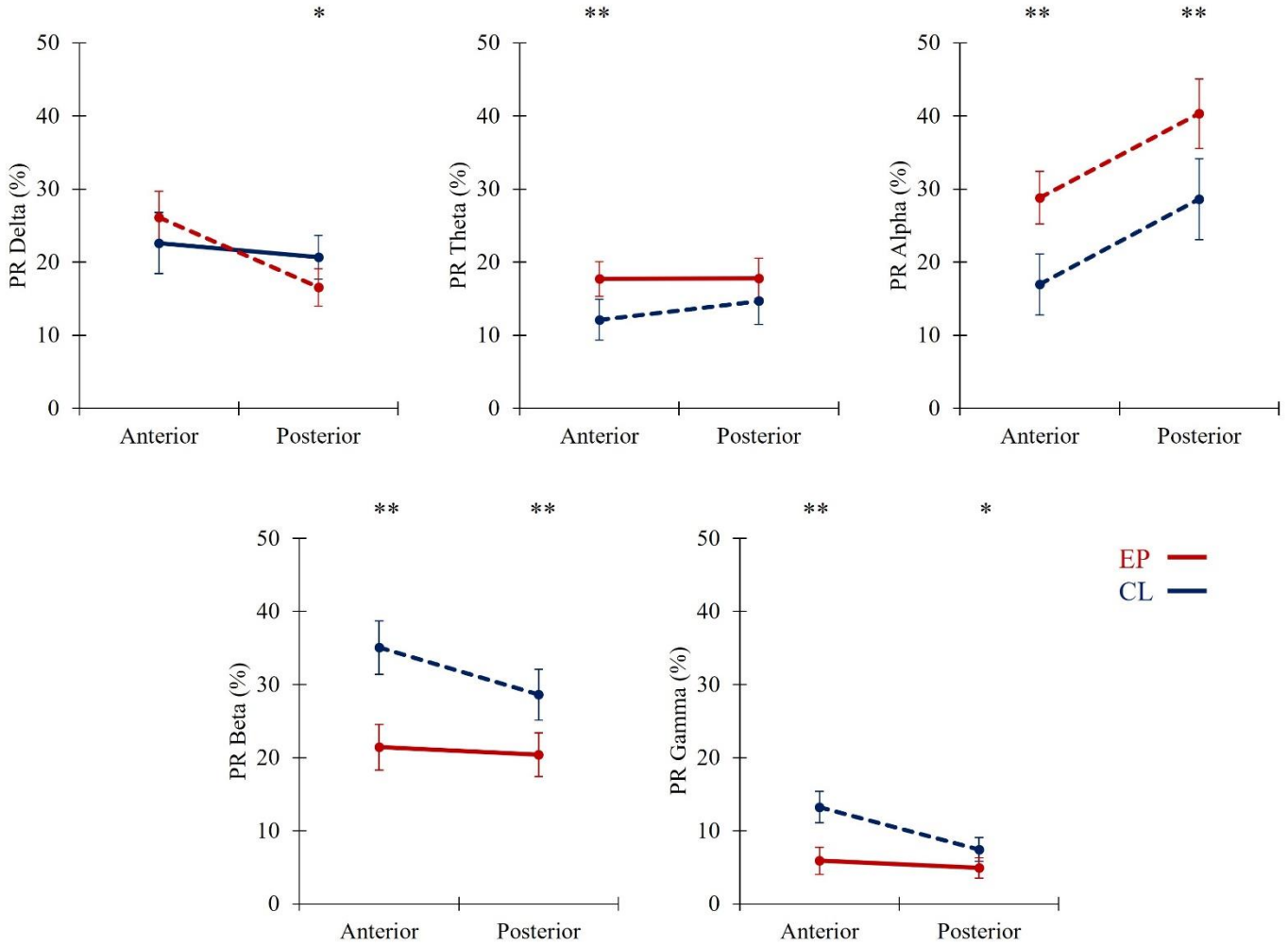
Los análisis de varianza mixtos permitieron identificar una interacción significativa entre el grupo y la ROI para las bandas delta,  $F_{(1, 57)} = 16.69, p < .001, \eta_p^2 = .23$ ; theta,  $F_{(1, 57)} = 7.09, p = .01, \eta_p^2 = .11$ ; beta,  $F_{(1, 57)} = 6.60, p = .013, \eta_p^2 = .10$ ; y gamma,  $F_{(1, 57)} = 19.04, p < .001, \eta_p^2 = .25$ .

Las comparaciones *post hoc* permitieron identificar que, el grupo EP presentó una reducción de potencia significativa para la banda delta en regiones posteriores con respecto a las anteriores, siendo además significativamente menor que la potencia que presentaron los participantes sanos, quienes presentaron PR similar independientemente de la región. En la banda theta, las diferencias entre grupos se centraron en las regiones anteriores, donde el grupo EP presentó mayor potencia que el grupo CL. El grupo clínico presentó potencia similar en regiones anteriores y posteriores, mientras que el grupo de participantes sanos presentó menor potencia en regiones anteriores respecto a las posteriores. En el caso de las bandas rápidas beta y gamma el patrón fue el mismo: una reducción de potencia general en el grupo clínico especialmente evidente en las regiones anteriores, donde los participantes sanos presentaron un incremento respecto a regiones posteriores. Estas interacciones se representan gráficamente en la Figura 9, mientras que las comparaciones entre pares se detallan en las Tablas 4 y 5.

Para la banda alpha no se encontró una interacción significativa,  $F_{(1, 57)} = 0.009, p = .92, \eta_p^2 = 0$ , pero sí efectos principales de grupo,  $F_{(1, 57)} = 14.45, p < .001, \eta_p^2 = .20$  y de ROI,  $F_{(1, 57)} = 167.31, p < .001, \eta_p^2 = .75$ . Al ignorar la ROI, el grupo EP presentó mayor PR ( $M = 34.57, SE = 2.02$ ) que el grupo CL ( $M = 22.79, SE = 2.35$ ); por otro lado, al ignorar el grupo de pertenencia, los participantes mostraron menor PR en esta banda en regiones anteriores ( $M=22.89, SE = 1.37$ ) que en regiones posteriores ( $M = 34.47, SE = 1.82$ ).

**Figura 9**

*Potencia relativa: Interacción entre grupo y región de interés por banda de actividad electroencefalográfica*



*Nota.* Se muestran las comparaciones de potencia relativa por grupo, en cada región de interés y entre las distintas bandas de actividad electroencefalográfica. En rojo se presentan los datos del grupo de pacientes con enfermedad de Parkinson (EP) y en azul los datos correspondientes al grupo control (CL). Los puntos representan la media observada en la muestra, mientras que las barras de error representan los intervalos de confianza de 95% para la media estimada. Los asteriscos representan diferencias significativas entre grupos, uno para señalar un valor  $p < .05$ , y dos para señalar un valor  $p < .01$ ; las líneas punteadas representan diferencias intragrupo con una  $p < .01$ .

**Tabla 4***Descripción y comparación de potencia relativa entre grupos*

	EP (n=34)	CL (n=25)	MD	<i>p</i>	95% CI
<b>Anterior</b>					
Delta	26.14 (10.46)	22.62 (10.38)	3.52	.20	-1.98, 9.02
Theta	17.70 (8.17)	12.13 (4.88)	5.56	.004	1.88, 9.24
Alpha	28.82 (12.56)	16.95 (6.48)	11.87	<.001	6.37, 17.38
Beta	21.43 (8.34)	35.05 (10.00)	-13.61	<.001	-18.40, -8.83
Gamma	5.90 (3.82)	13.25 (6.96)	-7.35	<.001	-10.18, -4.51
<b>Posterior</b>					
Delta	16.54 (7.82)	20.66 (6.95)	-4.12	.04	-8.06, -0.18
Theta	17.78 (9.97)	14.67 (3.70)	3.11	.14	-1.08, 7.31
Alpha	40.32 (15.96)	28.62 (10.20)	11.70	.002	4.41, 19.00
Beta	20.43 (9.59)	28.62 (7.28)	-8.19	<.001	-12.78, -3.61
Gamma	4.92 (3.89)	7.43 (4.21)	-2.50	.02	-4.63, -0.37

*Nota.* Los datos descriptivos se presentan en porcentaje, siguiendo el formato de M (DE). MD representa la diferencia para la media EP-CL y 95% CI representa el intervalo de confianza de 95% estimado para esta diferencia.

**Tabla 5***Descripción y comparación de potencia relativa intragrupo*

	Anterior	Posterior	MD	<i>p</i>	95% CI
<b>EP (n=34)</b>					
Delta	26.14 (10.46)	16.54 (7.82)	9.60	<.001	7.41, 11.80
Theta	17.70 (8.17)	17.78 (9.97)	-0.08	.88	-1.24, 1.07
Alpha	28.82 (12.56)	40.32 (15.96)	-11.50	<.001	-13.99, -9.01
Beta	21.43 (8.34)	20.43 (9.59)	1.00	.40	-1.37, 3.37
Gamma	5.90 (3.82)	4.92 (3.89)	0.98	.11	-0.22, 2.18
<b>CL (n=25)</b>					
Delta	22.62 (10.38)	20.66 (6.95)	1.96	.24	-1.37, 5.29
Theta	12.13 (4.88)	14.67 (3.70)	-2.54	.002	-4.07, -1.00
Alpha	16.95 (6.48)	28.62 (10.20)	-11.67	<.001	-14.28, -9.06
Beta	35.05 (10.00)	28.62 (7.28)	6.42	.002	2.53, 10.32
Gamma	13.25 (6.96)	7.43 (4.21)	5.82	<.001	3.72, 7.93

*Nota.* Los datos descriptivos se presentan en porcentaje, siguiendo el formato de M (DE). MD representa la diferencia para la media Anterior-Posterior y 95% CI representa el intervalo de confianza de 95% estimado para esta diferencia.

## EEG en reposo: conectividad por ajuste de fase

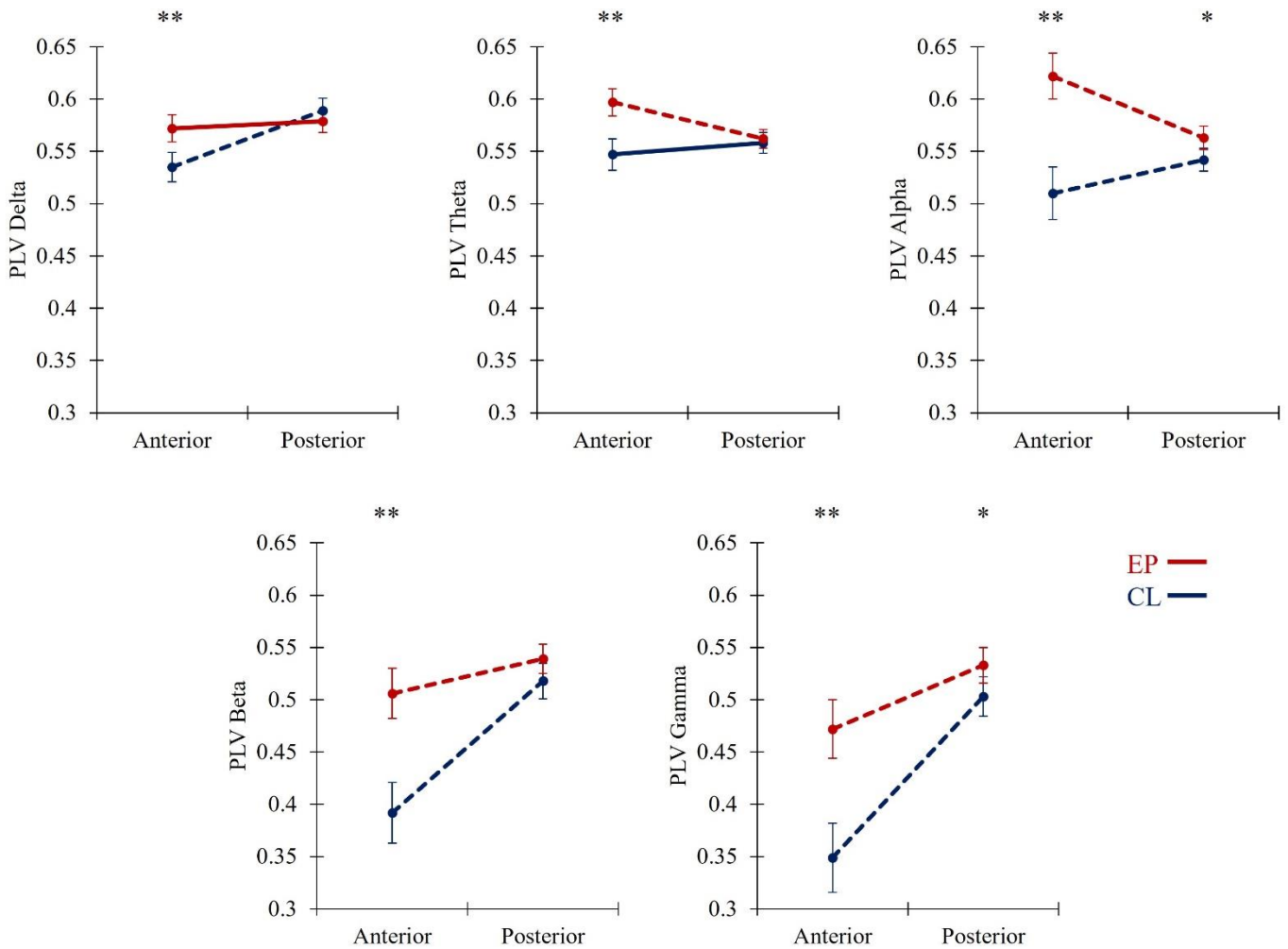
Se encontraron interacciones significativas entre grupo y ROI al comparar el PLV en todas las bandas electroencefalográficas: delta,  $F_{(1, 57)} = 15.89, p < .001, \eta_p^2 = .2$ ; theta,  $F_{(1, 57)} = 23.80, p < .001, \eta_p^2 = .29$ ; alpha,  $F_{(1, 57)} = 45.58, p < .001, \eta_p^2 = .44$ ; beta,  $F_{(1, 57)} = 31.35, p < .001, \eta_p^2 = .35$ ; y gamma,  $F_{(1, 57)} = 22.30, p < .001, \eta_p^2 = .28$ . En todas las bandas, los pacientes presentaron un mayor PLV en regiones anteriores en comparación con los participantes del grupo control. Las interacciones se muestran gráficamente en la Figura 10, mientras que las comparaciones por grupo en cada ROI se especifican en la Tabla 6.

En todas las bandas electroencefalográficas, el grupo CL presentó un PLV menor en regiones anteriores respecto a las posteriores, siendo la banda theta la única que en donde esta diferencia no resultó significativa. El grupo de pacientes presentó el mismo patrón, aunque no tan marcado, en las bandas rápidas beta y gamma; sin embargo, en las bandas theta y alpha, los pacientes presentaron mayor ajuste de fase en regiones anteriores respecto a las posteriores. Para la banda delta no hubo distinción en el PLV entre regiones en el grupo EP. Las comparaciones intragrupo se detallan en la Tabla 7.



**Figura 10**

*Valor de ajuste de fase: Interacción entre grupo y región de interés por banda de actividad electroencefalográfica*



*Nota.* Se muestran las comparaciones de potencia relativa por grupo, en cada región de interés y entre las distintas bandas de actividad electroencefalográfica. En rojo se presentan los datos del grupo de pacientes con enfermedad de Parkinson (EP) y en azul los datos correspondientes al grupo control (CL). Los puntos representan la media observada en la muestra, mientras que las barras de error representan los intervalos de confianza de 95% para la media estimada. Los asteriscos representan diferencias significativas entre grupos; uno para señalar un valor  $p < .05$ , y dos para señalar un valor  $p < .01$ ; las líneas punteadas representan diferencias intragrupo con una  $p < .01$ .

**Tabla 6***Descripción y comparación del ajuste de fase entre grupos*

	EP (n=34)	CL (n=25)	MD	<i>p</i>	95% CI
<b>Anterior</b>					
Delta	.572 (.039)	.535 (.029)	.036	<.001	.018, .055
Theta	.597 (.044)	.547 (.027)	.050	<.001	.030, .070
Alpha	.622 (.066)	.510 (.055)	.112	<.001	.079, .144
Beta	.506 (.077)	.392 (.065)	.115	<.001	.077, .153
Gamma	.472 (.097)	.349 (.059)	.123	<.001	.079, .167
<b>Posterior</b>					
Delta	.579 (.031)	.589 (.029)	-.011	.18	-.027, .005
Theta	.562 (.027)	.558 (.024)	.003	.63	-.010, .017
Alpha	.563 (.030)	.542 (.030)	.020	.01	.004, .036
Beta	.539 (.041)	.518 (.045)	.021	.07	-.001, .043
Gamma	.533 (.051)	.503 (.045)	.030	.02	.004, .055

*Nota.* Los datos descriptivos se presentan en valor de ajuste de fase, siguiendo el formato de M (DE). MD representa la diferencia para la media EP-CL y 95% CI representa el intervalo de confianza de 95% estimado para esta diferencia.

**Tabla 7***Descripción y comparación del ajuste de fase intragrupo*

	Anterior	Posterior	MD	<i>p</i>	95% CI
<b>EP (n=34)</b>					
Delta	.572 (.039)	.579 (.031)	-.007	.40	-.024, .010
Theta	.597 (.044)	.562 (.027)	.036	<.001	.022, .049
Alpha	.622 (.066)	.563 (.030)	.059	<.001	.040, .077
Beta	.506 (.077)	.539 (.041)	-.033	.008	-.057, -.009
Gamma	.472 (.097)	.533 (.051)	-.060	<.001	-.089, -.032
<b>CL (n=25)</b>					
Delta	.535 (.029)	.589 (.029)	-.054	<.001	-.070, -.038
Theta	.547 (.027)	.558 (.024)	-.011	.105	-.025, .002
Alpha	.510 (.055)	.542 (.030)	-.032	.003	-.053, -.012
Beta	.392 (.065)	.518 (.045)	-.127	<.001	-.150, -.103
Gamma	.349 (.059)	.503 (.045)	-.154	<.001	-.181, -.127

*Nota.* Los datos descriptivos se presentan en valor de ajuste de fase, siguiendo el formato de M (DE). MD representa la diferencia para la media Anterior-Posterior y 95% CI representa el intervalo de confianza de 95% estimado para esta diferencia.

## Potenciales relacionados a eventos

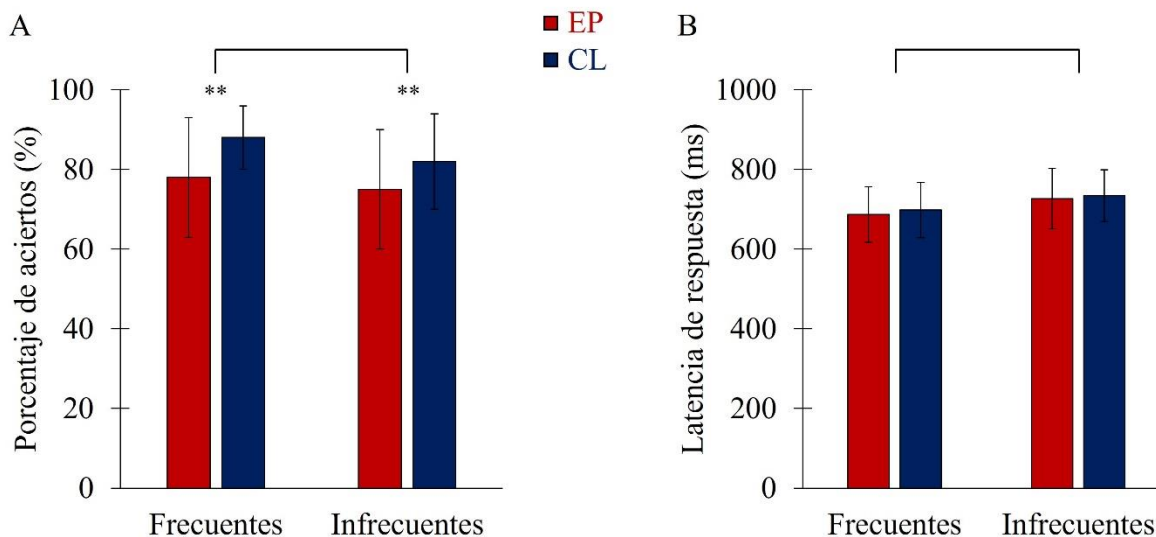
Las comparaciones de los datos conductuales de la tarea *oddball* se hicieron mediante análisis de varianza mixtos considerando la condición (frecuente/infrecuente) como factor intra-sujetos y el grupo como factor inter-sujetos.

Para el porcentaje de aciertos se encontraron efectos principales significativos tanto de grupo,  $F_{(1, 57)} = 6.59, p = .01, \eta_p^2 = .10$ , como de condición,  $F_{(1, 57)} = 20.70, p < .001, \eta_p^2 = .27$ , presentando mayor porcentaje de aciertos el grupo CL ( $M = 85.24, SE = 2.54$ ) que el grupo EP ( $M = 76.66, SE = 2.18$ ), independientemente de la condición, y observándose más aciertos ante los estímulos frecuentes ( $M = 83.19, SE = 1.68$ ) que ante los infrecuentes ( $M = 78.72, SE = 1.80$ ), independientemente del grupo.

En el caso de la latencia de respuesta, sólo se observó un efecto de condición,  $F_{(1, 57)} = 119.1, p < .001, \eta_p^2 = .68$ , presentándose latencias de respuesta mayores ante estímulos infrecuentes ( $M = 730.71, SE = 9.42$ ) que ante estímulos frecuentes ( $M = 692.68, SE = 9.12$ ), independientemente del grupo. La Figura 11 muestra estos datos separados por grupo y por condición.

**Figura 11**

*Datos conductuales de tarea oddball*



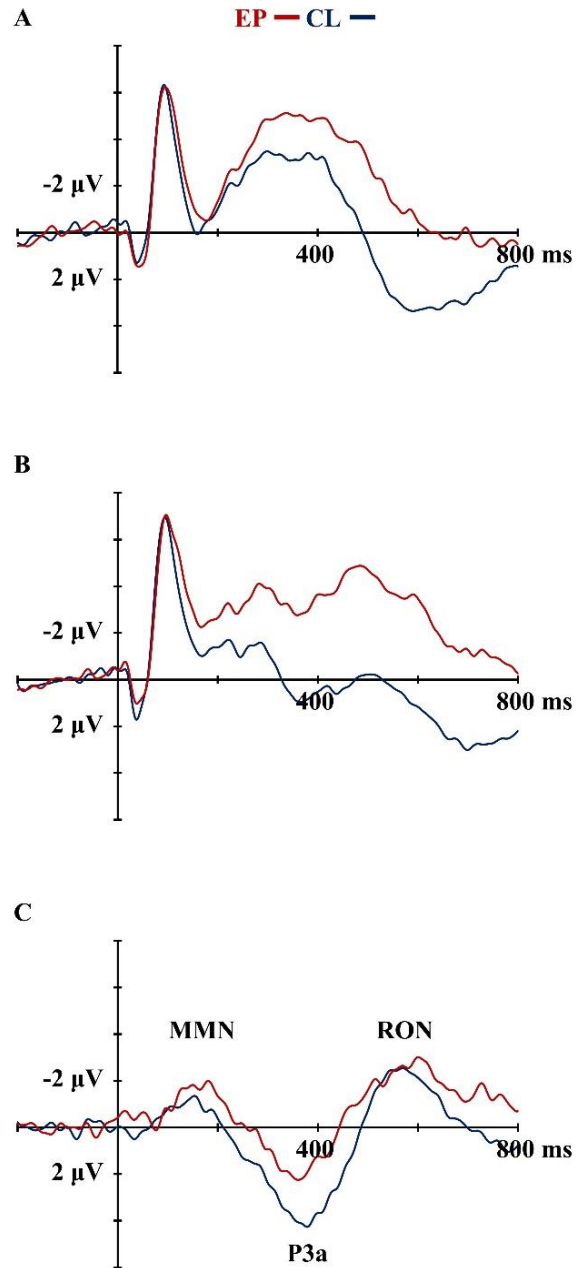
*Nota.* Se ilustran las medias y desviaciones estándar para cada grupo y en cada condición (respuestas ante estímulos frecuentes o infrecuentes), correspondientes al porcentaje de aciertos (A) y latencia de respuesta (B) ante la tarea *oddball*. Las barras rojas representan al grupo de pacientes con enfermedad de Parkinson (EP) y las azules al grupo control (CL). Los asteriscos señalan los efectos de grupo  $**p = .01$ ; los corchetes señalan efectos de condición, con un valor  $p < .001$ .

Las comparaciones de latencia y amplitud media de los PRE se hicieron sobre el potencial trifásico de distracción (PRE de estímulos infrecuentes – PRE de estímulos frecuentes, Figura 12) en el canal Fz, por medio de pruebas *t* de Student para grupos independientes.

No se encontraron diferencias significativas para la latencia de ninguno de los potenciales. En cuanto a la amplitud media, no se observaron diferencias significativas para la RON, sin embargo, la MMN fue de mayor tamaño (más negativa) en el grupo de pacientes que en el grupo control, mientras que la onda P3a fue de menor amplitud en el grupo de pacientes con respecto al grupo control. Las mediciones precisas se especifican en la Tabla 8.

## Figura 12

Representación gráfica de los PRE en la derivación Fz



*Nota.* El eje  $x$  muestra el tiempo a partir de la aparición del estímulo y el eje  $y$  la amplitud en voltaje. A. Muestra la onda generada ante la aparición de estímulos frecuentes; B. Muestra la onda generada ante la aparición de estímulos infrecuentes; C. Muestra la onda diferencial. Abreviaturas: CL, grupo control; EP, grupo de enfermedad de Parkinson; MMN, Mismatch Negativity; RON, Reorienting Negativity.

**Tabla 8***Descripción y comparación de potenciales relacionados a eventos entre grupos*

	EP (n=34)	CL (n=25)	t (57)	p	d de Cohen	BCa 95% CI
MMN: latencia (ms)	164.2 (38.7)	162.0 (34.0)	0.2	.81	0.06	-15.5, 18.9
MMN: amplitud media ( $\mu$ V)	-3.3 (1.8)	-2.2 (1.4)	-2.3	.02	-0.6	-1.9, -0.08
P3a: latencia (ms)	348.9 (44.1)	351.6 (45.6)	-0.2	.82	-0.06	-23.3, 17.7
P3a: amplitud media ( $\mu$ V)	3.6 (2.2)	5.5 (2.7)	-2.8	.008	-0.7	-3.2, -0.6
RON: latencia (ms)	586.6 (59.7)	580.9 (69.0)	0.3	.74	0.09	-25.3, 35.9
RON: amplitud media ( $\mu$ V)	-4.9 (2.3)	-4.1 (2.9)	-1.2	.22	-0.3	-2.2, 0.8

*Nota.* Los datos descriptivos se presentan en formato M (DE). BCa 95% CI representa el intervalo de confianza de sesgo corregido y acelerado de 95% para la diferencia media EP-CL. MMN - Mismatch Negativity, RON - Reorienting Negativity.

## **Asociaciones entre variables clínicas, neuropsicológicas y electroencefalográficas**

La exploración de asociaciones entre las variables clínicas, cognitivas y electrofisiológicas dentro del grupo de pacientes con EP se hizo mediante correlación de Pearson. Siguiendo los criterios teóricos y estadísticos detallados en el método, se incluyeron las siguientes variables:

- ◆ Clínicas: años de evolución de la enfermedad, severidad motora, dosis diaria equivalente de levodopa, severidad no motora, sintomatología depresiva y sintomatología ansiosa.
- ◆ Neuropsicológicas: funcionamiento cognitivo general (CASI), funciones ejecutivas, atención, memoria de trabajo, habilidades visuoespaciales, lenguaje y memoria.
- ◆ Electroencefalográficas: PR de todas las bandas electroencefalográficas y en cada ROI, PLV de cada banda electroencefalográfica en regiones frontales, amplitud media de MMN y amplitud media de P3a.

La Tabla 9 muestra las asociaciones entre las distintas medidas clínicas de los pacientes y sus datos neuropsicológicos y electroencefalográficos. La variable clínica que presentó más relaciones significativas fue la dosis diaria equivalente de levodopa, que se asoció de forma negativa con el funcionamiento cognitivo general y con los dominios de memoria de trabajo, habilidades visuoespaciales y memoria. También mostró una correlación positiva con el PLV para la banda theta en regiones anteriores y negativa con la amplitud media de la onda P3a. Los años de evolución de la enfermedad no se relacionaron de manera significativa con ninguna de las variables neuropsicológicas ni electroencefalográficas, salvo con el PLV para la banda theta en zonas anteriores, indicando que entre más años de evolución mayor conectividad de las regiones frontales en la banda theta. La severidad motora se relacionó negativamente y de forma significativa con las mediciones de atención y habilidades visuoespaciales, indicando que, a mayor severidad motora, menor funcionamiento cognitivo en estos dominios. La severidad no motora se relacionó de forma positiva con la PR de theta en regiones posteriores, mientras que la sintomatología depresiva se asoció negativamente con el desempeño en tareas atencionales y con la PR de la banda gamma en regiones posteriores. No se encontraron asociaciones significativas de la sintomatología ansiosa con ninguna de las variables neuropsicológicas y electroencefalográficas de interés.

<b>Tabla 9</b>						
<i>Asociaciones entre variables clínicas, neuropsicológicas y electroencefalográficas en pacientes con enfermedad de Parkinson</i>						
	Evolución (años)	Severidad motora (MDS-UPDRS III)	Dosis diaria equivalente L-DOPA	Severidad no motora (PD NMS Quest)	Sintomatología depresiva (BDI)	Sintomatología ansiosa (BAI)
CASI	.09	-.32	<b>-.36*</b>	-.13	-.33	-.18
Funciones Ejecutivas	.18	-.30	-.16	-.31	-.30	-.28
Atención	.10	<b>-.34*</b>	-.24	-.17	<b>-.37*</b>	-.27
Memoria de trabajo	-.14	-.28	<b>-.54**</b>	-.25	-.20	-.23
Habilidades Visuoespaciales	-.003	<b>-.35*</b>	<b>-.43*</b>	-.04	-.06	-.10
Lenguaje	.08	-.16	-.29	-.11	-.26	-.02
Memoria	.03	-.30	<b>-.45**</b>	-.08	-.33	-.02
PR Delta Anterior	.06	.14	-.005	-.10	-.08	-.10
PR Theta Anterior	.17	.22	.10	.33	.29	.16
PR Alpha Anterior	-.03	-.04	-.08	-.06	.10	-.03
PR Beta Anterior	-.17	-.32	-.08	-.10	-.23	.008
PR Gamma Anterior	-.05	-.006	.22	.01	-.22	.04
PR Delta Posterior	.06	.12	-.007	.03	.05	.03
PR Theta Posterior	.24	.29	.24	<b>.35*</b>	.31	.16
PR Alpha Posterior	-.09	-.04	-.02	-.10	.07	-.02
PR Beta Posterior	-.17	-.29	-.25	-.15	-.32	-.09
PR Gamma Posterior	.09	-.10	.10	-.20	<b>-.39*</b>	-.18
PLV Delta Anterior	.32	.21	.27	.04	.01	-.07
PLV Theta Anterior	<b>.37*</b>	.32	<b>.39*</b>	.22	.18	.01
PLV Alpha Anterior	-.02	.10	.01	.08	.05	.14
PLV Beta Anterior	.08	.04	-.08	.11	-.06	.05
PLV Gamma Anterior	.09	.14	.01	.05	-.16	-.12
MMN (amplitud media)	.15	.04	-.03	.03	-.02	.05
P3a (amplitud media)	-.06	-.02	<b>-.34*</b>	-.26	-.05	-.06

*Nota.* Se presentan las correlaciones bivariadas de Pearson entre variables clínicas y variables electrofisiológicas y neuropsicológicas dentro del grupo de pacientes con enfermedad de Parkinson. CASI - Cognitive Abilities Screening Instrument, BAI - Beck Anxiety Inventory, BDI - Beck Depression Inventory, MDS-UPDRS III - Escala unificada de la enfermedad de Parkinson modificada por la Sociedad de Trastornos del Movimiento, PD NMS Quest - Cuestionario de síntomas no motores, PLV - Valor de Ajuste de Fase, PR - Potencia Relativa. \* p ≤ .05, \*\* p ≤ .01.



En la Tabla 10 se presentan las correlaciones entre las variables neuropsicológicas y las variables electroencefalográficas dentro del grupo de pacientes. Respecto a la PR, la banda theta frontal se relacionó negativamente con el dominio de atención, mientras que la banda beta se relacionó de forma positiva con el mismo dominio cognitivo. No se encontraron asociaciones significativas entre PLV frontal en bandas lentas y la cognición de los pacientes, sin embargo, se encontraron relaciones positivas significativas entre el PLV frontal en la banda beta y la cognición general, así como el dominio de lenguaje; también se encontraron asociaciones positivas entre el PLV frontal en la banda gamma y el funcionamiento cognitivo general, así como el dominio de memoria. La amplitud media de la MMN se relacionó positivamente con los dominios de funcionamiento ejecutivo, atención y lenguaje, recordando que la amplitud de la MMN se encuentra en valores negativos, lo que significa que, entre más positiva (más pequeña), mejor ejecución de estos dominios. No se encontraron correlaciones significativas entre la amplitud de la onda P3a y el funcionamiento cognitivo en ningún dominio. Todas las correlaciones significativas presentadas en la Tabla 10 fueron de tamaño mediano.

**Tabla 10**  
*Asociaciones entre variables neuropsicológicas y electroencefalográficas en el grupo de pacientes con enfermedad de Parkinson*

	CASI	Funciones Ejecutivas	Atención	Memoria de Trabajo	Habilidades Visuoespaciales	Lenguaje	Memoria
PR Delta Anterior	-.06	-.11	-.12	-.05	-.18	-.007	.10
PR Theta Anterior	-.09	-.30	<b>-.42*</b>	.24	-.06	-.25	-.10
PR Alpha Anterior	.04	.14	.07	.08	.12	.09	-.12
PR Beta Anterior	.12	.20	<b>.39*</b>	.22	.15	.15	.14
PR Gamma Anterior	-.02	.03	.16	-.06	-.11	-.07	.05
PR Delta Posterior	-.17	-.29	<b>-.39*</b>	-.19	-.19	-.10	.05
PR Theta Posterior	-.21	<b>-.36*</b>	<b>-.53*</b>	<b>-.39*</b>	-.16	<b>-.35*</b>	-.22
PR Alpha Posterior	-.009	.18	.09	.05	.09	.04	-.20
PR Beta Posterior	.32	.25	<b>.55**</b>	<b>.45**</b>	.21	.32	<b>.41*</b>
PR Gamma Posterior	.16	.16	<b>.39*</b>	.08	-.10	.14	.25
PLV Delta Anterior	.03	.09	-.23	-.12	-.07	-.10	-.17
PLV Theta Anterior	-.07	-.02	-.30	-.15	-.16	-.12	-.26
PLV Alpha Anterior	.19	.18	.11	.11	.14	.29	.09
PLV Beta Anterior	<b>.36*</b>	.18	.26	.20	.30	<b>.37*</b>	.31
PLV Gamma Anterior	<b>.36*</b>	.20	.28	.25	.27	.32	<b>.34*</b>
MMN (amplitud media)	.30	<b>.43*</b>	<b>.49**</b>	.14	.27	<b>.48**</b>	.25
P3a (amplitud media)	.17	.11	.19	.25	.10	.31	.28

Nota. Se presentan las correlaciones bivariadas de Pearson entre variables neuropsicológicas y electrofisiológicas dentro del grupo de pacientes con enfermedad de Parkinson. CASI - Cognitive Abilities Screening Instrument, PLV - Valor de Ajuste de Fase, PR - Potencia Relativa. \* p ≤ .05, \*\* p ≤ .01.

Se exploraron las asociaciones entre variables electroencefalográficas y neuropsicológicas considerando la progresión y severidad de la enfermedad como variables moderadoras. Ningún modelo que consideró los años de progresión como variable moderadora resultó estadísticamente significativo.

La Tabla 11 resume los modelos de moderación que resultaron estadísticamente significativos y que fueron construidos para probar la interacción entre la severidad de la enfermedad y las variables electroencefalográficas como predictoras del funcionamiento cognitivo. Se presentan los modelos cuya región de significancia contempló al menos el 50% de los datos y que son más probables de extrapolarse a otras muestras con características similares a la nuestra (Cohen et al., 2015; Darlington & Hayes, 2017; Hayes, 2018; Miles & Shervin, 2001). La Figura 13 los representa de manera gráfica.

El Modelo A indica una interacción significativa entre la amplitud media de la onda P3a y el grado de severidad motora como predictores del funcionamiento cognitivo general, donde existe una relación positiva entre la amplitud de la P3a y el funcionamiento cognitivo, pero únicamente cuando las afecciones motoras son leves a moderadas (MDS-UPDRS III menor a 21).

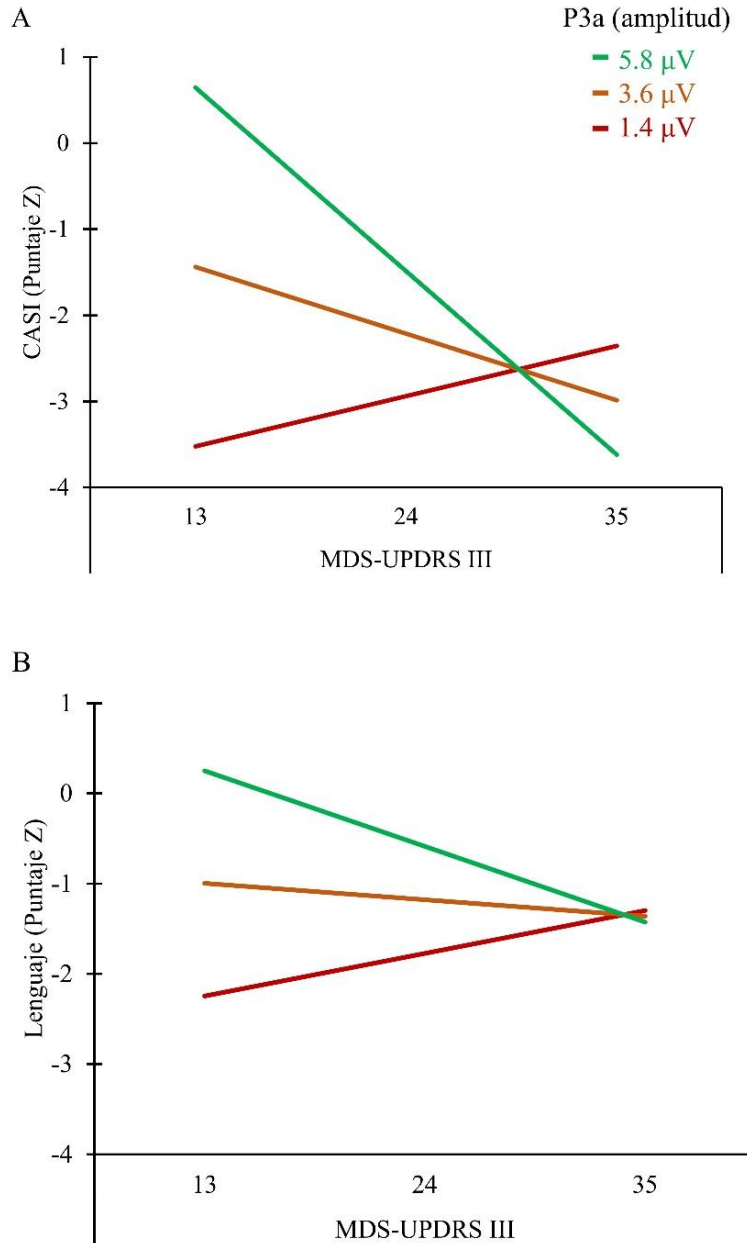
El Modelo B presenta una interacción semejante a la del Modelo A, pero considerando la onda P3a como predictora de la ejecución en lenguaje, lo que significa que, su amplitud se relaciona de forma positiva con la ejecución de este dominio, pero únicamente cuando la severidad de afección motora es leve a moderada (MDS-UPDRS III menor a 26).

<b>Tabla 11</b>				
<i>Modelos de moderación predictores de funcionamiento cognitivo en pacientes con enfermedad de Parkinson</i>				
Variables	R <sup>2</sup> (p)	Cambio en R <sup>2</sup>	Coefficientes (p)	Región de significancia
<b>Modelo A</b>				
y = CASI	.26 (.02)	.14	b <sub>0</sub> = -6.55 (.02)	Efecto positivo cuando w ≤
x = P3a Amplitud Media			b <sub>1</sub> = 1.64 (.02)	21.21 (50% de los datos)
w = MDS-UPDRS III			b <sub>2</sub> = 0.13 (.19)	
			b <sub>3</sub> = -0.05 (.02)	
<b>Modelo B</b>				
y = Lenguaje	.24 (.04)	.11	b <sub>0</sub> = -4.09 (.008)	Efecto positivo cuando w ≤
x = P3a Amplitud Media			b <sub>1</sub> = 0.90 (.01)	25.58 (61.8% de los datos)
w = MDS-UPDRS III			b <sub>2</sub> = 0.08 (.13)	
			b <sub>3</sub> = -0.03 (.04)	

*Nota.* Se presentan modelos de moderación que predicen el funcionamiento cognitivo a partir de medidas electrofisiológicas en interacción con la severidad de la enfermedad. CASI - Cognitive Abilities Screening Instrument, MDS-UPDRS III - Escala unificada de la enfermedad de Parkinson modificada por la Sociedad de Trastornos del Movimiento, w - variable moderadora, x - variable predictora, y - variable resultante.

**Figura 13**

*Modelos de moderación predictores de funcionamiento cognitivo en enfermedad de Parkinson*



*Nota.* El eje  $x$  muestra la severidad motora de la enfermedad y el eje  $y$  el dominio cognitivo evaluado. Las letras señalan el modelo correspondiente a cada gráfica. Abreviaturas: CASI, Cognitive Abilities Screening Instrument; MDS-UPDRS III, Escala unificada de la enfermedad de Parkinson modificada por la Sociedad de Trastornos del Movimiento parte III.

## **DISCUSIÓN**

El objetivo de este proyecto de tesis fue conocer las características electroencefalográficas y clínicas asociadas con el funcionamiento cognitivo en pacientes con enfermedad de Parkinson. A continuación, se discuten los hallazgos principales siguiendo el orden de los objetivos específicos del estudio.

### **Características clínicas del grupo de pacientes con enfermedad de Parkinson**

La muestra clínica de la presente investigación estuvo conformada por pacientes que ya se encontraban recibiendo intervención farmacológica y fueron evaluados en estado ON, que presentaron relativamente pocos años de evolución de la enfermedad ( $5.7 \pm 3.1$ ) y severidad de sintomatología motora leve a moderada (MDS-UPDRS III =  $23.8 \pm 11.2$ ). La mayor parte de la muestra (78%) se encontraba en los estadios iniciales de Hoehn y Yahr (1 o 2), el resto en estadio 3 y solamente un participante fue evaluado en estadio 4. Estas características clínicas son consideradas para la presente discusión e interpretación de los resultados.

Metodológicamente, se logró controlar que el grupo de participantes sanos no difiriera de los pacientes en nivel de escolaridad ni en proporción de sexo o lateralidad manual; no obstante, el grupo clínico presentó niveles más elevados de sintomatología depresiva y ansiosa. Esto era esperado dado que, la prevalencia de estas condiciones es más alta en la población con EP que en la población en general, se suelen manifestar desde etapas tempranas del padecimiento, pueden presentarse de forma comórbida y estar fuertemente correlacionadas (Poletti et al., 2012; Wee et al., 2016).

En el presente estudio, la depresión y la ansiedad no formaron parte central de ninguno de los objetivos, sin embargo, se registraron como variables clínicas de control y se exploró su asociación con las variables neuropsicológicas y electroencefalográficas de interés. Como se muestra en la Tabla 2, estas variables no contribuyeron de forma significativa para explicar el funcionamiento cognitivo de los participantes, mientras que el grupo de pertenencia (EP o CL) sí lo hizo. Por otro lado, la Tabla 9 muestra que, dentro del grupo clínico, al examinar la asociación de estas variables

psiquiátricas con las variables neuropsicológicas, solamente se encontró una asociación negativa significativa entre el nivel de depresión y el funcionamiento cognitivo en el dominio de atención.

La relación entre estas variables psiquiátricas y la cognición en pacientes con EP no es un área ampliamente explorada, sin embargo, algunas investigaciones apuntan a una asociación negativa entre estas, por ejemplo, entre la presencia de depresión y la ejecución en tareas de fluidez verbal o evocación de listas de palabras (Poletti et al., 2012) o la presencia de ansiedad y la ejecución en tareas de cambio de set atencional como el TMT-B (Reynolds et al., 2017). Sin embargo, es importante considerar que estos estudios también reportan la no asociación con el resto de pruebas administradas durante la evaluación. Además, estudios con muestras amplias de pacientes recién diagnosticados (Muslimovic et al., 2005) o con pocos años de evolución (Aarsland et al., 2010) han encontrado una prevalencia más elevada de depresión y ansiedad, que no contribuye significativamente al momento de explicar las alteraciones cognitivas de los pacientes, similar a lo reportado en los modelos de regresión presentados en la Tabla 2.

Si bien el objetivo central de esta investigación fue reconocer variables asociadas al funcionamiento cognitivo de los pacientes, también se exploró la asociación entre la sintomatología psiquiátrica y otras variables clínicas de la EP, encontrando que la severidad de la sintomatología motora evaluada mediante el MDS-UPDRS III se relacionó positivamente con la severidad de la sintomatología depresiva sin llegar a la significancia estadística ( $r = .30, p = .08$ ), y de forma significativa con la sintomatología ansiosa ( $r = .40, p = .02$ ). Tanto los niveles de depresión como de ansiedad se asociaron de forma significativa con la cantidad de síntomas no motores presentes en el grupo clínico ( $r = .47, p = .005$  y  $r = .52, p = .002$  respectivamente). Además, la relación entre estas dos variables psiquiátricas también fue grande en los pacientes ( $r = .59, p < .001$ ). No se encontraron asociaciones significativas entre las variables psiquiátricas ni los años de evolución de la enfermedad o la dosis equivalente diaria de levodopa (Anexo 1).

Recientemente Cong et al. (2022) condujeron un meta-análisis basado en 129 estudios, que contempló datos de 38,304 participantes de 28 países, encontrando una prevalencia agrupada de depresión en EP del 38%. La presencia de depresión se relacionó con variables demográficas como ser mujer y tener un bajo nivel de escolaridad; con variables clínicas como un inicio temprano de

la enfermedad, mayor duración de la misma y presentar sintomatología motora severa. Respecto a sintomatología no motora, se relacionó con niveles elevados de apatía, fatiga y ansiedad. De la misma forma, se ha reportado el nivel de ansiedad en los pacientes asociado con estadios avanzados de la enfermedad, mayor severidad de la sintomatología motora, mayor duración de la enfermedad, menor nivel educativo y sintomatología depresiva más elevada (Reynolds et al., 2017). En la presente investigación, las variables psiquiátricas se asociaron primordialmente con la severidad motora y no motora de la enfermedad, lo que concuerda con los reportes anteriores y apunta a la manifestación de estos síntomas como una reacción ante el decremento de la calidad de vida que acompaña la presencia y el desarrollo de la EP (Quelhas & Costa, 2009).

En resumen, los datos recabados referentes a variables psiquiátricas en esta muestra de pacientes apuntan a que: 1) Como es esperado, existe una mayor prevalencia y severidad de sintomatología depresiva y ansiosa dentro del grupo de pacientes. 2) Estas variables no contribuyen de forma significativa para explicar el funcionamiento cognitivo de los pacientes, tal y como se ha reportado con anterioridad (Aarsland et al., 2010; Muslimovic et al., 2005). 3) La severidad de estos síntomas se asocia con la severidad de la enfermedad tanto en el ámbito motor como en el no motor, independientemente de los años de evolución del padecimiento, por lo que podría reflejar el impacto emocional que implica vivir con una enfermedad neurodegenerativa que decrementa la calidad de vida de los pacientes y sus cuidadores (Quelhas & Costa, 2009; Wee et al., 2016). 4) El que estos síntomas no se relacionen con la dosis equivalente diaria de levodopa sustenta la hipótesis del punto anterior, implicando además mecanismos neurobiológicos distintos a la disfunción dopaminérgica que acompaña el debut de la enfermedad (Poletti et al., 2012).

### **Funcionamiento cognitivo en la enfermedad de Parkinson**

El primer objetivo de esta investigación fue describir el funcionamiento cognitivo ante la presencia de EP, donde hipotetizamos que se observaría un menor desempeño por parte del grupo clínico en al menos la evaluación del funcionamiento cognitivo general y en el dominio ejecutivo. Para ello, la evaluación neuropsicológica se realizó considerando los criterios internacionales de la MDS para la valoración cognitiva del paciente con EP, por lo que cada dominio fue evaluado mediante dos pruebas de las sugeridas por este comité de expertos (Litvan et al., 2012). Así mismo, se utilizó



una prueba de rastreo (CASI) para la evaluación general del funcionamiento cognitivo. Este instrumento fue diseñado como una herramienta de tamizaje para la detección de demencia, que se diferencia de otros instrumentos de rastreo como el MoCA o el MMSE en su longitud y la diversidad de dominios cognitivos que considera durante la evaluación, lo que le permite emplearlo como prueba de seguimiento en diversas patologías neurodegenerativas (Teng et al., 1994), además es un instrumento que ha sido empleado anteriormente para la obtención de datos neuropsicológicos de este grupo clínico (Chen et al., 2017; Chiu et al., 2016; Lu et al., 2016; Pai & Chan, 2001).

La evaluación del funcionamiento cognitivo general mediante el CASI permitió identificar que, en promedio, el grupo clínico presentó una ejecución dos desviaciones estándar por debajo de lo esperado ( $M = -2.2$ ,  $DE = 2.8$ ) para la población de la misma edad y nivel educativo ( $M = 0.0$ ,  $DE = 1.0$ ). Sin embargo, es importante notar que la variabilidad de los datos fue casi 3 veces más elevada dentro del grupo EP respecto al grupo CL, lo que implica que algunos de los pacientes evaluados se encontraban sin afecciones cognitivas, en un nivel equiparable al grupo control, mientras que otros presentaban alteraciones cognitivas evidentes. Al considerar esta diferencia en la variabilidad, el tamaño del efecto de la diferencia entre ambos grupos fue de una desviación estándar ponderada.

En un estudio multicéntrico que consideró a un total de 1,346 pacientes con EP con duración de la enfermedad (6.1 años) y severidad motora (MDS-UPDRS III = 21.6) promedio semejantes a las de la muestra de esta investigación, se reportó una incidencia de deterioro cognitivo leve del 25.8%, lo que sugiere que una cuarta parte de la población clínica podría presentar afecciones en al menos un dominio cognitivo, aún en estadios iniciales de la enfermedad (Aarsland et al., 2010), por lo que es esperable que nuestra muestra clínica presentara puntajes significativamente menores que el grupo CL, mayor variabilidad y que además incluyera pacientes que ya manifiestan DCL.

Dado que no hay un consenso respecto a las tareas exactas que emplear para la valoración de cada dominio cognitivo en pacientes con EP y que la recomendación es incluir al menos dos pruebas por dominio (Litvan et al., 2012), resulta relevante precisar el tipo de tareas empleadas en la presente investigación. Así mismo, cabe señalar que, en los criterios propuestos por la MDS para

la evaluación del paciente con EP, se considera la atención y la memoria de trabajo dentro de un mismo dominio, funcionalmente distinto del ejecutivo (Litvan et al., 2012). Por otra parte, muchas veces la memoria de trabajo se suele incluir como parte de la evaluación de las funciones ejecutivas (Ostrosky-Solís et al., 1991; 2007). En esta investigación se intentó separar cada uno de estos procesos para esclarecer con mayor precisión los tipos de déficits que pudiesen manifestar los pacientes.

Para la evaluación del funcionamiento ejecutivo se incluyeron tareas de flexibilidad cognitiva (M-WCST), inhibición y cambio del set atencional (FDT); la memoria de trabajo se evaluó a través de tareas que implican la retención y manipulación de información auditiva (dígitos en regresión y sucesión de letras y números); el dominio atencional mediante tareas de atención sostenida y selectiva en modalidad auditiva y visual (TBA y detección visual, respectivamente); para la evaluación de habilidades visuoespaciales se consideró la ejecución en tareas visuoperceptuales y visuconstructivas (test de reloj y copia de ROCF); para el lenguaje se utilizó una prueba de denominación (Boston) y una tarea de fluidez verbal semántica (animales); finalmente la memoria se midió mediante la evocación diferida de estímulos verbales (lista de palabras) y visuales (ROCF).

Como se aprecia en la Tabla 3, de forma general, el grupo de pacientes con EP presentó puntuaciones menores que el grupo CL en cada dominio evaluado. La variabilidad fue mayor en el grupo clínico que en el grupo CL, especialmente en las medidas referentes a funcionamiento cognitivo general, habilidades visuoespaciales, funciones ejecutivas y lenguaje, es por ello, que se utilizó la prueba *t* de Welch, que permite realizar las comparaciones cuando se viola el supuesto de homogeneidad de varianzas. Estos dominios fueron también aquellos donde el tamaño del efecto fue mayor, pues los pacientes presentaron puntuaciones entre .7 y hasta una desviación estándar ponderada por debajo de la ejecución de los participantes sanos. Los dominios más conservados en los pacientes fueron el de memoria en general y memoria de trabajo, este último sin alcanzar una diferencia estadísticamente significativa respecto al grupo CL.

El dominio cognitivo específico donde se observó mayor alteración fue el ejecutivo, donde en promedio, el grupo EP obtuvo puntajes 1.5 desviaciones estándar por debajo del grupo control.

Este dominio es el que se ha reportado con mayor afectación en los pacientes con EP desde estadios iniciales de la enfermedad (Chen et al., 2017; Muslimovic et al., 2005), generalmente explicada por la depleción dopaminérgica en circuitos fronto-estriatales que altera el funcionamiento de la corteza prefrontal dorsolateral y se manifiesta como rigidez cognitiva (Leh et al., 2012), problemas de inhibición conductual (Brück et al., 2001) y fallas en el cambio del set atencional (Lewis et al., 2003), tal y como se manifestó en los pacientes de nuestra muestra. Estos resultados confirman lo reportado con anterioridad y apuntan a que probablemente, las actividades que requieren flexibilidad, inhibición y alternancia atencional son las más afectadas en los pacientes con EP y son evidentes desde etapas iniciales de la enfermedad, sugiriendo alteraciones tempranas en sistemas de control ejecutivo frontoparietales (Gratwicke et al., 2015; Petersen & Posner, 2012).

Para el estudio de la atención en la EP es común el empleo de tareas que evalúan el tiempo de reacción o la capacidad de alternancia atencional (Dujardin et al., 2013), la cual, en el caso de esta investigación, fue evaluada dentro del dominio ejecutivo. Las pruebas empleadas para el estudio de la atención en este estudio no se centraron en las modalidades dividida o alternante, sino en las modalidades sostenida y selectiva, donde el grupo clínico presentó una ejecución significativamente más baja que el grupo control. Esto resulta esperado, ya que se ha reportado consistentemente que este dominio, en conjunto con el ejecutivo suelen ser los más afectados desde etapas tempranas del padecimiento (Chen et al., 2017; Muslimovic et al., 2005), presumiblemente debido a las alteraciones de los sistemas dopaminérgicos fronto-estriatal y mesocortical que inervan a las cortezas frontales (Gratwicke et al., 2015).

La atención selectiva específicamente ya se ha reportado afectada en los pacientes con EP, tanto en modalidad auditiva (Vierregge et al., 1994) como visual (Maddox et al., 1996). Esta modalidad atencional también ha sido estudiada mediante mediciones electroencefalográficas como el *PRE Processing Negativity* (Stam et al., 1993; Vierregge et al., 1994), encontrando además correlaciones significativas entre este y la ejecución de otras pruebas neuropsicológicas del dominio ejecutivo como el test de Stroop, el TMT o tareas de fluidez verbal. Considerando estos datos, resulta esperable que dos de los dominios específicos con mayor diferencia entre el grupo EP y el grupo CL sean el ejecutivo y el atencional, puesto que ambos comparten sistemas neurales de procesamiento.

Petersen y Posner (2012) sugieren que la red ejecutiva atencional puede dividirse en dos sistemas: el sistema cíngulo-opercular que actúa como una base atencional estable y permite el sostenimiento de la misma; y el sistema frontoparietal, encargado del control atencional momento a momento durante la ejecución de las tareas, que facilita el monitoreo, la alternancia y el ajuste de respuestas en tiempo real en función de las demandas de la actividad. De acuerdo con este modelo, las tareas empleadas para la evaluación de la atención en esta investigación requerirían de un adecuado funcionamiento de ambas redes, mientras que las pruebas del dominio ejecutivo implicarían una mayor participación del sistema frontoparietal debido al procesamiento adicional requerido por la propia complejidad de las tareas. Nuestros datos apuntan a que los pacientes con EP presentan dificultades de atención sostenida y selectiva a los que pueden adicionarse dificultades para la alternancia o redireccionamiento de estos recursos en función de la demanda cognitiva de la actividad en curso.

En relación con la memoria de trabajo, los pacientes con EP presentaron puntuaciones menores que el grupo CL, sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas. Hattori et al. (2022) intentaron reconocer diferencias en la dinámica neural de pacientes con EP sin deterioro cognitivo, con DCL y con demencia, así como los potenciales mecanismos compensatorios vinculados a la ejecución de tareas de memoria de trabajo. Encontraron que los pacientes sin deterioro presentaban una hiperactivación registrada por resonancia magnética funcional en regiones prefrontales dorsolaterales, campos oculares frontales, lóbulo parietal superior e inferior respecto a un grupo de participantes sanos, cuando la tarea de memoria de trabajo era de mayor dificultad (N-back 3 o 4). Así mismo, encontraron hiperactivación de estas mismas regiones en los pacientes con DCL o demencia desde la ejecución de tareas más sencillas (N-Back 0 o 1) y que ya no incrementaba ante las tareas de mayor dificultad, sugiriendo que los pacientes con EP con alteraciones cognitivas emplean recursos compensatorios que funcionan para tareas de baja carga cognitiva, pero que no alcanzan a cubrir la demanda de tareas más complejas.

En nuestra investigación, las pruebas administradas para la evaluación de este dominio también tenían como propiedad el incremento gradual de la demanda de recursos cognitivos conforme avanzaba la tarea, no obstante, resulta complicado esclarecer la existencia de mecanismos compensatorios como los propuestos por Hattori et al. (2022) dado que, ni el grupo de pacientes

ni el grupo control alcanzaba a ejecutar las actividades en los niveles de mayor demanda cognitiva, pues en promedio, ambos grupos alcanzaban a retener y reordenar 4 elementos de hasta 8 disponibles en los niveles de mayor dificultad de las pruebas empleadas. Esto también es evidente por la menor variabilidad de los datos tanto en el grupo clínico como en el grupo de participantes sanos en contraste con otros dominios como el ejecutivo, visuoespacial o de lenguaje.

Cansino et al. (2020) estudiaron una muestra de adultos mayores mexicanos sanos, con la intención de identificar los predictores de preservación y deterioro de memoria de trabajo. Si bien la edad de sus participantes ( $70.5 \pm 5.4$ ) era mayor a los de nuestra muestra ( $EP = 63.4 \pm 10.8$ ,  $CL = 63.2 \pm 6.2$ ), el nivel de escolaridad ( $13.1 \pm 4.6$ ) era parecido al de nuestros participantes ( $EP = 12 \pm 5.6$ ,  $CL = 14.2 \pm 4.6$ ). Tras controlar por edad, encontraron como predictores de preservación de la memoria de trabajo la ausencia de hipertensión, el bajo consumo de alimentos altos en colesterol, consumo moderado de alcohol, mayor consumo de tabaco y alta frecuencia del uso de la computadora. Como predictores de deterioro de la memoria de trabajo identificaron un bajo consumo diario de vitamina D, mayor consumo de ácido mirístico, menor consumo de tabaco y pasar más tiempo viendo televisión. Muchos de estos predictores son variables correspondientes al estilo de vida y es posible que, en nuestra muestra, tanto pacientes como participantes sanos mantuvieran un estilo de vida que no necesariamente contribuya a preservar este proceso cognitivo. Así, tanto el funcionamiento cerebral, el estilo de vida y su interacción, podrían contribuir a que nuestros participantes presentaran dificultades más evidentes en este dominio que implica retención y reorganización momentánea de la información, procesos dissociables de otras funciones de la corteza prefrontal (Bechara et al., 1998) como la flexibilidad, la capacidad inhibitoria y de alternancia atencional, evaluadas en el dominio ejecutivo o las características de sostenimiento y selectividad evaluadas en el dominio de atención.

Resulta destacable que el grupo clínico haya presentado también puntajes significativamente menores en dominios cognitivos con correlato anatomofuncional posterior, como son las habilidades visuoespaciales, el lenguaje y la memoria, mostrando además tamaños del efecto grandes en los dos primeros y moderado en el último.

El decremento en la ejecución del dominio visuoespacial resulta esperado dado que, anteriormente ya se han reportado este tipo de afecciones en muestras clínicas con características similares a la de esta investigación (Chen et al., 2017). Por su parte, las afecciones de lenguaje, aunque también son comunes, no lo son tanto como el compromiso ejecutivo o atencional (Aarsland et al., 2010; Muslimovic et al., 2005). En este sentido resulta importante destacar que una de las tareas empleadas en esta investigación para la evaluación del lenguaje fue la de fluidez verbal semántica que, aunque se le suele atribuir un sustrato anatómico funcional posterior (Barker & Williams-Gray, 2014; Williams-Gray et al., 2009; 2013), también posee un fuerte componente ejecutivo asociado a los lóbulos frontales (Lezak et al., 2012), por lo que es esperado que se afecte aún en etapas tempranas de la EP.

Así mismo, es importante destacar el tipo de características cualitativas que se suelen ver afectadas en los pacientes. En el dominio visuoespacial las afecciones suelen manifestarse en tareas visuoperceptuales y visuconstructivas (Caproni et al., 2014), mientras que en lenguaje se manifiestan frecuentemente dificultades en la articulación, reducción del lenguaje espontáneo y fluidez verbal; en menor medida en tareas de denominación, mientras que la comprensión auditiva no suele verse comprometida (Liu et al., 2015). Estas características incluyen varios de los aspectos evaluados por las tareas empleadas en esta investigación.

En cuanto al dominio de memoria, en promedio, los pacientes con EP obtuvieron puntajes de media desviación estándar por debajo del grupo de participantes sanos, siendo este junto con el dominio de memoria de trabajo, los que resultaron más preservados tomando como referencia la ejecución del grupo CL.

Los problemas de memoria ya se han descrito como frecuentes en los pacientes con EP e inclusive, algunos estudios los reportan como los de mayor impacto, superados únicamente por los problemas ejecutivos y atencionales (Muslimovic et al., 2005; Verbaan et al., 2007). En nuestra muestra, fue un dominio relativamente conservado al tomar como referencia al grupo CL, lo que podría implicar por un lado la preservación de redes colinérgicas que van del NBM a los lóbulos temporales, o bien, una ejecución baja de parte de ambos grupos tal y como lo proponemos para la modalidad de memoria de trabajo y como se ha reportado previamente. Por ejemplo, Verbaan et al. (2007)

contrastaron la ejecución de pacientes con EP con un grupo control emparejado por edad, sexo y nivel educativo. Para ello, administraron instrumentos orientados a detectar las diferentes manifestaciones clínicas de la EP derivados del proyecto “*Scales for Outcomes in Parkinson’s disease (SCOPA)*” y encontraron una ejecución más baja por parte de los pacientes en todos los dominios evaluados; sin embargo, al describir sus resultados en porcentaje de aciertos máximos por dominio, encontraron que tanto pacientes como controles presentaron menos del 50% de aciertos máximos para la escala de memoria, pero no en las escalas de funcionamiento ejecutivo, atención y habilidades visuoespaciales, donde los controles obtuvieron en promedio arriba del 80% de aciertos en cada dominio.

Neuropsicológicamente, las alteraciones cognitivas en EP se manifiestan inicialmente como problemas del control ejecutivo y atencional asociados con la depleción dopaminérgica del estriado dorsal, que mantiene conexiones con áreas prefrontales dorsolaterales (Jellinger, 2012). Sin embargo, estos no son los únicos dominios susceptibles de afectación. La adición de alteraciones en otros sistemas no dopaminérgicos como el noradrenérgico, serotoninérgico y colinérgico podrían asociarse con la potenciación de disfunción ejecutiva y atencional, así como con el declive en dominios cognitivos posteriores y la eventual transición a demencia (O’Callaghan & Lewis, 2017). Consistente con esta premisa, en un estudio longitudinal de 10 años, se encontró que la presencia temprana de alteraciones en tareas que evalúan el funcionamiento de regiones corticales posteriores, como es el caso de la copia de pentágonos y la fluidez verbal semántica, pueden ser predictores de desarrollo de demencia (William-Gray et al., 2009; 2013). En nuestro estudio encontramos diferencias significativas entre grupos en dominios cognitivos evaluados por tareas semejantes, como es la copia de la ROFC y dibujo de reloj para aspectos visuoespaciales o tareas de fluidez verbal semántica para el dominio de lenguaje, por lo que creemos que algunos de los pacientes podrían estar manifestando cambios en la organización anatomofuncional cerebral anteroposterior. Así, al estudiar la dinámica neural y su relación con el funcionamiento cognitivo, resulta conveniente explorar la actividad cortical considerando las áreas anteriores y posteriores como regiones de interés.

Metodológicamente se buscó seguir las recomendaciones de la MDS para la evaluación de la EP, por lo que se utilizaron dos pruebas para cada dominio cognitivo que fueron estandarizadas usando

los datos del grupo CL y promediadas con la intención de manejar una única medición por dominio y describir de forma clara el funcionamiento cognitivo en la enfermedad. Esta aproximación permitió apegarnos a los objetivos de la investigación, sin embargo, tiene la desventaja de que algunos datos referentes a las particularidades de cada prueba administrada pueden estar enmascarados. Dado que no formó parte de los objetivos, en el Anexo 2 se incluyen los datos específicos de cada prueba y, a continuación, se presentan sólo algunas observaciones referentes a los dominios cognitivos y las pruebas empleadas para medirlos: 1) En los dominios de atención y memoria, las diferencias entre grupos estuvieron dadas por las tareas presentadas en modalidad visual, no en modalidad auditiva. 2) Al considerar únicamente las puntuaciones de la prueba de dígitos en regresión, sí se alcanzaron diferencias significativas en la modalidad de memoria de trabajo, donde en promedio, los participantes sanos evocaron cuatro elementos correctamente, mientras que, algunos pacientes lograron evocar cuatro y algunos solamente tres elementos. 3) Por la forma en que se califica y puntúa la tarea de sucesión de letras y números, la media del grupo CL indica que, en promedio, alcanzaron a llegar al nivel 3 de la tarea, donde se solicita evocar un máximo de cuatro elementos, en contraste con la media del grupo EP, que indica que algunos alcanzaron ese mismo nivel, mientras que otros se quedaron en el nivel 2 de la tarea, donde se solicita evocar máximo tres elementos, similar a los datos de la tarea de dígitos en regresión. Por lo tanto, el sistema de calificación podría influir en la ausencia de diferencias significativas. 4) El componente ejecutivo de la tarea de fluidez verbal semántica no es lo único que explica las diferencias encontradas en el dominio de lenguaje, pues también se presentaron diferencias significativas en la prueba de denominación de Boston. 5) Las diferencias entre grupos en los dominios de funcionamiento ejecutivo, habilidades visuoespaciales y lenguaje fueron consistentes en las pruebas individuales empleadas para evaluarlos.

### **Potencia relativa en la enfermedad de Parkinson**

El segundo objetivo de la investigación fue identificar características electroencefalográficas que distinguieran al grupo clínico del grupo control. En el caso de la PR, hipotetizamos que el grupo de pacientes presentaría mayor potencia de las bandas lentas delta y theta, y menor potencia de las bandas más rápidas alpha, beta y gamma, en contraste con el grupo control. Esta hipótesis se



cumplió para las bandas theta, beta y gamma, de forma especialmente notable en regiones anteriores.

En el caso de la banda delta, se observó una interacción entre el grupo y la ROI. El grupo CL presentó potencia semejante independientemente de la ROI, mientras que el grupo EP presentó más potencia en regiones anteriores respecto a las posteriores. El grupo clínico mostró más potencia que el grupo control en regiones anteriores y menor potencia en regiones posteriores. El comportamiento de la banda alpha podría ayudar a explicar estos resultados, por lo que se detalla a continuación.

Para la banda alpha, se encontraron efectos principales de grupo y de ROI. En la Figura 9 se aprecia que, tanto el grupo de pacientes como el grupo control presentaron un incremento de la PR de la banda alpha en regiones posteriores respecto a las anteriores. Este efecto de ROI era esperado dado que, la distribución topográfica normal de esta banda electroencefalográfica se caracteriza por mayor potencia en las regiones posteriores, especialmente cuando las personas se encuentran con los ojos cerrados y sin realizar actividades que impliquen un alto esfuerzo cognitivo (Compston, 2010; Sadaghiani & Kleinschmidts, 2016).

Ya que la PR está expresada en forma de porcentaje respecto a la potencia total, es esperable que el incremento de alpha en regiones posteriores venga acompañado con un decremento de potencia en otras bandas electroencefalográficas. La Tabla 5 permite identificar que, para el grupo CL, el incremento de potencia anteroposterior en la banda alpha fue de 11.67%, muy parecido al incremento dentro del grupo EP, que fue de 11.5%, sin embargo, la reducción de potencia esperada en otras bandas electroencefalográficas fue distinto. En el grupo CL, la reducción de PR en regiones posteriores para la banda delta fue de 1.96%, no alcanzando la significancia estadística, mientras que la reducción de beta fue de 6.42% y la reducción de gamma de 5.82%, ambas estadísticamente significativas. En el grupo EP, la reducción de potencia en regiones posteriores para las bandas beta y gamma fue de apenas el 1% en ambos casos, mientras que el decremento de potencia de delta fue del 9.6%. Por lo tanto, es posible que, dentro del grupo de pacientes, dado que la potencia fue medida en términos relativos a la potencia total, el incremento en la PR de alpha posterior, fuera la responsable del efecto de una reducción en la potencia de la banda delta.

La distribución de potencia observada dentro del grupo clínico podría reflejar un mecanismo compensatorio donde predomina la preservación de la actividad electroencefalográfica rápida sobre la lenta en un esfuerzo por sostener redes de procesamiento atencional (Müsch et al., 2017) y/o de memoria (Jensen et al., 2007), particularmente en regiones posteriores. Este mecanismo no parece sostenerse en las regiones anteriores, donde los pacientes sí presentaron incremento en bandas lentas y reducción de las rápidas respecto a lo esperado en un grupo de edad y nivel educativo semejante. Esto concuerda con la hipótesis referente al deterioro cortical anteroposterior en los pacientes con EP que se agrava a partir de cambios en el funcionamiento cognitivo de influencia posterior (Pagonabarraga et al., 2008; Whittington et al., 2000; 2006; Williams-Gray et al., 2009).

En cuanto al efecto de grupo para la banda alpha, observamos que, independientemente de la región, el grupo EP presentó casi 12% más potencia respecto al grupo CL. Este efecto de grupo no era esperado, dado que en general se ha reportado que, en estado de reposo, el decremento de PR de las bandas alpha, beta y gamma, en conjunto con el incremento la potencia en bandas lentas delta y theta, se relaciona con la severidad de la sintomatología cognitiva (Caviness et al., 2015; Olde Dubbelink et al., 2013). No obstante, es importante considerar estos cambios reportados en la literatura reflejan primordialmente variaciones dentro del mismo grupo a lo largo del tiempo, mientras que nuestros resultados se fundamentan principalmente en comparaciones con un grupo control.

Al considerar los patrones electroencefalográficos de pacientes con EP contrastados con diferentes grupos de forma transversal, nuestros resultados se asemejan a lo reportado por Bosboom et al. (2006), quienes identificaron que, al comparar pacientes con diagnóstico de EP sin demencia contra un grupo control, el grupo clínico presentaba mayor potencia en la banda theta y menor potencia en las bandas beta y gamma, sin encontrar diferencias en las bandas delta y alpha. Así mismo, reportaron incremento en delta y theta, así como decremento de alpha, beta y gamma únicamente al contrastar pacientes con demencia con pacientes sin demencia o con el grupo control. De esta forma, es posible que la distribución de la potencia en nuestro grupo clínico sea consistente con lo esperado para los pacientes que presentan características de funcionamiento cognitivo que no son necesariamente consideradas como severas.

Ya que las diferencias discutidas hasta el momento hacen referencia al contraste del grupo EP contra el CL, es importante destacar que, por sí mismas, las mediciones de potencia registradas en nuestra muestra clínica replican muy cercanamente a los que se han reportado por otro grupo de investigación (Caviness et al., 2007). Caviness et al. (2007) describieron la potencia de distintas bandas electroencefalográficas en un grupo de pacientes con EP dividido en función del deterioro cognitivo. En total reclutaron a 42 pacientes con EP sin deterioro (EP-ND), 16 con EP y deterioro cognitivo leve (EP-DCL), y 8 pacientes con EP y demencia (EP-D). En el grupo EP-ND, que presentó una duración de la enfermedad muy parecida a la de nuestros participantes ( $5.4 \pm 5.4$  años), se registraron valores promedio de PR global para las distintas bandas electroencefalográficas muy parecidos a los registrados en nuestro grupo EP en regiones posteriores. En la banda delta registraron una PR de 15.9% que contrasta con el 16.5% obtenido en nuestros participantes; en theta reportaron una potencia de 18.2%, mientras que en nuestra muestra fue de 17.8%; en alpha obtuvieron 39.6%, muy parecido al 40.3% que presentó nuestro grupo EP; y para beta registraron PR de 26.3%, que contrasta con el 25.3% restante de nuestra muestra, el cual abarca la potencia de beta y gamma juntas. Estas semejanzas se mantienen en la potencia registrada en regiones anteriores para las bandas theta, beta y gamma, mientras que para delta y alpha se registraron valores de potencia mayores y menores a los esperados, respectivamente. Así, la PR en regiones posteriores del grupo EP a través de diferentes bandas electroencefalográficas, concuerda con lo esperado para los pacientes que no presentan deterioro cognitivo. Así mismo, resulta notable que en la investigación de Caviness et al. (2007) la PR de la banda alpha fue la única que no se relacionó con el incremento de la severidad de alteraciones cognitivas mientras que, el incremento de potencia en bandas lentas delta y theta, así como el decremento de potencia en la banda beta, se asociaron con la presencia de DCL y más fuertemente con el diagnóstico de demencia.

Las bandas donde se cumplieron nuestras hipótesis fueron theta, beta y gamma. En el caso de theta, los participantes sanos presentaron menos potencia en regiones anteriores respecto a las posteriores, mientras que los pacientes presentaron una distribución homogénea entre regiones anteriores y posteriores. Esta interacción entre grupo y ROI permitió identificar que las diferencias entre grupos se centraron en las regiones anteriores, donde los pacientes presentaron mayor potencia. En el caso de las bandas beta y gamma, se presentó la misma interacción, pero en sentido

opuesto; los pacientes presentaron menor potencia de estas bandas electroencefalográficas de forma especialmente significativa en regiones anteriores, donde los participantes presentaron mayor potencia respecto a zonas posteriores.

A partir de estos datos, podemos inferir que, la lentificación del EEG que se espera en pacientes con deterioro cognitivo podría iniciar en regiones anteriores y eventualmente transitar a regiones posteriores. En nuestra muestra esta lentificación parece iniciar con decremento de beta y gamma y la adición de potencia en bandas más lentas como theta. Es posible que esta lentificación inicial se haga más evidente conforme progresa el declive cognitivo al incrementar la potencia de la banda delta. Sustentando esta hipótesis, Caviness et al. (2015) realizaron un estudio longitudinal donde realizaron evaluación neuropsicológica y un registro electroencefalográfico en estado de reposo a 71 pacientes sin diagnóstico de demencia; tras en promedio 4 años desde su primera visita, se realizaron las mismas mediciones y encontraron que, el principal cambio electrofisiológico asociado con el desarrollo de demencia era el incremento de potencia de la banda delta. Otros grupos como el de Pal et al. (2020) también han propuesto la adición de potencia en la banda delta como un posible marcador electrofisiológico de demencia.

Con lo discutido hasta ahora respecto a la potencia de la actividad electroencefalográfica, se pueden puntualizar varias observaciones: 1) Como era esperado, en ambos grupos se observó un porcentaje más elevado de potencia de la banda alpha en regiones posteriores respecto a las anteriores. 2) En el grupo control, el incremento posterior-anterior de alpha se acompañó con un decremento significativo de beta y gamma, mientras que en el grupo clínico se observó una reducción significativa de delta. 3) La distribución de porcentaje de potencia de las distintas bandas electroencefalográficas en regiones posteriores dentro del grupo clínico concuerda con lo esperado para pacientes sin deterioro cognitivo (Caviness et al., 2007). 4) Esta distribución de potencia en regiones posteriores es más parecida a la que presentó el grupo CL, mientras que la distribución en regiones anteriores se asemeja más a lo esperado para pacientes con deterioro cognitivo, lo que respalda la hipótesis de que en la EP el deterioro sigue una ruta anteroposterior que es evidente no sólo en dominios neuropsicológicos sino en registros electrofisiológicos. 5) Ya que la transición a demencia de los pacientes con EP podría estar caracterizada electrofisiológicamente por el incremento de potencia en la banda delta, los registros del grupo clínico indicarían que las

afecciones corticales no están completamente instauradas y que son aún menos evidentes en regiones posteriores.

Nuestros resultados referentes a PR permiten profundizar en el conocimiento que ya se tiene respecto a las características espectrales del EEG en la EP al hacer énfasis en las diferencias anteroposteriores y su relación con el estado cognitivo de los pacientes (discutido más adelante), sin embargo, la conectividad funcional es un terreno mucho menos explorado y donde, a nuestro conocimiento al momento de concebir la investigación, este era el primer estudio que empleaba el PLV como método para caracterizar la conectividad funcional en EP.

### **Conectividad por ajuste de fase en la enfermedad de Parkinson**

Anteriormente, se ha optado por estudiar la conectividad funcional en esta población clínica mediante análisis de coherencia, una medida compleja de correlación lineal de fase y amplitud calculada como una función de la frecuencia (Nunez et al., 1997), sin embargo, esta aproximación tiene la limitante de que sólo captura relaciones lineales entre series temporales, siendo susceptible de fallar en la detección de interdependencias no lineales entre los sistemas dinámicos subyacentes (Stam & van Dijk, 2002). Una alternativa es estudiar la conectividad en términos de ajuste de fase entre dos señales, un concepto fundamental en sistemas dinámicos que se ha usado en sistemas de control y en el análisis de sistemas no lineales y no estacionarios como el cerebro (Aydore et al., 2013). Dado que no se tenía información previa respecto al ajuste de fase esperado en la EP, partimos de la hipótesis general de que la conectividad intra-regional sería distinta en pacientes y participantes sanos.

Encontramos la misma interacción para todas las bandas electroencefalográficas: una mayor conectividad en el grupo clínico particularmente significativa en las regiones anteriores. Así mismo, encontramos diferencias anteroposteriores para todas las bandas con excepción de theta en el caso de los participantes sanos y delta en el grupo de pacientes.

Resulta notable que, en el caso del grupo CL, independientemente de la banda electroencefalográfica, las regiones anteriores presentaron menor sincronía intra-regional que las regiones posteriores y que esto fue especialmente notable en las bandas de mayor frecuencia,

mientras que, en el grupo EP este patrón se mantuvo únicamente para las bandas rápidas beta y gamma puesto que, en las bandas alpha y theta la diferencia se presentó en dirección opuesta, siendo las regiones anteriores las que mostraron mayor conectividad funcional en comparación con las posteriores; en el caso de delta, la conectividad fue semejante entre regiones dentro del grupo clínico. Podemos interpretar esta observación de dos formas que no son excluyentes entre sí: 1) Si se toma como punto de comparación el ajuste de fase presentado por el grupo CL, el incremento de conectividad en regiones anteriores inicia en las bandas rápidas y avanza en menor grado hacia las bandas lentas; 2) Dentro del grupo clínico, la sincronización anterior en bandas rápidas podría reflejar implicaciones funcionales distintas a la sincronización en bandas intermedias y lentas.

Tomando como referencia al grupo CL, y si se considera el valor máximo posible del PLV, como el 100% de conectividad funcional, se puede notar en la Tabla 6 que, el incremento de conectividad en el grupo clínico se dio en mayor medida en bandas rápidas y se hizo menor conforme la actividad electroencefalográfica era más lenta. Así, en las regiones anteriores, se observa un incremento de 12.3% de conectividad funcional en gamma, un 11.5% en beta, una 11.2% en alpha, 5% en theta y solo 3.6% en delta. El mismo patrón se observa en las regiones posteriores, pero con porcentajes más pequeños y donde sólo algunas diferencias alcanzaron la significancia estadística; gamma presentó un aumento de conectividad funcional de 3%, beta de 2.1%, alpha de 2%, theta de 0.3% y delta una diferencia negativa del 1.1%.

Siguiendo la línea de lo reportado para la potencia parece que, en los pacientes, la conectividad en las regiones posteriores es muy parecida a lo esperado para personas de su edad y nivel educativo, mientras que en las regiones anteriores se hacen evidentes diferencias electrofisiológicas caracterizadas por el aumento en la sincronización en cada banda electroencefalográfica, iniciando por las bandas más rápidas y transitando hacia las más lentas. Sería posible que, conforme progresan las alteraciones cognitivas en los pacientes, incremente de forma notable la sincronización en las regiones posteriores, siguiendo el mismo gradiente de mayor a menor frecuencia.

Existe evidencia que respalda la idea de que el incremento de la conectividad intra-regional en la EP puede iniciar con las bandas rápidas. Conti et al. (2022) reportaron una hiperconectividad intra e inter-regional en la banda gamma en pacientes recién diagnosticados y sin tratamiento farmacológico mediante análisis de coherencia. Así mismo, se ha reportado que el incremento en la coherencia local de señales de 10-35 Hz correlaciona con la severidad de la EP no tratada y que la estimulación del STN induce una reducción en la coherencia de estas frecuencias y se asocia con la mejoría clínica motora (Silberstein et al., 2005).

Otras investigaciones donde se ha estudiado la conectividad a partir de la técnica de *synchronization likelihood* han reportado que, pacientes recién diagnosticados y con menos de dos años de evolución, muestran mayor sincronización local en la banda alpha mientras que, pacientes avanzados con entre 9 y 13 años de evolución presentan hipersincronización local no sólo en alpha y beta, sino también en theta (Stoffers et al., 2008). También se ha encontrado que, a mayor sincronización intrahemisférica de la banda delta, menor rendimiento cognitivo evaluado mediante el MMSE (Bosboom et al., 2009).

Finalmente, en un estudio de seguimiento a tres años donde se utilizó como medida de conectividad el PLV, se encontró que, los pacientes que transitaron a demencia presentaron inicialmente mayor conectividad mediante las bandas rápidas beta y gamma, particularmente en regiones posteriores, al compararlos con un grupo control (Bertrand et al., 2016).

Es importante enfatizar que la interpretación de los datos de PLV se hacen en el marco de la conectividad funcional intra-regional, reflejando el esfuerzo por la preservación de la comunicación entre regiones adyacentes y no entre regiones distantes o que reflejen la eficacia de alguna red funcional en específico, ya que al considerar la comunicación inter-regional, los resultados suelen reflejar asociaciones negativas entre la conectividad funcional y el funcionamiento cognitivo de los pacientes (Bosboom et al., 2009; Hassan et al., 2017; Teramoto et al., 2016). De esta forma, es posible que el incremento de la conectividad local en los lóbulos frontales refleje un mecanismo compensatorio efectuado por neuronas corticales de zonas asociativas que permiten integrar la información empleada para llevar a cabo diversos procesos cognitivos (Conti et al., 2022). El seguimiento de este grupo clínico de forma longitudinal podría

ayudar a esclarecer si este mecanismo se preserva cuando se transita hacia estados de declive cognitivo más severos o inclusive si este mecanismo pudiese eventualmente transitar a las regiones posteriores.

### **Potencial trifásico de distracción en la enfermedad de Parkinson**

En cuanto a la actividad electrofisiológica correspondiente a los PRE, no se encontraron diferencias significativas entre grupos en la latencia de ninguno de los tres componentes, ni en la amplitud media de la RON. Esto concuerda por lo reportado previamente por Solís-Vivanco et al. (2011) quienes, empleando una tarea *oddball* auditiva, no encontraron diferencias en la latencia de ninguno de estos potenciales al comparar pacientes con EP medicados, no medicados y un grupo control. Además, no encontraron diferencias en la amplitud de la RON entre el grupo clínico medicado y el grupo control. Dado que los pacientes que conformaron nuestra muestra clínica se encontraban ya en tratamiento farmacológico dopaminérgico, nuestros resultados se alinean con lo reportado previamente.

Como se había hipotetizado, la amplitud de la onda P3a fue significativamente de menor amplitud en el grupo EP en comparación con el grupo CL. Anteriormente ya se ha reportado una reducción de la amplitud de la onda P3a en los pacientes con EP (Solís-Vivanco et al., 2011; Tsuchiya et al., 2000), que además se ha visto relacionada con características clínicas de la enfermedad como su duración, severidad y lado de inicio de la sintomatología motora (Lange et al., 2016; Solís-Vivanco et al., 2015), presumiblemente como consecuencia de los cambios neurodegenerativos de las conexiones fronto-estriatales que acompañan a la EP (Huang et al., 2015; Zink et al., 2006).

Por otro lado, encontramos una diferencia significativa en la amplitud media de la MMN, que fue de mayor tamaño (más negativa) en el grupo clínico respecto al grupo control. Este incremento en la MMN no era algo esperado, tomando como referencia los datos reportados previamente (Solís-Vivanco et al., 2011; 2015).

Näätänen et al. (2011) publicaron una revisión exhaustiva sobre la relación entre la MMN y las manifestaciones cognitivas que acompañan a múltiples enfermedades neurodegenerativas y alteraciones neuropsiquiátricas, concluyendo que las anomalías de este potencial están



cercanamente asociadas con el cambio y declive cognitivo que acompaña a la esquizofrenia, el trastorno bipolar, alcoholismo crónico, infartos, esclerosis múltiple, epilepsia, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, entre otras, sin embargo los datos que se tienen en EP son pocos y no han sido concluyentes.

Brønneck et al. (2010) compararon la MMN en múltiples grupos, encontrando una menor amplitud en pacientes con EP con demencia en contraste con participantes sanos, así como con otros pacientes con EP sin demencia y otros grupos clínicos como pacientes con demencia por cuerpos de Lewy o enfermedad de Alzheimer.

En una investigación más reciente, se estudió la detección de desviaciones auditivas en pacientes con EP en etapas tempranas mediante una tarea basada en el paradigma de múltiples características, presentando cuatro clases de estímulos con posibles desviaciones en intensidad, frecuencia, duración y brecha de silencio. Ante la presentación de estímulos con desviaciones en las últimas tres características no se encontraron diferencias en la latencia y amplitud de la MMN respecto a un grupo control, sin embargo, se observó un incremento en latencia y amplitud de la MMN con tendencia a la significancia en el grupo clínico ante la presentación de estímulos que se desviaban en intensidad. Los autores sugirieron que esta diferencia podría deberse a un incremento de recursos neurales destinados al procesamiento de este tipo de estímulos; sin embargo, los datos no permitieron ser concluyentes respecto a si el aumento en la MMN pudiera reflejar un mecanismo compensatorio para subsanar un procesamiento auditivo alterado o bien, ser un indicio de alteraciones en la atención involuntaria, ya que el paradigma empleado era de escucha pasiva en el que se le pedía a los participantes ignorar los sonidos mientras se enfocaban en un video sin audio (Del Groote et al., 2021).

En las revisiones que se tienen respecto a la MMN se suelen encontrar datos mixtos sobre la amplitud de este potencial en la EP que pueden deberse en parte al paradigma usado para su obtención (Justo-Guillén et al., 2019; Näätänen et al., 2011; Pekkonen, 2000). Así, es importante señalar que el paradigma utilizado en esta investigación para la obtención de los PRE fue semejante al empleado por Solís-Vivanco et al. (2011; 2015) y el cual es, hasta donde sabemos, el único que ha considerado la obtención de la MMN en conjunto con la P3a y la RON en EP, ya que otros

estudios suelen reportar estos potenciales por separado (Justo-Guillén et al., 2019; Seer et al., 2016). Por ello, resulta importante detallar las características de las muestras de estos estudios y contrastarlas con las de la presente investigación. La Tabla 12 presenta los datos disponibles de estas publicaciones.

En la investigación de Solís-Vivanco et al. (2011), se incluyeron pacientes medicados en promedio 8 años más jóvenes y con casi un año menos de evolución que los participantes de nuestro grupo clínico. La mayoría de sus participantes se encontraba en etapa 1 de los estadios de Hoehn y Yahr (64%) mientras que, en nuestra muestra, solamente el 15% de los pacientes se encontraba en este estadio y el resto se encontraba en estadios más avanzados. Dada la duración de la enfermedad reportada, se puede inferir que se trataba de pacientes que manifestaron más tempranamente síntomas motores (alrededor de los 50 años), en contraste con los participantes de nuestro grupo clínico. Su muestra estuvo conformada por pacientes medicados que presentaban niveles de depresión semejantes a los de nuestra muestra, aunque con menor variabilidad. No se reportaron las medidas exactas de cada uno de los potenciales, solamente la diferencia media entre la P3a de los pacientes medicados en comparación con el grupo control ( $MD = -1.0$ ), siendo esta más pequeña que la que encontramos en la presente investigación ( $MD = -1.9$ ).

Por otro lado, la muestra de Solís-Vivanco et al. (2015) estuvo constituida por participantes con características más diversas, contemplando un grupo control y tres grupos de pacientes con EP, clasificados por el estadio de Hoehn y Yahr en el que fueron identificados (1, 2 o 3). Tanto su grupo control como los pacientes en estadios 1 o 2 de Hoehn y Yahr presentaron edades menores a las de nuestros participantes, mientras que los pacientes en estadio 3 presentaron una edad promedio parecida a los participantes de nuestra muestra. Los años de evolución que reportaron en sus grupos clínicos fueron ascendentes, siguiendo el nivel de severidad motora, donde su grupo en estadio de Hoehn y Yahr 2 fue el más parecido a nuestro grupo clínico tanto en evolución de la enfermedad, severidad motora y niveles de depresión, lo cual es esperado dado que nuestra muestra también estuvo conformada primordialmente por pacientes en ese estadio.

<b>Tabla 12</b> <i>Características sociodemográficas, clínicas y de PRE de la muestra actual y las de Solís-Vivanco et al. 2011 y 2015</i>													
	Muestra actual				Solís-Vivanco et al. 2011				Solís-Vivanco et al. 2015				
	EP n = 34	CL n = 25	EP-M n = 25	EP-NM n = 17	CL n = 20	EP-HY1 n = 28	EP-HY2 n = 14	EP-HY3 n = 13	CL	EP-HY1 n = 28	EP-HY2 n = 14	EP-HY3 n = 13	CL
Edad (años), M(DE)	63.4 (10.8)	63.2 (6.2)	55.1 (7.6)	56.9 (7.2)	51.7 (7.6)	56.2 (8.8)	57.2 (8.5)	64.9 (8.3)	51.6 (7.8)	56.2 (8.8)	57.2 (8.5)	64.9 (8.3)	51.6 (7.8)
Sexo: hombres, n (%)	21 (62)	25 (60)	16 (64)	13 (77)	10 (50)	16 (57)	12 (86)	5 (39)	12 (50)	16 (57)	12 (86)	5 (39)	12 (50)
Lateralidad: diestra, n (%)	32 (94)	24 (96)	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Escolaridad (años), M(DE)	12 (5.6)	14.2 (4.6)	11.9 (4.7)	11.4 (4.9)	13.8 (3.7)	12.4 (5.0)	10.7 (4.0)	9.3 (5.6)	13.9 (3.7)	12.4 (5.0)	10.7 (4.0)	9.3 (5.6)	13.9 (3.7)
Duración de la enfermedad (años), M(DE)	5.7 (3.1)	---	4.9 (3.1)	2.4 (2.2)	---	3.0 (2.1)	5.3 (3.9)	10.0 (4.8)	---	3.0 (2.1)	5.3 (3.9)	10.0 (4.8)	---
Estadio de Hoehn y Yahr, n (%)													
1	5 (15)	---	16 (64)	11 (65)	---	28 (100)	---	---	---	28 (100)	---	---	---
2	21 (62)	---	---	---	---	---	14 (100)	---	---	---	14 (100)	---	---
3	7 (20)	---	---	---	---	---	---	13 (100)	---	---	---	13 (100)	---
4	1 (3)	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
MDS-UPDRS III, M(DE)	23.8 (11.2)	2.4 (2.1)	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Síntoma predominante, n (%)													
Temblores	24 (71)	---	14 (56)	---	---	20 (71)	7 (50)	9 (64)	---	20 (71)	7 (50)	9 (64)	---
Rigidez	8 (23)	---	---	---	---	6 (22)	6 (43)	4 (36)	---	6 (22)	6 (43)	4 (36)	---
Mixto	2 (6)	---	---	---	---	2 (7)	1 (7)	0 (0)	---	2 (7)	1 (7)	0 (0)	---
Lado de inicio: izquierdo, n (%)	20 (59)	---	12 (48)	7 (41)	---	11 (39)	7 (50)	6 (50)	---	11 (39)	7 (50)	6 (50)	---
DDE de levodopa (mg), M(DE)	835.3 (540.6)	0 (0)	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
PD NMS Quest, M(DE)	9.4 (5)	4.2 (3.2)	9.5 (4.3)	7.6 (5.8)	6.5 (4.7)	8.4 (4.9)	9.4 (5.2)	7.8 (5.3)	6.5 (4.7)	8.4 (4.9)	9.4 (5.2)	7.8 (5.3)	6.5 (4.7)
Depresión (BDI), M(DE)	9.8 (9.8)	3.7 (3.7)	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Ansiedad (BAI), M(DE)	11 (10.8)	4 (5.7)	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
MMN Latencia (ms), M(DE)	164.2 (38.7)	162.0 (34.0)	---	---	---	171.4 (52.8)	164.6 (30.7)	171.4 (46.4)	173.4 (42.6)	171.4 (52.8)	164.6 (30.7)	171.4 (46.4)	173.4 (42.6)
MMN Amplitud media (µV), M(DE)	-3.3 (1.8)	-2.2 (1.4)	---	---	---	-1.9 (1.4)	-2.6 (1.2)	-2.0 (1.4)	-2.5 (1.2)	-1.9 (1.4)	-2.6 (1.2)	-2.0 (1.4)	-2.5 (1.2)
P3a Latencia (ms), M(DE)	348.9 (44.1)	351.6 (45.6)	---	---	---	357.5 (35.9)	354.4 (40.6)	343.4 (35.5)	348.9 (33.8)	357.5 (35.9)	354.4 (40.6)	343.4 (35.5)	348.9 (33.8)
P3a Amplitud media (µV), M(DE)	3.6 (2.2)	5.5 (2.7)	---	---	---	3.5 (1.8)	2.6 (1.2)	2.5 (1.6)	4.5 (1.9)	3.5 (1.8)	2.6 (1.2)	2.5 (1.6)	4.5 (1.9)
RON Latencia (ms), M(DE)	586.6 (59.7)	580.9 (69.0)	---	---	---	553.3 (39.3)	550.9 (36.0)	598.5 (71.5)	535.8 (39.9)	553.3 (39.3)	550.9 (36.0)	598.5 (71.5)	535.8 (39.9)
RON Amplitud media (µV), M(DE)	-4.9 (2.3)	-4.1 (2.9)	---	---	---	-3.6 (2.3)	-4.0 (2.3)	-3.0 (1.5)	-4.2 (2.2)	-3.6 (2.3)	-4.0 (2.3)	-3.0 (1.5)	-4.2 (2.2)

*Nota.* Los datos descriptivos se presentan en formato M (DE) ó n (%). Las medidas de los PRE corresponden a la derivación Fz. BAI - Inventario de Depresión de Beck, DDE - Dosis Diaria Equivalente, HY - Hoehn & Yahr, MDS-UPDRS III - Escala unificada de la enfermedad de Parkinson modificada por la Sociedad de Trastornos del Movimiento, M - Medicados, NM - No medicados, PD NMS Quest- Cuestionario de síntomas no motores para enfermedad de Parkinson.

Respecto a los PRE, la Tabla 12 permite identificar que, las latencias para la MMN y la P3a fueron semejantes a las de nuestros participantes, mientras que las de la RON fueron menores en su grupo control y en los grupos clínicos de menor severidad motora. Las amplitudes medias para la MMN y la RON fueron muy parecidas entre su grupo CL y el nuestro, mientras que sus participantes sanos presentaron una onda P3a en promedio  $1\mu\text{V}$  más pequeña que la de nuestros participantes. Todos los PRE de nuestro grupo clínico fueron de mayor amplitud que cualquiera de sus grupos, a excepción de la onda P3a de su grupo control, que fue de mayor tamaño. Este último potencial fue bastante parecido en amplitud al contrastar nuestro grupo clínico con sus pacientes en estadio 1 de Hoehn y Yahr.

En ambas investigaciones se observó una diferencia de  $1\mu\text{V}$  entre los participantes sanos y los pacientes que se encontraban en estadio 1 de Hoehn y Yahr. Además, en la muestra de Solís-Vivanco et al. (2015), se reportó una diferencia de  $2\mu\text{V}$  al comparar el grupo control con los pacientes en estadios 2 o 3 de Hoehn y Yahr. Esto se asemeja a lo encontrado en nuestra muestra, donde la diferencia entre el grupo control y el grupo clínico, constituido principalmente por pacientes en estadios 2 o 3 de Hoehn y Yahr, fue de casi  $2\mu\text{V}$ .

En conjunto, los datos sobre PRE discutidos hasta ahora permiten proponer que: 1) En la EP no hay diferencias en la latencia de ninguno de los componentes del potencial trifásico de distracción, independientemente de si se considera o no la progresión o severidad del padecimiento. 2) Los pacientes con EP que reciben tratamiento farmacológico dopaminérgico no presentan cambios en la amplitud de la RON. 3) La onda P3a reduce su amplitud desde etapas iniciales de la EP, siendo en promedio  $1\mu\text{V}$  más pequeña en pacientes en estadio 1 de Hoehn y Yahr. 4) En estadios intermedios de la enfermedad, la onda P3a se muestra reducida en aproximadamente  $2\mu\text{V}$  respecto a lo esperado para personas sanas. 5) No está claro si en estadios más avanzados de la enfermedad la onda P3a continúe reduciéndose o si aporte información respecto a otras variables clínicas o cognitivas del padecimiento. 6) La MMN no suele verse afectada en la EP, sin embargo, un incremento en la amplitud de la misma podría reflejar mecanismos compensatorios de procesamiento auditivo o bien, alteraciones en la atención involuntaria (Del Groote et al., 2021).

## **Asociaciones entre características clínicas, neuropsicológicas y electroencefalográficas en la enfermedad de Parkinson**

El tercer objetivo de la investigación fue explorar y describir asociaciones entre variables clínicas de la EP y las características neuropsicológicas y electroencefalográficas de los pacientes. Estos datos se resumen en la Tabla 9.

Se planteó la hipótesis de que los años de evolución de la enfermedad se relacionarían de forma negativa con la amplitud de la onda P3a, de acuerdo con lo reportado por Solís-Vivanco et al. (2015), sin embargo, no se encontraron asociaciones significativas entre la evolución de la enfermedad y ninguna de las variables neuropsicológicas y electroencefalográficas a excepción de la conectividad funcional de regiones anteriores en la banda theta, por lo que, es posible que la conectividad incrementada dentro de zonas anteriores en la banda theta inicie con la instauración de la enfermedad, probablemente desde etapas presintomáticas y continúe incrementando a lo largo del padecimiento. El seguimiento de este grupo clínico, así como el estudio de la conectividad de pacientes prodrómicos permitiría esclarecer con mayor precisión esta propuesta.

Podría ser cuestionable la utilidad práctica de estudiar los años de evolución como indicador o predictor de otras manifestaciones clínicas en esta enfermedad. Por un lado, la EP no progresa en severidad al mismo ritmo en todos los pacientes donde, por ejemplo, el inicio en edades más avanzadas se asocia con una progresión más rápida y el desarrollo de alteraciones cognitivas (Marttila & Rinne, 1991). Aunado a eso, los años de evolución se registran como una medida de autorreporte proporcionada por el propio paciente y que toma como referencia el momento en que este empieza a notar la presencia de síntomas motores, haciendo de esta medida un dato menos objetivo que las evaluaciones clínicas y que, además, es susceptible de imprecisión y sesgo.

Un indicador más objetivo de progresión podría ser la severidad motora que, en esta investigación fue evaluada mediante el MDS-UPDRS III. Esta medida, al igual que los años de evolución, presentó una correlación positiva moderada con la conectividad funcional de regiones anteriores en la banda theta. Aunque no alcanzó la significancia estadística, estos resultados enfatizan la importancia de profundizar en las implicaciones longitudinales que pudiera tener la conectividad funcional en esta banda electroencefalográfica dada su asociación con la severidad motora, ya que

también ha mostrado implicaciones importantes para el declive cognitivo cuando es registrada mediante potencia (Bonanni et al., 2008; Caviness et al., 2007; Fonseca et al., 2009; Hassan et al., 2017).

La severidad motora mostró asociaciones negativas moderadas con el funcionamiento en diversos dominios cognitivos, alcanzando la significancia estadística únicamente en los dominios de atención y habilidades visuoespaciales. Resulta esperable que las correlaciones hayan sido más fuertes en estos dominios cognitivos dado que, la mayoría de las pruebas empleadas para evaluarlos requieren de una ejecución motora. Si bien, el objetivo de estas pruebas no es evaluar la motricidad fina o la calidad del trazo, la precisión de ciertos elementos sí puede verse afectada en tareas visuoconstructivas, al igual que la velocidad psicomotora empleada en tareas de detección visual (Lezak et al., 2012). Ello no implica necesariamente que la ejecución dependa completamente de la preservación de habilidades motoras y los circuitos neurales subyacentes, sin embargo, es un dato cualitativo importante a considerarse al momento de llevar a cabo la evaluación neuropsicológica de pacientes con EP en un contexto clínico. Podría resultar conveniente adecuar algunas de las tareas propuestas por la MDS para la evaluación de los pacientes con EP con la finalidad de preservar la validez de las mismas (Litvan et al., 2012).

Las asociaciones más fuertes se encontraron en la dosis diaria equivalente de L-DOPA, que puede considerarse una medida indirecta del grado de depleción dopaminérgica endógena (Juri & Chaná, 2006). En concordancia con las correlaciones de evolución y severidad motora con la conectividad funcional anterior en la banda theta, se encontró una asociación positiva moderada de esta con la dosis farmacológica de los pacientes. Parece que, entre más severo es el déficit dopaminérgico endógeno, más severa es la sintomatología motora y más años han pasado desde el debut de los síntomas, incrementa la conectividad en regiones frontales en esta banda electroencefalográfica.

La dosis diaria equivalente de L-DOPA también se asoció de forma significativa con la amplitud de la onda P3a, donde a mayor dosis farmacológica se presentó un componente más pequeño. Esto resulta esperado dado que, químicamente, este potencial tiene una influencia dopaminérgica importante (Kähkönen et al., 2002; Marco-Pallarés et al., 2010; Takeshita & Ogura, 1994). Así, se esperaría que los pacientes con mayor depleción dopaminérgica y que por ende se encuentran

recibiendo dosis más elevadas de L-DOPA, presentarán una onda P3a de menor voltaje. No sería esperable una compensación farmacológica dado que, anteriormente se ha descrito que el tratamiento dopaminérgico revierte los cambios que se llegan a manifestar en la RON, pero no en la onda P3a después de la instauración de la enfermedad (Solís-Vivanco et al. 2011).

En el ámbito neuropsicológico, se encontraron varias asociaciones negativas significativas de tamaño moderado o alto entre la dosis farmacológica y diversos dominios cognitivos, incluyendo el funcionamiento cognitivo general y específicamente memoria de trabajo, habilidades visoespaciales y memoria. Estos datos parecen contraintuitivos dado que, la depleción dopaminérgica en la EP tiene un impacto prominente en procesos fuertemente relacionados con las cortezas prefrontales como son el funcionamiento ejecutivo y la atención (Gratwicke et al., 2015) y, sin embargo, estos fueron los dominios menos asociados con la dosis farmacológica.

Si la dosis equivalente de L-DOPA reflejara únicamente la extensión del daño a neuronas dopaminérgicas, sería esperada una asociación negativa entre esta y funciones asociadas con las cortezas prefrontales. Sin embargo, contrariamente a lo reportado para la P3a (Solís-Vivanco et al., 2011), se ha observado que los agonistas dopaminérgicos sí podrían contribuir a compensar alteraciones cognitivas en los pacientes, particularmente aquellas con correlato anatómico frontal y que, la ausencia de mejoría en otros dominios cognitivos aún con el tratamiento, podría deberse a la afectación no compensada de otros sistemas de neurotransmisión (Leiva-Santana & Álvarez-Saúco, 2006). Si consideramos la dosis equivalente de L-DOPA como medida indirecta de progresión neuropatológica y no necesariamente como una disfunción no compensada del sistema dopaminérgico, es entendible que las asociaciones negativas entre el tratamiento farmacológico y el funcionamiento cognitivo se presenten en dominios con influencia de sistemas de neurotransmisión distintos al dopaminérgico, como es el caso la memoria o las habilidades visoespaciales que presentan influencia colinérgica, y no necesariamente en dominios influenciados principalmente por sistemas dopaminérgicos como son el ejecutivo o el atencional (Gratwicke et al., 2015).

La severidad no motora, evaluada mediante la cantidad de síntomas manifestados en diferentes ámbitos como alteraciones del sueño, disautonomías, disfunciones sensoriales o afecciones

psiquiátricas, se relacionó de forma positiva con la potencia relativa de la banda theta en regiones posteriores. Dada la amplia variedad de dominios que abarca la severidad no motora, resulta complicado esclarecer la relación precisa entre esta medida electrofisiológica y las diversas manifestaciones de la enfermedad, sin embargo, considerando que la cantidad de síntomas no motores se relacionó fuertemente con los niveles de depresión y ansiedad, con la severidad de la sintomatología motora y la dosis farmacológica diaria (Anexo 1), es posible que refleje indirectamente una reducción en la calidad de vida.

Respecto a las medidas psiquiátricas, no se encontró ninguna asociación entre la severidad de la sintomatología ansiosa ni ninguna medida neuropsicológica o electrofisiológica. Por otro lado, se encontraron asociaciones moderadas negativas entre los niveles de depresión y el funcionamiento atencional, así como la potencia relativa de la banda gamma en regiones posteriores.

Es esperable que el aumento en síntomas depresivos se relacione con alteraciones cognitivas como inatención, problemas de memoria y dificultades en la toma de decisiones (Wen et al., 2022). Sin embargo, es importante destacar que estas manifestaciones cognitivas de la depresión suelen estudiarse en personas con diagnóstico de trastorno depresivo mayor y no necesariamente en personas que cursan por una enfermedad neurodegenerativa que, es esperable que se acompañe tanto de cambios en el estado de ánimo como de cambios en el funcionamiento cognitivo. En EP concretamente se ha reportado que los niveles de depresión leves no contribuyen significativamente al predecir el funcionamiento cognitivo (Aarsland et al., 2010; Muslimovic et al., 2005; Poletti et al., 2012). Así mismo, ya que los niveles de depresión se asociaron moderadamente con las medidas de severidad motora y no motora, es posible que las relaciones leves o moderadas con dominios cognitivos como el general, el ejecutivo, atencional y la memoria (en su mayoría no significativas), sean consecuencia de la severidad de la enfermedad en sí misma y no necesariamente de las alteraciones del estado de ánimo.

La relación entre la potencia de la actividad gamma y los niveles de depresión no era algo anticipado. Si bien el enfoque de la presente investigación se centró en los correlatos electrofisiológicos del funcionamiento cognitivo de la EP, estos no están exentos de vincularse a otras características clínicas del padecimiento. Existen reportes que apuntan a una relación entre



la presencia de trastornos depresivos y afecciones en la potencia de la actividad gamma, sin embargo, se trata de un tema emergente y con un enfoque principalmente psiquiátrico (Fitzgerald & Watson, 2018). Su relación con las características de la EP, se orientan primordialmente a afecciones cognitivas severas (Pal et al., 2020) por lo que, su estudio en esta población y otros padecimientos neurodegenerativos podría beneficiarse de una disociación entre las características cognitivas y las emocionales.

### **Asociaciones entre medidas electroencefalográficas y neuropsicológicas en la enfermedad de Parkinson**

El cuarto objetivo de esta investigación fue explorar y describir las relaciones entre medidas electroencefalográficas y neuropsicológicas sensibles a la EP. De acuerdo con lo esperado, las asociaciones entre la potencia relativa de bandas lentas y el funcionamiento cognitivo fueron negativas, mientras que las relaciones entre la potencia de bandas rápidas y la cognición fueron positivas (Bonanni et al., 2008; Caviness et al., 2007; Caviness et al., 2015; Fonseca et al., 2009; Hassan et al., 2017; Latreille et al., 2016). No se encontró ninguna asociación entre la banda alpha y el funcionamiento cognitivo, consistente con lo reportado por Caviness et al. (2007).

Encontramos una correlación significativa entre el dominio atencional y la potencia de la banda delta únicamente en regiones posteriores. Por su parte, la banda theta se asoció con la atención al ser registrada en regiones anteriores y con los dominios ejecutivo, atencional, de memoria de trabajo y lenguaje al ser registrada en regiones posteriores. La potencia de la banda beta posterior se relacionó de forma significativa con la ejecución en memoria, memoria de trabajo y atención, mientras que sólo se asoció con este último dominio al ser registrada en regiones anteriores. La actividad gamma únicamente se relacionó con el dominio atencional al ser registrada en regiones posteriores.

La banda delta no presentó diferencias entre grupos en las regiones anteriores, pero sí en las posteriores, donde los pacientes presentaron menor potencia relativa respecto a los controles. En el grupo clínico, los pacientes que presentaron menor potencia de esta banda en regiones posteriores obtuvieron mayores puntuaciones en el dominio ejecutivo y el atencional, este último de forma significativa. Ambos dominios suelen ser los que se afectan de forma más temprana en

la EP (Chen et al., 2017; Gratwicke et al., 2015; Muslimovic et al., 2005) por lo que, es esperable que sean los primeros contribuyentes al declive cognitivo severo en la enfermedad. El hecho de que una baja potencia de delta se relacione con la preservación de estos dominios, concuerda con la propuesta de que el deterioro cognitivo severo y la demencia podrían estar acompañadas de un aumento generalizado de la potencia de esta banda (Caviness et al., 2015; Pal et al., 2020).

La actividad gamma presentó diferencias entre grupos en ambas ROI, pero de manera especialmente pronunciada en las regiones anteriores, sin embargo, su asociación con el funcionamiento cognitivo fue parecida a la presentada por delta, pero en sentido contrario, pues la reducción de potencia en gamma en regiones posteriores se relacionó con un bajo desempeño cognitivo en el dominio de atención. Anteriormente ya se ha propuesto que alteraciones en conjunto en las bandas delta y gamma podrían ser indicadores de transición a demencia en pacientes con EP (Pal et al., 2020). En nuestra muestra no se incluyó un grupo de pacientes con diagnóstico de demencia por lo que, es esperado que las diferencias en estas bandas sean pequeñas y que se vinculen con muy pocos dominios cognitivos, específicamente con aquellos que presentan alteraciones de forma temprana en la EP. Es probable que, en una muestra que contemple pacientes con sintomatología motora severa y declive cognitivo pronunciado, se presente aumento de la potencia delta y decremento de la potencia en gamma, siguiendo un gradiente anteroposterior y que esos cambios se relacionen con alteraciones cognitivas en múltiples dominios cognitivos, incluidos aquellos con correlato anatómico posterior.

El incremento de potencia en la banda theta ha sido considerada desde hace tiempo un potencial marcador de deterioro cognitivo en múltiples afecciones neurológicas incluida la EP (Azami et al., 2023; Cao et al., 2022; Musaeus et al., 2018). En nuestra muestra encontramos diferencias entre grupos donde los pacientes presentaron en promedio más PR en las regiones cerebrales anteriores, sin embargo, fue la actividad en regiones posteriores la que se relacionó inversamente con la ejecución en más dominios cognitivos. Algo muy parecido, pero en sentido contrario, ocurrió en la banda beta, que presentó diferencias más grandes respecto al grupo control en las regiones anteriores, pero cuyas asociaciones con el funcionamiento cognitivo se encontraron primordialmente al considerar la potencia en regiones posteriores. El decremento de PR de beta es, en conjunto con el incremento de theta, uno de los marcadores tempranos de deterioro cognitivo

que se ha reportado con mayor consistencia (Azami et al., 2023) e inclusive, se ha propuesto que la razón de potencia entre ambas bandas electroencefalográficas podría ser un considerado un marcador de declive cognitivo en enfermedades neurológicas (Zawiślak-Fornagiel et al., 2023). Así, el cambio simultáneo en ambas bandas electroencefalográficas podría contribuir a explicar las manifestaciones cognitivas que acompañan la enfermedad, especialmente si consideramos que varias de las asociaciones significativas en ambas bandas coincidieron en dominios cognitivos.

Los dominios que se asociaron inversamente con la potencia de theta posterior concuerdan con lo reportado en la literatura y fueron el de funcionamiento ejecutivo, atención, memoria de trabajo y lenguaje. Anteriormente ya se han descrito asociaciones entre la potencia de esta banda electroencefalográfica y la ejecución de tareas similares a las empleadas para la evaluación de estos procesos en la presente investigación, como pruebas de inhibición conductual (Caviness et al., 2015), span atencional y fluidez verbal semántica (Olde Dubbelink et al., 2013). Así mismo, se ha identificado que la potencia de theta en conjunto con el desempeño en tareas ejecutivas y de memoria de trabajo pueden predecir el declive cognitivo severo en los pacientes después de tres años (Cozac et al., 2016).

Por su parte, la actividad posterior en la banda beta se relacionó positivamente con los dominios de atención, memoria de trabajo y memoria, lo cual concuerda con hallazgos previos donde se describen asociaciones entre la potencia de esta banda y tareas de atención sostenida, reconocimiento (Olde Dubbelink et al., 2013), aprendizaje verbal y memoria a largo plazo (Caviness et al., 2015). Así mismo, se sabe que la disfunción dopaminérgica en los circuitos cortico-estriado-talamo-corticales motores que lleva a la sintomatología motora cardinal de la EP se ve reflejada notablemente en cambios en la actividad beta en estas estructuras (Reis et al., 2019) y, se han encontrado implicaciones similares en las conexiones entre el caudado y la corteza prefrontal dorsolateral, que participa en múltiples procesos cognitivos incluyendo la atención y la memoria de trabajo (Paulo et al., 2023), dominios donde encontramos correlaciones significativas con la potencia de esta banda electroencefalográfica. Así, resulta esperable que el decremento de actividad beta, venga acompañado de alteraciones cognitivas en estos procesos y que, en conjunto con los cambios en la actividad theta, pudieran reflejar la transición hacia estados más severos de afección cognitiva (Azami et al., 2023; Zawiślak-Fornagiel et al., 2023).

El que las asociaciones significativas con dominios cognitivos para las distintas bandas electroencefalográficas hayan sido predominantes en regiones posteriores y no en anteriores podría vincularse con la propuesta de un deterioro anteroposterior en los pacientes con EP (Pagonabarraga et al., 2008; Whittington et al., 2000; 2006; Williams-Gray et al., 2009). En nuestra muestra las diferencias entre grupos respecto a la potencia de las bandas theta, beta y gamma se centraron en las regiones anteriores, reflejando un patrón más parecido al esperado en pacientes que presentan deterioro cognitivo sin llegar a demencia (Bosboom et al., 2006), mientras que la potencia promedio de todas las bandas electroencefalográficas en regiones posteriores fue más semejante a lo esperado para pacientes sin deterioro (Caviness et al., 2007) y, parece ser que son las variaciones en estas regiones las que precisamente podrían reflejar un mayor declive cognitivo. En conjunto, estos datos sugieren que, cuando el comportamiento de las regiones posteriores empieza a homogeneizarse con lo que inicialmente se presenta en las anteriores, es cuando el deterioro cognitivo se hace más evidente.

El que nuestra muestra haya estado constituida por pacientes primordialmente en etapas intermedias de la enfermedad (Hoehn y Yahr 2 y 3), permite describir con más precisión la posible trayectoria de los cambios electrofisiológicos y cognitivos de la enfermedad que, de acuerdo a nuestros datos y lo reportado previamente en la literatura, podría resumirse de la siguiente forma:

- 1) El espectro electroencefalográfico en la EP se caracteriza por un enlentecimiento que inicialmente se observa en regiones anteriores y puede generalizarse a regiones posteriores, tomando como referencia el patrón esperado para adultos mayores sanos.
- 2) Los cambios más evidentes en etapas tempranas e intermedias de la enfermedad son un incremento de la potencia de theta y un decremento de la potencia de beta.
- 3) Estos cambios iniciales se relacionan con deterioro en los dominios ejecutivo, atencional y de memoria de trabajo.
- 4) De manera diferencial, los cambios en theta pueden relacionarse con tareas de fluidez verbal y los cambios en beta con tareas de memoria.
- 5) En pacientes en etapas intermedias se presentan cambios discretos en las bandas delta y gamma que únicamente se relacionan con dominios afectados tempranamente en la EP como el ejecutivo y el atencional.
- 6) Las asociaciones entre los cambios electrofisiológicos y la cognición en EP parecen ser especialmente evidentes cuando el enlentecimiento se propaga hacia las regiones posteriores, tomando como referencia el patrón esperado para personas sanas.

Respecto a la conectividad funcional, se presentó mayor ajuste de fase para todas las bandas electroencefalográficas en regiones anteriores al tomar como referencia el grupo CL, sin embargo, las únicas bandas que presentaron asociaciones significativas con el funcionamiento cognitivo de los pacientes fueron beta y gamma. La primera se relacionó positivamente con el dominio de lenguaje, la segunda con el de memoria y ambas con el funcionamiento cognitivo general. Estas asociaciones resultan particularmente interesantes por el correlato anatomofuncional de estos dominios y si consideramos que ninguna banda electroencefalográfica se relacionó de forma significativa con el funcionamiento cognitivo general al considerar la potencia de la señal como medida electrofisiológica.

Los instrumentos de tamizaje destinados a la evaluación del funcionamiento cognitivo general consideran pocas tareas altamente sensibles a afecciones en varios dominios, facilitando la detección rápida de DCL o demencia (Folstein et al., 1995; Zhou, et al., 2015). No están diseñados para hacer un análisis neuropsicológico exhaustivo, por lo que los puntajes totales no permiten discriminar o localizar áreas de daño, limitándose a la estimación de presencia o ausencia de daño cerebral (Lin & Wu, 2015). Si bien, el CASI es un instrumento que está diseñado para evaluar de forma más completa y detallada los distintos dominios cognitivos, al igual que otros instrumentos, es especialmente sensible a afecciones de dominios cognitivos posteriores como la memoria (Teng et al., 1994). Tomando esto en consideración y que los dominios con los que se relacionó el PLV en beta y gamma fueron aquellos con fuerte correlato anatómico posterior, podemos inferir que estas medidas de conectividad podrían ser especialmente sensibles a la presencia de alteraciones en redes fronto-temporales que pudieran dar paso al desarrollo de deterioro cognitivo severo o demencia.

Los procesos cognitivos en el cerebro requieren de la actividad coordinada de redes neurales distribuidas en áreas cerebrales especializadas donde se forman módulos con conexiones locales de densidad variable y que a su vez facilitan conexiones distantes (Bragin et al., 2014), por lo que su integridad es indispensable para la adecuada implementación y preservación de procesos cognitivos (Gómez et al., 2009).

La conectividad funcional en la banda beta ya se ha relacionado con la modulación de la carga cognitiva en tareas de memoria y el tamaño de estructuras temporales mediales, sugiriendo ser un potencial indicador de integridad de fibras hipocampales ante la presencia de DCL (Fodor et al., 2021). Inclusive, se ha reportado que, en pacientes con riesgo de desarrollo de alteraciones cognitivas, los cambios en la conectividad funcional de esta banda son susceptibles de revertirse tras el entrenamiento físico y cognitivo (Klados et al., 2016).

De forma parecida, la reducción de conectividad funcional en la banda gamma se ha visto reducida en pacientes con DCL de tipo amnésico (Cuesta et al., 2022) y se piensa que podría facilitar la coordinación hipocampo-cortical durante tareas cognitivas (Fitzgerald & Watson, 2018).

Dado que se ha propuesto que el DCL puede ser concebido como un síndrome de desconexión que se acompaña de reducción en la conectividad funcional en todas las bandas electroencefalográficas y de forma especialmente notable en la actividad beta (Gómez et al., 2009), nuestros resultados sugieren que el incremento en la conectividad funcional de regiones anteriores en las bandas rápidas podría representar un esfuerzo del sistema por preservar la capacidad de procesamiento cognitivo, particularmente con aquellos con correlato anatómico posterior como es el caso de la memoria o el lenguaje que dependen de la comunicación entre los lóbulos temporales y los frontales (Gazzaniga et al., 2019).

Si bien los cambios en la conectividad funcional en la EP no han sido estudiados con tanto detalle como otras mediciones electroencefalográficas, nuestros resultados apuntan a una participación importante de la preservación e incluso compensación de conectividad funcional en las regiones anteriores que es detectable en estadios iniciales e intermedios de la enfermedad, y que podría vincularse con la preservación de recursos cognitivos, particularmente con los que dependen de la participación de redes fronto-temporales.

Nuestros resultados referentes al potencial trifásico de distracción no eran esperados. La onda MMN no había sido reportada como incrementada ni asociada con la cognición en EP, al menos al ser obtenida mediante una tarea *oddball* (Solís-Vivanco et al., 2011; 2015). Ya que la amplitud de la MMN se encuentra en valores negativos, las correlaciones positivas de la Tabla 10 en realidad representan asociaciones negativas entre el tamaño o amplitud de esta onda y el funcionamiento

cognitivo. Estas relaciones fueron significativas con el dominio ejecutivo, el atencional y el de lenguaje.

Funcionalmente, la MMN puede caracterizarse por ser un potencial dependiente del contexto y no requerir de destinar recursos atencionales de forma consciente hacia los estímulos presentes para ser evocado. Su generación requiere de la comparación no consciente de un estímulo entrante que se desvía de una representación neural almacenada a corto plazo, por lo que se asume que su amplitud puede reflejar la fuerza del trazo de memoria sensorial para el estímulo estándar o constante (Fitzgerald & Todd, 2020).

En grupos clínicos distintos a la EP, se han encontrado varias asociaciones entre el tamaño de la MMN y el funcionamiento cognitivo (Pekkonen, 2000; Näätänen et al., 2011). Por ejemplo, en pacientes con psicosis, se ha reportado una relación positiva entre la amplitud de este componente y el funcionamiento ejecutivo, así como la memoria episódica (Donaldson et al., 2020): en síndrome de Down, la reducción de la amplitud de la MMN se ha asociado con menores puntajes en tareas de memoria (Saini et al., 2023). En población con DCL se ha encontrado que su reducción se relaciona con pobre aprendizaje verbal (Loren et al., 2012), mientras que, en pacientes con enfermedad de Alzheimer, el tamaño del potencial se ha vinculado con la ejecución en tareas con dominio frontal y temporal como el TMT y el test de aprendizaje verbal auditivo de Rey (Ruzzoli et al., 2016).

En nuestra muestra clínica observamos un mayor tamaño del potencial que además se relacionó de forma negativa con el funcionamiento cognitivo, contrario a lo que se ha reportado en otras condiciones. Por lo tanto, es posible que el incremento en la amplitud de este potencial refleje un esfuerzo neurofisiológico destinado a la obtención de un efecto compensatorio para el sostenimiento de la memoria sensorial, siguiendo la propuesta de Del Groote et al. (2021). Así, el incremento en la MMN en nuestro grupo clínico podría estar representando un mayor requerimiento de recursos neurales de estructuras frontales y temporales, que han sido propuestas como posibles generadores de este potencial (Fitzgerald & Todd, 2020), para la detección y discriminación de estímulos novedosos y que esa demanda incrementada pudiera reflejar la presencia de afecciones corticales vinculadas con la ejecución en dominios cognitivos

dependientes de esas áreas, como el funcionamiento ejecutivo, la atención o el lenguaje. Sin embargo, para sostener esta propuesta sería importante la replicación de estos datos en una muestra con características semejantes para descartar la presencia de relaciones espurias, que podrían enmascarar los efectos de otras variables sobre el funcionamiento cognitivo en los pacientes.

Los resultados sobre la onda P3a tampoco estuvieron completamente alineados con lo esperado. Nuestros datos permitieron replicar los reportes sobre la reducción de este componente en pacientes con EP (Solís-Vivanco et al., 2011; 2015), sin embargo, no encontramos asociaciones entre su amplitud y los años de evolución de los pacientes como había sido reportado con anterioridad en un grupo clínico con algunas características semejantes a los de nuestra muestra (Solís-Vivanco et al., 2015; ver Tabla 12). Tampoco encontramos asociaciones significativas entre la amplitud de este potencial y el desempeño cognitivo en ninguno de los dominios evaluados, lo cual también resultó alejado de lo esperado dado que, la amplitud de este componente se ha relacionado positivamente con la ejecución de tareas de dominio prefrontal (Fjell & Walhovd, 2010). Estas inconsistencias sobre los datos sobre la onda P3a podemos entenderlas mejor al considerar el último objetivo de esta investigación, que fue explorar la interacción de características electroencefalográficas sensibles a la EP con la evolución y severidad de la enfermedad como predictoras del funcionamiento cognitivo en los pacientes.

### **Interacción entre variables electroencefalográficas y clínicas como predictoras del funcionamiento cognitivo en la enfermedad de Parkinson**

Además de que no encontramos relacionada la amplitud de la P3a con los años de evolución, los análisis de moderación que contemplaron ambas variables como predictoras del funcionamiento cognitivo en los pacientes con EP no resultaron significativos, sin embargo, sí pudimos encontrar interacciones al considerar la severidad motora y no los años de evolución como variable moderadora. Es posible que las asociaciones descritas por Solís-Vivanco et al. (2015) referentes a la P3a no necesariamente reflejen un efecto de los años de evolución de la EP, sino los mecanismos neuropatológicos subyacentes y que no se limitan a manifestaciones motoras, lo cual no fue posible explorar en parte debido a que, en su investigación, la severidad motora fue registrada de forma



categorica a partir del estadio de Hoehn y Yahr en el que se encontraban los pacientes y no mediante una medida cuantitativa como el MDS-UPDRS III.

Los dos modelos presentados en la Tabla 11 intentaron predecir el funcionamiento cognitivo a partir de la amplitud de la onda P3a considerando como variable moderadora la severidad motora evaluada mediante el MDS-UPDRS III. El modelo A intentó predecir el funcionamiento cognitivo general evaluado mediante el CASI, mientras que el modelo B intentó predecir la ejecución en el dominio de lenguaje. En ambos casos, la amplitud de la onda P3a se relacionó de forma positiva con las medidas cognitivas, pero únicamente en pacientes que presentaron alteraciones motoras leves a moderadas, por ejemplo, un MDS-UPDRS III por debajo de 21 o 25 puntos respectivamente. Parece que la onda P3a puede aportar información valiosa sobre el funcionamiento cognitivo en la EP, pero al considerar únicamente etapas iniciales e intermedias del padecimiento ya que, aunque es posible que el potencial siga cambiando conforme progresa la enfermedad, su valor predictivo parece atenuarse.

Nuestros resultados no se contraponen necesariamente a lo reportado previamente (Solís-Vivanco et al., 2011; 2015), sino que permiten complementar y precisar la descripción sobre el comportamiento de este potencial en la EP. En la muestra de Solís-Vivanco et al. (2015), los participantes se encontraban en etapas iniciales e intermedias de la enfermedad. Poco más de la mitad de ellos se encontraban en estadio 1 de Hoehn y Yahr y aproximadamente el 25% se encontraban en estadios 2 y 3. En nuestra muestra, solo el 15% de los participantes fueron ubicados en estadio 1, mientras que el 62% se encontró en estadio 2 y el resto en estadios 3 o 4. Esto significa que nuestra muestra estuvo conformada en mayor proporción por pacientes en etapas intermedias de la enfermedad, logrando abarcar un espectro un poco más amplio y donde de acuerdo con los análisis de moderación, la relación entre el PRE y la cognición resultó atenuada.

También resulta notable que en la muestra de Solís-Vivanco et al. (2015), se encontró una diferencia de 1  $\mu$ V entre los pacientes en estadio 1 y los pacientes en estadio 2 o 3 de Hoehn y Yahr, siendo las amplitudes prácticamente las mismas en estas etapas intermedias. Nosotros no comparamos el tamaño del potencial entre subgrupos de distinta severidad, pero sí encontramos una correlación prácticamente nula entre la amplitud de la onda P3a y la severidad motora. Parece

que su amplitud no necesariamente se relaciona con la severidad de las manifestaciones motoras, no obstante, sí podría ser sensible al déficit dopaminérgico puesto que encontramos una relación negativa entre su amplitud y la dosis diaria equivalente de L-DOPA.

Con los datos presentados hasta ahora, se pueden hacer las siguientes observaciones respecto a la P3a: 1) Su latencia no cambia ante la presencia de la EP. 2) Su amplitud decrementa significativamente ante la presencia de la EP. 3) Su amplitud se reduce de estadios leves a intermedios de la enfermedad, aunque no es claro si lo hace a través de estadios intermedios y hacia estados avanzados. 4) Su amplitud no se relaciona con la severidad motora evaluada cuantitativamente mediante el MDS-UPDRS III. 5) Podría ser sensible a la depleción dopaminérgica. 6) Se relaciona con el funcionamiento cognitivo de los pacientes con afecciones motoras leves a moderadas, pero no en pacientes con afecciones motoras moderadas a severas.

Anteriormente se ha descrito que la amplitud de la onda P3a está relacionada con la preservación funcional de las conexiones fronto-estriatales que participan en la modulación de la respuesta atencional y que también se vinculan con la modulación prefrontal de otros procesos cognitivos (Kozioł & Budding, 2009), no obstante, el declive cognitivo que puede acompañar a la enfermedad suele abarcar otros dominios anatómicos y funcionales que no podrían ser explicados únicamente por la depleción dopaminérgica fronto-estriatal (Gratwicke et al., 2015). En nuestra investigación, los dominios con los que se relacionó la amplitud de la P3a fueron el general y el de lenguaje, únicamente en pacientes que presentaban afecciones motoras leves a moderadas.

En los pacientes con alteraciones motoras menos severas, la mayor amplitud del componente P3a podría indicar una depleción dopaminérgica fronto-estriatal más baja y menor afección sobre la corteza frontal, algo parecido a lo descrito en cuanto a la preservación e incremento en la conectividad funcional de beta y gamma en estas regiones. No obstante, es posible que estos mecanismos no resulten suficientes para mantener la ejecución de los dominios frontales en niveles parecidos a los de participantes sanos, como podría ser evidente mediante la lentificación del EEG en estas regiones, su propagación a regiones posteriores y la asociación entre estos mecanismos y la afección cognitiva.

## **Integración de hallazgos y comentarios finales**

Es posible que un EEG enlentecido caracterizado por incremento de potencia de theta y reducción de beta den cuenta de las manifestaciones cognitivas iniciales de la enfermedad, como es la disfunción ejecutiva y atencional, especialmente cuando las características de enlentecimiento empiezan a propagarse a regiones posteriores del cerebro. Por su parte, el incremento de conectividad en bandas que participan en redes fronto-temporales podría reflejar mecanismos compensatorios ante la presencia de la enfermedad. Una vez que la afección frontal está instaurada, como podría ser evidente por el impacto a redes que participan en la atención involuntaria y por la reducción de la conectividad funcional en bandas rápidas, el declive cognitivo posterior podría ser más evidente, dando paso a la transición a deterioro cognitivo más severo o inclusive a la instauración de demencia.

Los hallazgos de esta investigación dan cuenta de la compleja dinámica neural subyacente a la EP. Permiten proponer diversos mecanismos que no necesariamente se vinculan a las manifestaciones motoras, como posibles sustratos electrofisiológicos de los cambios cognitivos que le acompañan y hacer una primera aproximación a cómo podría darse esta dinámica a lo largo de la enfermedad o a través de su curso clínico. Hemos podido profundizar en el conocimiento que se tenía sobre el espectro de potencia electroencefalográfico en EP, ampliamos y precisamos el conocimiento referente al potencial trifásico de distracción en este grupo clínico e intentamos integrar una descripción inicial sobre la dinámica de conectividad, todo ello buscando describir variaciones en la distribución anatómica de las distintas medidas electroencefalográficas y relacionándolo con las manifestaciones cognitivas de la enfermedad.

## **Limitaciones del estudio**

Es importante considerar varias limitantes del estudio al momento de discutir las implicaciones de los resultados. Algunas de las más importantes pueden resumirse de la siguiente forma: 1) La inclusión de pacientes en estadios avanzados de la enfermedad permitiría detallar con mayor precisión el comportamiento de las distintas variables electroencefalográficas y su relación con el funcionamiento cognitivo a lo largo del padecimiento. 2) Un estudio longitudinal permitiría identificar el valor predictivo de las variables estudiadas, por lo que resulta imperante el

seguimiento de la muestra a lo largo del tiempo para poder hacer conclusiones sólidas de este tipo.

3) Al ser un estudio transversal, nuestros resultados y conclusiones dependen en gran medida de los datos obtenidos en el grupo CL, el cual no está exento de presentar afecciones cerebrales por múltiples causas no contempladas y que podrían enmascarar o distorsionar algunos de los hallazgos del presente trabajo, tanto en el dominio electrofisiológico como en el neuropsicológico.

4) Tanto la ejecución de la tarea de PRE como algunas pruebas neuropsicológicas empleadas requieren de respuestas motoras que añaden dificultad a un grupo clínico que presenta alteraciones del movimiento, por lo que estudios futuros podrían centrarse en tareas pasivas o que no dependan de movimientos finos.

5) Gran parte de la investigación fue exploratoria y descriptiva, por lo que se realizaron múltiples análisis estadísticos de correlación donde no se ajustó el valor  $p$  con la intención de no perder poder estadístico. Esto se acompaña de un incremento de probabilidad de presentar errores tipo I, por lo que es importante que la interpretación de los datos no considere únicamente el valor  $p$ , sino también el tamaño de las correlaciones y que se haga con las reservas que un trabajo exploratorio amerita. La forma de subsanar esta última limitante fue tratando de restringir en la mayor medida posible la inclusión de variables en los análisis. Estudios futuros pueden usar la dirección de nuestros resultados como guía para sus hipótesis y restringir de forma más conservadora los análisis estadísticos empleados.

## CONCLUSIONES

La presente investigación pretendió ampliar e integrar el conocimiento que se tiene respecto a la relación de las características electroencefalográficas y clínicas con el funcionamiento cognitivo en los pacientes con enfermedad de Parkinson. Siguiendo el orden de los objetivos específicos, se pueden puntualizar las siguientes conclusiones referentes a pacientes con EP en etapas iniciales e intermedias del padecimiento:

- ◆ Los pacientes muestran una ejecución más baja a la esperada en todos los dominios cognitivos, particularmente en el funcionamiento ejecutivo, la atención, el lenguaje y, en menor medida, en habilidades visuoespaciales y memoria.
- ◆ Los pacientes presentan mayor potencia relativa de la banda theta y menor potencia de las bandas beta y gamma respecto a lo esperado en personas sanas, de forma especialmente notable en las regiones cerebrales anteriores.
- ◆ La conectividad funcional en todas las bandas electroencefalográficas es mayor en los pacientes que en personas sanas, específicamente en las regiones cerebrales anteriores y, siendo más grande la diferencia en bandas rápidas y menor en las bandas lentas.
- ◆ La onda P3a es de menor amplitud ante la presencia de EP y no se relaciona con la evolución o la severidad motora del padecimiento, pero sí con la magnitud del déficit dopaminérgico.
- ◆ Por primera vez, empleando un paradigma *oddball*, reportamos una MMN de mayor amplitud a la esperada que no se relaciona con ninguna otra variable clínica en el grupo de pacientes, pero sí con algunas variables cognitivas.
- ◆ La dosis diaria equivalente de L-DOPA puede ser una medida indirecta de depleción dopaminérgica y es la variable clínica que con mayor frecuencia se relacionó de forma negativa con el funcionamiento cognitivo en los pacientes, especialmente en dominios con correlato anatómico posterior.

- ◆ La severidad de alteraciones motoras también se asocia con algunas medidas de funcionamiento cognitivo en los pacientes, especialmente con aquellas donde las tareas empleadas para su evaluación se ejecutan mediante secuencias motoras.
- ◆ Otras variables clínicas como los años de evolución de la enfermedad, la sintomatología no motora o las alteraciones psiquiátricas no parecen relacionarse de forma importante con el funcionamiento cognitivo de los pacientes.
- ◆ Las medidas de potencia más sensibles al deterioro cognitivo son principalmente el aumento de theta y el decremento de beta, especialmente cuando los cambios se manifiestan en regiones posteriores y en dominios como el ejecutivo, el atencional y la memoria de trabajo.
- ◆ Una menor propagación del enlentecimiento electroencefalográfico hacia regiones posteriores marcado por el incremento de delta y decremento de gamma puede indicar preservación del funcionamiento cognitivo, especialmente en los dominios ejecutivo y atencional.
- ◆ La conectividad funcional incrementada en regiones anteriores para las bandas rápidas beta y gamma puede ser un indicador de preservación del funcionamiento cognitivo general y de dominios con sustrato fronto-temporal como el lenguaje y la memoria.
- ◆ El incremento de la comunicación fronto-temporal que subyace a la MMN puede indicar la implementación de mecanismos compensatorios relacionados a la memoria sensorial que podrían a su vez, indicar una necesidad no subsanada de otros mecanismos compensatorios destinados a la preservación del funcionamiento cognitivo que depende de estas redes.
- ◆ La amplitud de la onda P3a puede emplearse como indicador de funcionamiento de redes dopaminérgicas fronto-estriatales asociadas con la preservación del funcionamiento cognitivo, especialmente ante un cuadro clínico con manifestaciones motoras leves.
- ◆ Los mecanismos subyacentes a la onda P3a no se relacionan con las manifestaciones cognitivas de la EP en cuadros clínicos con manifestaciones motoras moderadas o severas.

# ANEXOS

<b>Anexo 1</b>						
<i>Asociaciones entre variables clínicas en pacientes con enfermedad de Parkinson</i>						
	Evolución (años)	Severidad motora (MDS-UPDRS III)	Dosis diaria equivalente L-DOPA	Severidad no motora (PD NMS Quest)	Sintomatología depresiva (BDI)	Sintomatología ansiosa (BAI)
Evolución (años)	1	-	-	-	-	-
Severidad motora (MDS-UPDRS III)	-.03	1	-	-	-	-
Dosis diaria equivalente L-DOPA	<b>.42*</b>	<b>.57**</b>	1	-	-	-
Severidad no motora (PD NMS Quest)	.18	<b>.36*</b>	<b>.43*</b>	1	-	-
Sintomatología depresiva (BDI)	.03	.30	.13	<b>.47**</b>	1	-
Sintomatología ansiosa (BAI)	-.13	<b>.40*</b>	.12	<b>.52**</b>	<b>.59**</b>	1

*Nota.* Se presentan las correlaciones bivariadas de Pearson entre variables clínicas dentro del grupo de pacientes con enfermedad de Parkinson. BAI - Beck Anxiety Inventory, BDI - Beck Depression Inventory, MDS-UPDRS III - Escala unificada de la enfermedad de Parkinson modificada por la Sociedad de Trastornos del Movimiento, PD NMS Quest - Cuestionario de síntomas no motores. \*  $p \leq .05$ , \*\*  $p \leq .01$ .

<b>Anexo 2</b>						
<i>Descripción y comparación del desempeño en las pruebas neuropsicológicas entre grupos</i>						
	EP (n=34)	CL (n=25)	t (gl)	p	d de Cohen	95% CI
CASI	91.4 (5.7)	95.9 (2.0)	-4.2 (43.6)	<.001	-1.0	-6.6, -2.3
Test de los Cinco Dígitos (segundos)	67.1 (30.2)	47.8 (8.8)	3.5 (40.3)	.001	0.8	8.3, 30.4
M-WCST (errores)	18.5 (11.4)	10.7 (9.2)	2.9 (56.5)	.005	0.7	2.4, 13.1
Test Breve de Atención	19.3 (3.0)	20.6 (2.5)	-1.9 (56.1)	.06	-0.5	-2.8, 0.1
Detección visual	14.0 (4.5)	17.4 (3.0)	-3.5 (56.6)	<.001	-0.9	-5.4, -1.4
Dígitos en regresión	3.5 (0.8)	4.0 (0.6)	-2.4 (56.7)	.02	-0.6	-0.8, -0.1
Sucesión de letras y números	6.8 (3.3)	7.2 (2.1)	-0.4 (55.8)	.66	-0.1	-1.7, 1.1
Test de reloj	8.7 (1.8)	9.6 (0.6)	-2.7 (43.2)	.009	-0.6	-1.6, -0.2
ROCF, fase de copia	30.7 (5.4)	33.2 (2.1)	-2.5 (45.0)	.02	-0.6	-4.6, -0.5
Denominación de Boston	11.9 (2.6)	13.7 (1.4)	-3.5 (50.6)	.001	-0.8	-2.9, -0.8
Fluidez verbal semántica	18.0 (5.6)	21.8 (3.9)	-3.0 (56.8)	.004	-0.7	-6.2, -1.2
Lista de palabras	5.8 (2.9)	6.6 (1.8)	-1.3 (56.0)	.2	-0.3	-2.0, 0.4
ROCF, fase de evocación	14.9 (6.1)	18.4 (6.1)	-2.2 (52.0)	.03	-0.6	-6.7, -0.3

*Nota.* Los datos descriptivos se presentan en puntajes crudos, siguiendo el formato de M (DE). 95% CI representa el intervalo de confianza de 95% para la diferencia media EP-CL. CASI - Cognitive Abilities Screening Instrument, M-WCST - Test Modificado de Clasificación de Cartas de Wisconsin, ROCF - Figura Compleja de Rey-Osterrieth.



## REFERENCIAS

- Aarsland, D., Marsh, L., & Schrag, A. (2009). Neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease. *Movement Disorders, 24*(15), 2175-2186.
- Adwani, S., Yadav, R., Kumar, K., Chandra, S. R., & Pal, P. K. (2016). Neuropsychological profile in early Parkinson's disease: Comparison between patients with right side onset versus left side onset of motor symptoms. *Annals of Indian Academy of Neurology, 19*(1), 74-78.
- Afifi, A. K., & Bergman, R. A. (2005). The Basal Ganglia. En A. K. Afifi & R. A. Bergman (Eds.), *Functional Neuroanatomy: Text and atlas* (2nd ed., pp. 180-194). McGraw-Hill.
- Alexander, G. E., Crutcher, M. D., & DeLong, M. R. (1990). Basal ganglia-thalamocortical circuits: parallel substrates for motor, oculomotor, 'prefrontal' and 'limbic' functions. *Progress in Brain Research, 85*, 119-146.
- Alexander, G. E., DeLong, M. R., & Strick, P. L. (1986). Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annual Review of Neuroscience, 9*, 357-381.
- Altmann, L. J., & Troche, M. S. (2011). High-level language production in Parkinson's disease: a review. *Parkinson's disease, 2011*, 238956.
- Alvarado-Alanis, P., León-Ortiz, P., Reyes-Madriral, F., Favila, R., Rodríguez-Mayoral, O., Nicolini, H., ... de la Fuente-Sandoval, C. (2015). Abnormal white matter integrity in antipsychotic-naïve first-episode psychosis patients assessed by a DTI principal component analysis. *Schizophr Res, 162*, 14-21.
- Anderson, P., Anderson, V., & Garth, J. (2001). Assessment and development of organizational ability: The Rey Complex Figure Organizational Strategy Score (RCF-OSS). *The Clinical Neuropsychologist, 15*(1), 81-94.
- Andreassi, J. (2000). *Psychophysiology: Human Behaviour & Physiological Response*. Psychology Press.
- Arango-Lasprilla, J. C., Rivera, D., Longoni, M., Saracho, C. P., Garza, M. T., Aliaga, A., ... Perrin, P. B. (2015). Modified Wisconsin Card Sorting Test (M-WCST): Normative data for the Latin American Spanish speaking adult population. *NeuroRehabilitation, 37*, 563-590.
- Artusi, C. A., Zibetti, M., Romagnolo, A., Rizzone, M. G., Merola, A., & Lopiano, L. (2017). Subthalamic deep brain stimulation and trunk posture in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand, 00*, 1-7.
- Aston-Jones, G., Rajkowski, J., & Cohen, J. (1999). Role of locus coeruleus in attention and behavioral flexibility. *Biological Psychiatry, 46*(9), 1309-1320.

- Aydore, S., Pantazis, D., & Leahy, R. M. (2013). A note on the phase locking value and its properties. *NeuroImage*, *74*, 231–244.
- Ayele, B. A., Tesfaye, H., Wuhib, M. Z., & Zenebe, G. (2022). Factors Associated with EEG Slowing in Individuals with Parkinson's Disease. *Ethiopian journal of health sciences*, *32*(1), 73–80.
- Azami, H., Zrenner, C., Brooks, H., Zomorodi, R., Blumberger, D. M., Fischer, C. E., Flint, A., Herrmann, N., Kumar, S., Lanctôt, K., Mah, L., Mulsant, B. H., Pollock, B. G., Rajji, T. K., & PACt-MD Study Group (2023). Beta to theta power ratio in EEG periodic components as a potential biomarker in mild cognitive impairment and Alzheimer's dementia. *Alzheimer's research & therapy*, *15*(1), 133.
- Balzer-Geldsetzer, M., Costa, A. S., Kronenbürger, M., Schulz, J. B., Röske, S., Spottke, A., ... Dodel, R. (2011). Parkinson's disease and dementia: a longitudinal study (DEMPARK). *Neuroepidemiology*, *37*, 168-176.
- Banich, M. (1989). Spatial Processing. En *Neuropsychology: The Neural Bases of Mental Function* (pp. 202-233). Houghton Mifflin Company.
- Barker, R. A., & Williams-Gray, C. H. (2014). Mild cognitive impairment and Parkinson's disease—something to remember. *Journal of Parkinson's Disease*, *4*, 651-656.
- Batashvili, M., Staples, P. A., Baker, I., & Sheffield, D. (2019). Exploring the relationship between gamma-band activity and maths anxiety. *Cognition & emotion*, *33*(8), 1616–1626.
- Barton, B. R., Bernard, B., Czernecki, V., Goldman, J. G., Stebbins, G., Dubois, B. & Goetz, C. G. (2014). Comparison of the Movement Disorder Society Parkinson's disease dementia criteria with neuropsychological testing. *Movement Disorders*, *29*(10), 1252-1257.
- Bechara, A., Damasio, H., Tranel, D., & Anderson, S. W. (1998). Dissociation Of working memory from decision making within the human prefrontal cortex. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, *18*(1), 428–437.
- Beck, A. T., Epstein, N., Brown, G., & Steer, R. A. (1988). An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, *56*, 893-897.
- Beck, A.T., Steer, R.A., & Brown, G.K. (1996). *Manual for the Beck Depression Inventory-II*. Psychological Corporation.
- Beck, A. T., Ward, C. H., Mendelson, M., Mock, J., & Erbaugh, J. (1961). An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry*, *4*, 561–571.

- Berens, S. C., & Horner, A. J. (2017). Theta Rhythm: Temporal Glue for Episodic Memory. *Current biology*, 27(20), R1110–R1112.
- Berg, D., Postuma, R. B., Bloem, B., Chan, P., Dubois, B., Gasser, T., ... Deuschl, G. (2014). Time to redefine PD? *Introductory Statement of the MDS Task Force on the definition of Parkinson's Disease. Movement Disorders*, 29(4), 454-462.
- Beste, C., Willemsen, R., Saft, C., & Falkenstein, M. (2009). Error processing in normal aging and in basal ganglia disorders. *Neuroscience*, 159, 143-149.
- Beyer, M. K., Janvin, C. C., Larsen, J. P., & Aarsland, D. (2007). A magnetic resonance imaging study of patients with Parkinson's disease with mild cognitive impairment and dementia using voxel-based morphometry. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 78(3), 254-259.
- Biomarkers Definitions Working Group. (2001). Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*, 69, 89-95.
- Biundo, R., Weis, L., Facchini, S., Formento-Dojot, P., Vallelunga, A., Pilleri, M., & Antonini, A. (2014). Cognitive profiling of Parkinson disease patients with mild cognitive impairment and dementia. *Parkinsonism Relat Disord*, 20(4), 394-399.
- Biundo, R., Weis, L., Pilleri, M., Facchini, S., Formento-Dojot, P., Vallelunga, A., & Antonini, A. (2013). Diagnostic and screening power of neuropsychological testing in detecting mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *J Neural Transm*, 120, 627-633.
- Bonanni, L., Thomas, A., Tiraboschi, P., Perfetti, B., Varanese, S., & Onofri, M. (2008). EEG comparisons in early Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia patients with a 2-year follow-up. *Brain: A journal of neurology*, 131(Pt 3), 690–705.
- Bosboom, J. L., Stoffers, D., Wolters, E. C.h, Stam, C. J., & Berendse, H. W. (2009). MEG resting state functional connectivity in Parkinson's disease related dementia. *Journal of neural transmission*, 116(2), 193–202.
- Braak, H., & Del Tredici, K. (2009). Neuroanatomy and pathology of Parkinson's disease. *Adv Anat Embryol Cell Biol*, 201, 1-120.
- Braak, H., & Del Tredici, K. (2017). Neuropathological staging of brain pathology in sporadic Parkinson's disease: Separating the wheat from the chaff. *Journal of Parkinson's Disease*, 7, S71-S85.
- Braak, H., Ghebremedhin, E., Rub, U., Bratzke, H., & Del Tredici, K. (2004). Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell and tissue research*, 318, 121-134.

- Bragin, A., Almajano, J., Kheiri, F., & Engel, J., Jr (2014). Functional connectivity in the brain estimated by analysis of gamma events. *PLoS one*, 9(1), e85900.
- Brønneck, K. S., Nordby, H., Larsen, J. P., & Aarsland, D. (2010). Disturbance of automatic auditory change detection in dementia associated with Parkinson's disease: A mismatch negativity study. *Neurobiology of aging*, 31(1), 104–113.
- Brooks, D. J. (2003). Imaging end points for monitoring neuroprotection in Parkinson's disease. *Ann Neurol*, 53, Suppl 3, S110-118.
- Brück, A., Portin, R., Lindell, A., Laihinne, A., Bergman, J., Haaparanta, M., Solin, O., & Rinne, J. (2001). Positron emission tomography shows that impaired frontal lobe functioning in Parkinson's disease is related to dopaminergic hypofunction in the caudate nucleus. *Neuroscience Letters*, 311, 81-84.
- Burgess, P. W., & Alderman, N. (2013). Executive dysfunction. En L. H. Goldstein & J. E. McNeil (Eds.), *Clinical Neuropsychology: A practical guide to assessment and management for clinicians* (2nd ed., pp. 209-238). John Wiley & Sons Ltd.
- Burton, E. J., McKeith, I. G., Burn, D. J., Williams, E. D., & O'Brien, J. T. (2004). Cerebral atrophy in Parkinson's disease with and without dementia: A comparison with Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and controls. *Brain*, 127, 791-800.
- Buzsáki G. (2002). Theta oscillations in the hippocampus. *Neuron*, 33(3), 325–340.
- Buzsáki G. (2005). Theta rhythm of navigation: link between path integration and landmark navigation, episodic and semantic memory. *Hippocampus*, 15(7), 827–840.
- Cansino, S., Torres-Trejo, F., Estrada-Manilla, C., Pérez-Loyda, M., Ramírez-Barajas, L., Hernández-Ladrón-deGuevara, M., Nava-Chaparro, A., & Ruiz-Velasco, S. (2020). Predictors of Working Memory Maintenance and Decline in Older Adults. *Archives of gerontology and geriatrics*, 89, 104074.
- Cao, Y., Han, C., Peng, X., Su, Z., Liu, G., Xie, Y., Zhang, Y., Liu, J., Zhang, P., Dong, W., Gao, M., Sha, S., & Zhao, X. (2022). Correlation between resting theta power and cognitive performance in patients with Schizophrenia. *Frontiers in human neuroscience*, 16, 853994.
- Caproni, S., Muti, M., Di Renzo, A., Principi, M., Caputo, N., Calabresi, P., & Tambasco, N. (2014). Subclinical visuospatial impairment in Parkinson's disease: the role of Basal Ganglia and limbic system. *Frontiers in neurology*, 5, 152.
- Cavanagh, J. F., & Frank, M. J. (2014). Frontal theta as a mechanism for cognitive control. *Trends in cognitive sciences*, 18(8), 414–421.

- Caviness, J. N., Hentz, J. G., Evidente, V. G., Driver-Dunckley, E., Samanta, J., Mahant, P., Connor, D. J., Sabbagh, M. N., Shill, H. A., & Adler, C. H. (2007). Both early and late cognitive dysfunction affects the electroencephalogram in Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*, *13*(6), 348–354.
- Caviness, J. N., Hentz, J. G., Belden, C. M., Shill, H. A., Driver-Dunckley, E. D., Sabbagh, M. N., Powell, J. J., & Adler, C. H. (2015). Longitudinal EEG changes correlate with cognitive measure deterioration in Parkinson's disease. *Journal of Parkinson's disease*, *5*(1), 117–124.
- Cervantes-Arriaga, A., Rodriguez-Violante, M., Villar-Velarde, A., Lopez-Gomez, M., & Corona, T. (2010). Metric properties of clinimetric indexes for non-motor dysfunction of Parkinson's disease in Mexican population. *Revista de investigación clínica; órgano del Hospital de Enfermedades de la Nutrición*, *62*, 8-14.
- Chahine, L. M., Amara, A. W., & Videnovic, A. (2016). A systematic review of the literature on disorders of sleep and wakefulness in Parkinson's disease from 2005 to 2015. *Sleep Medicine Reviews*, *35*, 33-50.
- Chan, L. L., Rumpel, H., Yap, K., Lee, E., Loo, H. V., Ho, G. L., ... Tan, E. K. (2007). Case control study of diffusion tensor imaging in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, *78*(12), 1383-1386.
- Chand, G. B., & Dhamala, M. (2016). The salience network dynamics in perceptual decision-making. *NeuroImage*, *134*, 85-93.
- Chanraud, S., Zahr, N., Sullivan, E. V., & Pfefferbaum, A. (2010). MR diffusion tensor imaging: A window into white matter integrity of the working brain. *Neuropsychology Review*, *20*(2), 209-205.
- Chaturvedi, M., Hatz, F., Gschwantner, U., Bogaarts, J. G., Meyer, A., Fuhr, P., & Roth, V. (2017). Quantitative EEG (QEEG) measures differentiate Parkinson's disease (PD) patients from healthy controls (HC). *Frontiers in Aging Neuroscience*, *9*, 1-7.
- Chaudhuri, K. R., Healy, D. G., & Schapira, A. H. (2006). Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *The Lancet Neurology*, *5*, 235-245.
- Chaudhuri, K. R., & Schapira, A. H. V. (2009). Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *The Lancet Neurology*, *8*, 464-474.
- Chaudhuri, K. R., Martinez-Martin, P., Brown, R. G., Sethi, K., Stocchi, F., Odin, P., ... Schapira, A. H. (2007). The metric properties of a novel non-motor symptoms scale for Parkinson's disease: Results from an international pilot study. *Movement Disorders*, *22*, 1901-1911.

- Chen, Y. S., Chen, M. H., Lu, C. H., Chen, P. C., Chen, H. L., Yang, I. H., ... Lin, W. C. (2017). Associations among cognitive functions, plasma DNA, and white matter integrity in patients with early-onset Parkinson's disease. *Frontiers in Neuroscience*, *11*, 9.
- Chen, B., Fan, G. G., Liu, H., & Wang, S. (2015). Changes in anatomical and functional connectivity of Parkinson's disease patients according to cognitive status. *European Journal of Radiology*, *84*, 1318-1324.
- Chen, K. J., Lin, R. T., Liu, C. K., Tai, C. T., & Lai, C. L. (2006). Relationship between event-related potentials and frontal-subcortical dysfunction in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, *12*, 453-458.
- Cohen, M. X. (2014). *Analyzing neural time series data: Theory and practice*. The MIT Press.
- Colgin L. L. (2013). Mechanisms and functions of theta rhythms. *Annual review of neuroscience*, *36*, 295–312.
- Compston A. (2010). The Berger rhythm: potential changes from the occipital lobes in man. *Brain: A journal of neurology*, *133*(Pt 1), 3–6.
- Cong, S., Xiang, C., Zhang, S., Zhang, T., Wang, H., & Cong, S. (2022). Prevalence and clinical aspects of depression in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis of 129 studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *141*, 104749.
- Connolly, B. S., & Langa, A. E. (2014). Pharmacological treatment of Parkinson's disease: A review. *Journal of American Medical Association*, *11*(16), 1670-1683.
- Conti, M., Bovenzi, R., Garasto, E., Schirinzi, T., Placidi, F., Mercuri, N. B., Cerroni, R., Pierantozzi, M., & Stefani, A. (2022). Brain Functional Connectivity in de novo Parkinson's Disease Patients Based on Clinical EEG. *Frontiers in neurology*, *13*, 844745.
- Cools, R., & D'Esposito, M. (2011). Inverted-U-Shaped dopamine actions on human working memory and cognitive control. *Biol Psychiatry*, *69*, e113-e125.
- Cooney, J. W., & Stacy, M. (2016). Neuropsychiatric issues in Parkinson's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep*, *16*, 49.
- Cozac, V. V., Gschwandtner, U., Hatz, F., Hardmeier, M., Rüegg, S., & Fuhr, P. (2016). *Quantitative EEG and cognitive decline in Parkinson's disease*, *00*, 1-14
- Crucian, G. P., & Okun, M. S. (2003). Visual-spatial ability in Parkinson's disease. *Frontiers in Bioscience*, *8*, s992–s997.
- Cudaback, E., Cholerton, B. A., Montine, K. S., & Montine, T. J. (2015). Neuropathology, biomarkers, and cognition in Parkinson's disease. En A. I. Tröster (Ed.), *Clinical*

*neuropsychology and cognitive neurology of Parkinson's disease and other movement disorders* (pp. 129-147). Oxford University Press.

- Cuesta, P., Ochoa-Urrea, M., Funke, M., Hasan, O., Zhu, P., Marcos, A., López, M. E., Schulz, P. E., Lhatoo, S., Pantazis, D., Mosher, J. C., & Maestu, F. (2022). Gamma band functional connectivity reduction in patients with amnesic mild cognitive impairment and epileptiform activity. *Brain communications*, 4(2), fcac012.
- Dafsari, H. S., Reker, P., Silverdale, M., Reddy, P., Pilleri, M., Martinez-Martin, P., ... Timmermann, L. Subthalamic stimulation improves quality of life of patients aged 61 years or older with short duration of Parkinson's disease. *Neuromodulation*, 00, 1-9.
- De Groote, E., Bockstael, A., Botteldooren, D., Santens, P., & De Letter, M. (2021). Evaluation of multi-feature auditory deviance detection in Parkinson's disease: a mismatch negativity study. *Journal of neural transmission*, 128(5), 645–657.
- Deeb, W., Okun, M. S., & Almeida, L. (2017). Deep brain stimulation for Parkinson disease dementia: A new frontier? *JAMA Neurology*, 00, E1-E2.
- Del Tredici, K., Rub, U., De Vos, R.A., Bohl, J.R., & Braak, H. (2002). Where does Parkinson disease pathology begin in the brain? *J. Neuropathol. Exp. Neurol*, 61, 413-426.
- Del Tredici, K., & Braak, H. (2016). Review: Sporadic Parkinson's disease: Development and distribution of  $\alpha$ -synuclein pathology. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 42, 33-50.
- Dirnberger, G., Frith, C. D., & Jahanshahi, M. (2005). Executive dysfunction in Parkinson's disease is associated with altered pallidal-frontal processing. *NeuroImage*, 25, 588-599.
- Donaldson, I. M. L. (2015). James Parkinson's essay on the Shaking Palsy. *J R Coll Physicians Edinb*, 45, 84-86.
- Donaldson, K. R., Novak, K. D., Foti, D., Marder, M., Perlman, G., Kotov, R., & Mohanty, A. (2020). Associations of mismatch negativity with psychotic symptoms and functioning transdiagnostically across psychotic disorders. *Journal of abnormal psychology*, 129(6), 570–580.
- Dorsey, E. R., Constantinescu, R., Thompson, J. P., Biglan, K. M., Holloway, R. G., Kieburtz, K., ... Tanner, C. M. (2007). Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology*, 68, 384-386.
- Dubois, B., Pillon, B., & McKeith, I. (2007). Parkinson's disease with and without dementia and Lewy body dementia. En Miller, B. L., Cummings, J. L. (Eds.). *The human frontal lobes: Functions and disorders* (pp. 472-504). Guilford Press.

- Dujardin, K., Tard, C., Duhamel, A., Delval, A., Moreau, C., Devos, D., & Defebvre, L. (2013). The pattern of attentional deficits in Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*, *19*(3), 300–305.
- Duncan, G. W., Firbank, M. J., Yarnall, A. J., Khoo, T. K., Brooks, D. J., Barker, R. A., ... O'Brien, J. T. (2016). Gray and White Matter Imaging: A Biomarker for Cognitive Impairment in Early Parkinson's Disease? *Movement Disorders*, *31*(1), 103-110.
- Eichelberger, D., Calabrese, P., Meyer, A., Chaturvedi, M., Hatz, F., Fuhr, P., & Gschwandtner, U. (2017). Correlation of Visuospatial Ability and EEG Slowing in Patients with Parkinson's Disease. *Parkinson's disease*, *2017*, 3659784.
- Eidelberg, D., Takikawa, S., Moeller, J. R., Dhawan, V., Redington, K., Chaly, T., ... Przedborski, S. (1993). Striatal hypometabolism distinguishes striatonigral degeneration from Parkinson's disease. *Ann Neurol*, *33*, 518-527.
- Elizondo-Cárdenas, G., Déctor-Carrillo, M. A., Martínez-Rodríguez, H. R., Martínez-de Villarreal, L., & Esmer-Sánchez, M. C. (2011). Genética y la enfermedad de Parkinson: Revisión de actualidades. *Medicina Universitaria*, *13*(51), 96-100.
- Ellger, T., Bethke, F., Frese, A., Luettmann, R. J., Buchheister, A., Ringelstein, E. B., & Evers, S. (2002). Event-related potentials in different subtypes of multiple sclerosis-a cross-sectional study. *J Neurol Sci*, *205*, 35-40.
- Emre, M. (2003). Dementia associated with Parkinson's disease. *Lancet Neurol*, *2*, 229-237.
- Estévez-González, A., García-Sánchez, C., & Junqué, C. (1997). La atención: una compleja función cerebral. *Rev Neuro*, *25*, 1989-1997.
- Fahn, S., Elton, R. L., ... UPDRS program members. (1987). Unified Parkinson's Disease Rating Scale. En S. Fahn, C. D. Marsden, M. Goldstein, & D. B. Clane (Eds.), *Recent developments in Parkinson's disease* (Vol. 2., pp. 153-163). Macmillan Healthcare Information.
- Fallon, S. J., Williams-Grey, C. H., Barker, R. A., Owen, A. M., & Hampshire, A. (2013). Prefrontal dopamine levels determine the balance between cognitive stability and flexibility. *Cereb Cortex*, *23*, 361-369.
- Faul, F., Erdfelder, E., Lang, A.-G. & Buchner, A. (2007). G\*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behavior Research Methods*, *39*, 175-191.
- Fell, J., & Axmacher, N. (2011). The role of phase synchronization in memory processes. *Nature reviews Neuroscience*, *12*(2), 105–118.



- Fengler, S., Liepelt-Scarfone, I., Brockmann, K., Schäffer, E., Berg, D., & Kalbe, E. (2017). Cognitive changes in prodromal Parkinson's disease: A review. *Movement Disorders*, 32(12), 1655-1666.
- Fernagut, P. O. (2017). Etiology and progression of Parkinson's Disease: Cross-talk between environmental factors and genetic vulnerability. En Steiner, H., & Tseng, K. Y. (Eds.), *Handbook of Basal Ganglia structure and function* (2nd ed., pp. 755-770). Elsevier.
- Fieblinger, T., Graves, S.M., Sebel, L.E., Alcacer, C., Plotkin, J.L., Gertler, T.S., Chan, C.S., Heiman, M., Greengard, P., Cenci, M.A., & Surmeier, D.J. (2014). Cell type-specific plasticity of striatal projection neurons in parkinsonism and L-DOPA-induced dyskinesia. *Nat. Commun*, 5, 5316.
- Fitzgerald, K., & Todd, J. (2020). Making Sense of Mismatch Negativity. *Frontiers in psychiatry*, 11, 468.
- Fitzgerald, P. J., & Watson, B. O. (2018). Gamma oscillations as a biomarker for major depression: an emerging topic. *Translational psychiatry*, 8(1), 177.
- Fjell, A. M., & Walhovd, K. B. (2003) P3a and Neuropsychological 'Frontal' Tests in Aging. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 10(3), 169-181.
- Floresco, S. B., & Magyar, O. (2006). Mesocortical dopamine modulation of executive functions: beyond working memory. *Psychopharmacology*, 188, 567-585.
- Fodor, Z., Horváth, A., Hidasi, Z., Gouw, A. A., Stam, C. J., & Csukly, G. (2021). EEG Alpha and Beta Band Functional Connectivity and Network Structure Mark Hub Overload in Mild Cognitive Impairment During Memory Maintenance. *Frontiers in aging neuroscience*, 13, 680200.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). Mini-Mental State. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*, 12, 189-198.
- Fonseca, L. C., Tedrus, G. M., Letro, G. H., & Bossoni, A. S. (2009). Dementia, mild cognitive impairment and quantitative EEG in patients with Parkinson's disease. *Clinical EEG and neuroscience*, 40(3), 168-172.
- Friedman, D., Cycowicz, Y., & Gaeta, H. (2001). The novelty P3a: an event related brain potential (ERP) sign of the brain's evaluation of novelty. *Neurosci Biobehav Rev*, 25, 355-373.
- Gaetz, W., Liu, C., Zhu, H., Bloy, L., & Roberts, T. P. (2013). Evidence for a motor gamma-band network governing response interference. *NeuroImage*, 74, 245-253.
- Galtier, I., Nieto, A., Lorenzo, J. N., & Barroso, J. (2014). Cognitive impairment in Parkinson's Disease: More than frontostriatal dysfunction. *Spanish Journal of psychology*, 17, 1-8.

- Galvan, A., & Wichmann, T. (2008). Pathophysiology of Parkinsonism. *Clinical Neurophysiology*, *119*, 1459-1474.
- Galvin, J. E., Pollack, J., & Morris, J. C. (2006). Clinical phenotype of Parkinson disease dementia. *Neurology*, *67*(9), 1605-1611.
- Gaspar, P., & Gray, F. (1984). Dementia in idiopathic Parkinson's disease. A neuropathological study of 32 cases. *Acta neuropathologica*, *64*, 43–52.
- Gazzaniga, M. S., Ivry, R. B., & Mangun, G. R. (2019). *Cognitive Neuroscience: The biology of mind* (5th ed.). W. W. Norton & Company.
- George, J. S., Strunk, J., Mak-McCully, R., Houser, M., Poizner, H., & Aron, A. R. (2013). Dopaminergic therapy in Parkinson's disease decreases cortical beta band coherence in the resting state and increases cortical beta band power during executive control. *NeuroImage*, *3*, 261–270.
- Geraedts, V. J., Boon, L. I., Marinus, J., Gouw, A. A., van Hilten, J. J., Stam, C. J., Tannemaat, M. R., & Contarino, M. F. (2018). Clinical correlates of quantitative EEG in Parkinson disease: A systematic review. *Neurology*, *91*(19), 871–883.
- Gibb, W., & Lees, A. (1998). The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *51*, 745-752.
- Goetz, C. G., Tanner, C. M., & Shannon, K. M. (1987). Progression of Parkinson's disease without levodopa. *Neurology*, *37*, 695-698.
- Goetz, C. G., Poewe, W., Rascol, O., Sampaio, C., Stebbins, G. T., Fahn, S., ... Seidl, L. (2003). The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): Status and recommendations. *Movement Disorders*, *18*(7), 738-750.
- Goetz, C. G., Tilley, B. C., Shaftman, S. R., Stebbins, G. T., Fahn, S., Martinez-Martin, P., ... Movement Disorder Society UPDRS Revision Task Force. (2008). Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Movement Disorders*, *23*, 2129-2170.
- Golden, J. (1975). *Test de colores y palabras Stroop*. TEA Ediciones.
- Goldman, J. G., Holden, S., Ouyang, B., Bernard, B., Goetz, C. G., & Stebbins, G. T. (2015). Diagnosing PD-MCI by MDS Task Force criteria: How many and which neuropsychological tests? *Movement Disorders*, *30*(3), 402-406.
- Gómez, C., Stam, C. J., Hornero, R., Fernández, A., & Maestú, F. (2009). Disturbed beta band functional connectivity in patients with mild cognitive impairment: an MEG study. *IEEE transactions on bio-medical engineering*, *56*(6), 1683–1690.

- González-Redondo, R., García-García, D., Clavero, P., Gasca-Salas, C., García-Eulate, R., Zubieta, J. L., Arbizu, J., Obeso, J. A., & Rodríguez-Oroz, M. C. (2014). Grey matter hypometabolism and atrophy in Parkinson's disease with cognitive impairment: a two-step process. *Brain*, *137*, 2356–2367.
- Goodglass, H., Kaplan, E., & Barresi, B. (2005). *Evaluación de la afasia y trastornos relacionados*. Panamericana.
- Goodin, D. S., & Aminoff, M. J. (1987). Electrophysiological differences between demented and nondemented patients with Parkinson's disease. *Annals of neurology*, *21*, 90–94.
- Graeber, M. (2009). Biomarkers for Parkinson's disease. *Exp Neurol*, *216*, 249-253.
- Gratwicke, J., Jahanshahi, M., & Foltynie, T. (2015). Parkinson's disease dementia: a neural networks perspective. *Brain*, *138*, 1454-1476.
- Gratwicke, J., Zrinzo, L., Kahan, J., Peters, A., Beigi, M., Akram, H., ... Foltynie, T. (2017). Bilateral deep brain stimulation of the nucleus basalis of Meynert for Parkinson disease dementia: A randomized clinical trial. *JAMA Neurology*, *00*, E1-E10.
- Harmony T. (2013). The functional significance of delta oscillations in cognitive processes. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, *7*(83), 1-10.
- Hassan, M., Chaton, L., Benquet, P., Delval, A., Leroy, C., Plomhause, L., Moonen, A. J., Duits, A. A., Leentjens, A. F., van Kranen-Mastenbroek, V., Defebvre, L., Derambure, P., Wendling, F., & Dujardin, K. (2017). Functional connectivity disruptions correlate with cognitive phenotypes in Parkinson's disease. *NeuroImage*, *14*, 591–601.
- Hattori, T., Orimo, S., Aoki, S., Ito, K., Abe, O., Amano, A., ... Mizusawa, H. (2012). Cognitive status correlates with white matter alteration in Parkinson's disease. *Human brain mapping*, *33*, 727-739.
- Hauser, R. A., & Auinger, P. (2011). Determination of minimal clinically important change in early and advanced Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *26*, 813-818.
- Henry, J. D., & Crawford, J. R. (2004). Verbal fluency deficits in Parkinson's disease: a meta-analysis. *Journal of the International Neuropsychology Society*, *10*(4), 608-622.
- Hernández-Sampieri, R., Fernández-Collado, C., & Baptista-Lucio, M. P. (2010). *Metodología de la Investigación*. McGraw-Hill.
- Hoehn, M., & Yahr, M. (1967). Parkinsonism: onset, progression, and mortality. *Neurology*, *17*, 427-442.

- Hohlefeld, F. U., Huchzermeyer, C., Huebl, J., Schneider, G. H., Nolte, G., Brücke, C., ... Nikulin, V. V. (2013). Functional and effective connectivity in subthalamic local field potential recordings of patients with Parkinson's disease. *Neuroscience*, *250*, 320-332.
- Hölig, C. & Berti, S. (2010). To switch or not to switch: Brain potential indices of attentional control after task-relevant and task-irrelevant changes of stimulus features. *Brain Res*, *1345*, 164-175.
- Hua, K., Zhang, J., Wakana, S., Jiang, H., Li, X., Reich, D. S., ... Mori, S. (2008). Tract probability maps in stereotaxic spaces: Analyses of white matter anatomy and tract-specific quantification. *Neuroimage*, *39*, 336-347.
- Huang, C., Mattis, P., Perrine, K., Brown, N., Dhawan, V., & Eidelberg, D. (2008). Metabolic abnormalities associated with mild cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology*, *70*(16 Pt 2), 1470-1477.
- Huang, C., Mattis, P., Tang, C., Perrine, K., Carbon, M., & Eidelberg, D. (2007). Metabolic brain networks associated with cognitive function in Parkinson's disease. *NeuroImage*, *34*, 714-723.
- Huang, W. J., Chen, W. W., & Zhang, X. (2015). The neurophysiology of P 300--an integrated review. *European review for medical and pharmacological sciences*, *19*(8), 1480-1488.
- Hughes, A., Ben-Shlomo, Y., Damoëñ, S., & Lees, A. (1992). What features improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease: a clinicopathologic study. *Neurology*, *42*, 1142-1146.
- Ibarretxe-Bilbao, N., Ramirez-Ruiz, B., Tolosa, E., Marti, M. J., Valldeoriola, F., Bargallo, N., ... Junqué, C. (2008). Hippocampal head atrophy predominance in Parkinson's disease with hallucinations and with dementia. *Journal of Neurology*, *255*(9), 1324-1331.
- Jackson, C. E., & Snyder, P. J. (2008). Electroencephalography and event-related potentials as biomarkers of mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, *4*, S137-143.
- Jasper, H. (1958). The ten-twenty electrode system for the International Federation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, *10*, 371-375.
- Jenkinson, N., & Brown, P. (2011). New insights into the relationship between dopamine, beta oscillations and motor function. *Trends in neurosciences*, *34*(12), 611-618.
- Jenkinson, C., & Fitzpatrick, R. (2007). Cross-cultural evaluation of the short form 8-item Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-8): results from America, Canada, Japan, Italy and Spain. *Parkinsonism Relat Disord*, *13*, 22-28.

- Jensen, O., Kaiser, J., & Lachaux, J. P. (2007). Human gamma-frequency oscillations associated with attention and memory. *Trends in neurosciences*, *30*(7), 317–324.
- Jones B. E. (2004). Activity, modulation and role of basal forebrain cholinergic neurons innervating the cerebral cortex. *Progress in brain research*, *145*, 157–169.
- Junke, C. (2015). Structural and functional neuroimaging of cognition and emotion in Parkinson's disease. En A. I. Tröster (Ed.), *Clinical neuropsychology and cognitive neurology of Parkinson's disease and other movement disorders* (pp. 148-178). Oxford University Press.
- Juri, C., & Chaná, P. (2006). Levodopa en la enfermedad de Parkinson. ¿Qué hemos aprendido? *Revista médica de Chile*, *134*, 893-901.
- Justo-Guillén, E., Ricardo-Garcell, J., Rodríguez-Camacho, M., Rodríguez-Agudelo, Y., Lelo de Larrea-Mancera, E. S., & Solís-Vivanco, R. (2019). Auditory mismatch detection, distraction, and attentional reorientation (MMN-P3a-RON) in neurological and psychiatric disorders: A review. *International journal of psychophysiology*, *146*, 85–100.
- Kähkönen, S., Ahveninen, J., Pekkonen, E., Kaakkola, S., Huttunen, J., Ilmoniemi, R. J., & Jääskeläinen, I. P. (2002). Dopamine modulates involuntary attention shifting and reorientation. An electromagnetic study. *Clin Neurophysiol*, *113*, 1894-1902.
- Kamel, F., Tanner, C., Umbach, D., Hoppin, J., Alavanja, M., Blair, A., Comyns, K., Goldman, S., Korell, M., Langston, J., Ross, G., & Sandler, D. (2007). Pesticide exposure and self-reported Parkinson's disease in the agricultural health study. *Am. J. Epidemiol*, *165*, 364-374.
- Karagulle Kendi, A. T., Lehericy, S., Luciana, M., Ugubil, K., & Tuite, P. (2008). Altered diffusion in the frontal lobe in Parkinson disease. *American Journal of Neuroradiology*, *29*(3), 501-505.
- Kaufman, D. A. S., Bowers, D., Okun, M. S., Van Patten, R., & Perlstein, W. M. (2016). Apathy, novelty processing, and the P3 potential in Parkinson's disease. *Frontiers in Neurology*, *7*, 1-8.
- Keehn, B., Müller, R. A., & Townsend, J. (2013). Atypical attentional networks and the emergence of Autism. *Neurosci Biobehav Rev*, *37*(2), 164-183.
- Kemp, J. M., & Powell, T. P. S. (1971). The connexiones of the striatum and globus pallidus: Synthesis and speculation. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London-Series B: Biological Sciences*, *262*, 441-457.
- Kerlinger, F. N., & Lee, H. B. (2002). *Investigación del Comportamiento. Métodos de Investigación en Ciencias Sociales*. McGraw-Hill.

- Khaleghi, A., Sheikhan, A., Mohammadi, M. R., Nasrabadi, A. M., Vand, S. R., Zarafshan, H., & Moeini, M. (2015). EEG classification of adolescents with type I and type II of bipolar disorder. *Australasian physical & engineering sciences in medicine*, 38(4), 551–559.
- Kim, M. S., Jeong, J. S., Ryu, H., Choi, S., & Chung, S. J. (2017). Infection related deep brain stimulation in patients with Parkinson disease: Clinical characteristics and risk factors. *Journal of Neurological Sciences*, 383, 135-141.
- Klados, M. A., Styliadis, C., Frantzidis, C. A., Paraskevopoulos, E., & Bamidis, P. D. (2016). Beta-Band functional connectivity is reorganized in mild cognitive impairment after combined computerized physical and cognitive training. *Frontiers in neuroscience*, 10, 55.
- Klassen, B. T., Hentz, J. G., Shill, H. A., Driver-Dunckley, E., Evidente, V. G. H., Sabbagh, M. N., ... Caviness, J. N. (2011). Quantitative EEG as a predictive biomarker for Parkinson disease dementia. *Neurology*, 77, 118-124.
- Klein, C., & Schlossmacher, M. G. (2007). Parkinson disease, 10 years after its genetic revolution: multiple clues to a complex disorder. *Neurology*, 69, 2093-2104.
- Klein, C., & Westenberger, A. (2012). Genetics of Parkinson's disease. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2(1), a008888.
- Knyazev, G. G. (2007). Motivation, emotion, and their inhibitory control mirrored in brain oscillations. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 31(3) 377-395.
- Knyazev, G. G., Slobodskoj-Plusnin, J. Y., & Bocharov, A. V. (2009). Event-related delta and theta synchronization during explicit and implicit emotion processing. *Neuroscience*, 164(4), 1588–1600.
- Koerts, J., Meijer, H. A., Colman, K. S. F., Tucha, L., Lange, K. W., & Tucha, O. (2013). What is measured with verbal fluency tests in Parkinson's disease patients at different stages of the disease? *J Neural Transm*, 120, 403-411
- Laihinen, A., Ruottinen, H., Rinne, J. O., Haaparanta, M., Bergman, J., Solin, O., ... Rinne, U. K. (2000). Risk for Parkinson's disease: twin studies for the detection of asymptomatic subjects using [18F]6-fluorodopa PET. *J Neurol*, 247, Suppl 2, 110-113.
- Lange, F., Seer, C., Loens, S., Wegner, F., Schrader, C., Dressler, D., ... Koop, B. (2016). Neural mechanisms underlying cognitive inflexibility in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 93, 142-150.
- Langston, J.W., Langston, E.B., & Irwin, I. (1984). MPTP-induced parkinsonism in human and non-human primates—clinical and experimental aspects. *Acta Neurol. Scand. Suppl*, 100, 49-54.

- Latreille, V., Carrier, J., Gaudet-Fex, B., Rodrigues-Brazète, J., Panisset, M., Chouinard, S., Postuma, R. B., & Gagnon, J. F. (2016). Electroencephalographic prodromal markers of dementia across conscious states in Parkinson's disease. *Brain: a journal of neurology*, *139*(Pt 4), 1189–1199.
- Lee, L., Harrison, L. M., & Mechelli, A. (2003). A report of the functional connectivity workshop, Dusseldorf 2002. *NeuroImage*, *19*(2 Pt 1), 457–465.
- Lee, J. E., Park, H. J., Park, B., Song, S. K., Sohn, Y. H., Lee, J. D., ... Lee, P. H. (2010). A comparative analysis of cognitive profiles and white-matter alterations using voxel-based diffusion tensor imaging between patients with Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, *81*(3), 320-326.
- Leh, S. E., Petrides, M., & Strafella, A. P. (2010). The neural circuitry of executive functions in healthy subjects and Parkinson's disease. *Neuropsychopharmacology Reviews*, *35*, 70-85.
- Leiva-Santana, C., & Alvarez-Saúco, M. (2006). Levodopa y alteraciones cognitivas en la enfermedad de Parkinson. *Revista de neurologia*, *43*(2), 95–100.
- León-Estrada, I., García-García, J., & Roldán-Tapia, L. (2017). Escala de reserva cognitiva: ajuste del modelo teórico y baremación. *Rev Neurol*, *64*(1), 7-16.
- León, I., García, J., & Roldán-Tapia, L. (2011). Construcción de la escala de reserva cognitiva en población española: estudio piloto. *Rev Neurol*, *52*(11), 653-660.
- Lewis, S. J., Dove, A., Robbins, T. W., Barker, R. A., & Owen, A. M. (2003). Cognitive impairments in Early Parkinson's Disease are accompanied by reductions in activity in frontostriatal neural circuitry. *The Journal of Neuroscience*, *23*(15), 6351-6356.
- Lewis, S. J., Foltynie, T., Blackwell, A. D., Robbins, T. W., Owen, A. M., & Barker, R. A. (2005). Heterogeneity of Parkinson's disease in the early clinical stages using a data driven approach. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *76*, 343-348.
- Lezak, M. D., Howiesona, D. B., Bigler, E. D., & Tranel, D. (2012). *Neuropsychological Assessment* (5th ed.). Oxford University Press.
- Liepert, I., Reimold, M., Maetzler, W., Godau, J., Reischl, G., Gaenslen, A., Herbst, H., & Berg, D. (2009). Cortical hypometabolism assessed by a metabolic ratio in Parkinson's disease primarily reflects cognitive deterioration-[18F]FDG-PET. *Movement disorders*, *24*(10), 1504–1511.
- Lin, C. H., & Wu, R. M. (2015). Biomarkers of cognitive decline in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, *21*, 431-443.

- Litvan, I., Goldman, J. G., Tröster, A. I., Schmand, B. A., Weintraub, D., Petersen, R. C., ... Emre, M. (2012). Diagnostic criteria for Mild Cognitive Impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force Guidelines. *Movement Disorders*, 27(3), 349-356.
- Liu, L., Luo, X. G., Dy, C. L., Ren, Y., Feng, Y., Yu, H. M., Shang, H., & He, Z. Y. (2015). Characteristics of language impairment in Parkinson's disease and its influencing factors. *Translational neurodegeneration*, 4(1), 2.
- Lozano, C. S., Tam, J., & Lozano, A. M. (2018). The changing landscape of surgery for Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 33(1), 36-47.
- Luck, S. J. (2014). *An introduction to the event-related potential technique* (2nd ed.). MIT Press.
- Luk, K.C., Kehm, V., Carroll, J., Zhang, B., O'Brien, P., Trojanowski, J.Q., & Lee, V.M. (2012). Pathological alpha-synuclein transmission initiates Parkinson-like neurodegeneration in nontransgenic mice. *Science*, 338, 949-953.
- Maddox, W. T., Filoteo, J. V., Delis, D. C., & Salmon, D. P. (1996). Visual selective attention deficits in patients with Parkinson's disease: A quantitative model-based approach. *Neuropsychology*, 10(2), 197-218.
- Marco-Pallarés, J., Nager, W., Krämer, U. M., Cunillera, T., Càmarà, E., Cucurell, D., ... Münte, T. F. (2010). Neurophysiological markers of novelty processing are modulated by COMT and DRD4 genotypes. *Neuroimage*, 53, 962-969.
- Markovska-Simoska, S., Pop-Jordanova, N., & Pop-Jordanov, J. (2018). Inter- and Intra-Hemispheric EEG Coherence Study in Adults with Neuropsychiatric Disorders. *Prilozi*, 39(2-3), 5-19.
- Marosi-Holczberger, E. (2011). El electroencefalograma: Medición de la actividad eléctrica cerebral. En J. Silva-Pereyra (Ed.), *Métodos en Neurociencias Cognoscitivas* (pp.26-40). Manual Moderno.
- Martinez-Martin, P., Forjaz, M. J., Cubo, E., Frades, B., & de Pedro Cuesta, J. (2006). Global versus factor-related impression of severity in Parkinson's disease: a new clinimetric index (CISI-PD). *Movement Disorders*, 21, 208-214.
- Martinez-Martin, P., Rodriguez-Blazquez, C., Alvarez-Sanchez, M., Arakaki, T., Bergareche-Yarza, A., Chade, A., ... Goetz, C. G. (2013). Expanded and independent validation of the Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS). *J Neurol*, 260, 228-236.
- Martinez-Martin, P., Rodriguez-Blazquez, C., Forjaz, M. J., & de Pedro, J. (2009). The Clinical Impression of Severity Index for Parkinson's Disease: international validation study. *Movement Disorders*, 24, 211-217.



- Martínez-Ramírez, D., Rodríguez-Violante, M., Cervantes-Arriaga, A., & Morales-Briceño, H. (2013). Relación entre el género y los síntomas no motores en pacientes con enfermedad de Parkinson. *Arch Neurociencias*, *18*, 138-141.
- Matsui, H., Nishinaka, K., Oda, M., Niikawa, H., Kubori, T., & Udaka, F. (2007). Dementia in Parkinson's disease: Diffusion tensor imaging. *Acta Neurologica Scandinavica*, *116*(3), 177-181.
- Marttila, R. J., & Rinne, U. K. (1991). Progression and survival in Parkinson's disease. *Acta neurologica Scandinavica Supplementum*, *136*, 24–28.
- McFerren, A., Riddle, J., Walker, C., Buse, J. B., & Frohlich, F. (2021). Causal role of frontal-midline theta in cognitive effort: a pilot study. *Journal of neurophysiology*, *126*(4), 1221–1233.
- McMackin, R., Bede, P., Pender, N., Hardiman, O., & Nasserroleslami, B. (2019). Neurophysiological markers of network dysfunction in neurodegenerative diseases. *NeuroImage Clinical*, *22*, 101706.
- McNaught, K.S., & Jenner, P. (2001). Proteasomal function is impaired in substantia nigra in Parkinson's disease. *Neurosci. Lett*, *297*, 191-194.
- Meredith, G.E., Halliday, G.M., & Totterdell, S. (2004). A critical review of the development and importance of proteinaceous aggregates in animal models of Parkinson's disease: new insights into Lewy body formation. *Parkinsonism Relat. Disord*, *10*, 191-202.
- Meredith, G.E., & Kang, U.J. (2006). Behavioral models of Parkinson's disease in rodents: a new look at an old problem. *Mov. Disord*, *21*, 1595-1606.
- Menon, V. & Uddin, L. Q. (2010). Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function. *Brain Struct Funct*, *214*, 655-667.
- Metherate, R., Cox, C. L., & Ashe, J. H. (1992). Cellular bases of neocortical activation: modulation of neural oscillations by the nucleus basalis and endogenous acetylcholine. *The Journal of Neuroscience*, *12*(12), 4701–4711.
- Meyers, J., & Meyers, K. (1995). *Rey complex figure test and recognition trial: Professional manual*. Psychological Assessment Resources.
- Melzer, T. R., Watts, R., MacAskill, M. R., Pitcher, T. L., Livingston, L., Keenan, R. J., Dalrymple-Alford, J. C., & Anderson, T. J. (2012). Grey matter atrophy in cognitively impaired Parkinson's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, *83*(2), 188–194.
- Michell, A., Lewis, S., Foltynie, T., & Barker, R. (2004). Biomarkers and Parkinson's disease. *Brain*, *127*, 1693-1705.

- Modarres, M. H., Opel, R. A., Weymann, K. B., & Lim, M. M. (2019). Strong correlation of novel sleep electroencephalography coherence markers with diagnosis and severity of posttraumatic stress disorder. *Scientific reports*, 9(1), 4247.
- Modestino, E. J., Amenechi, C., Reinhofer, A. M., & O'Toole, P. (2017). Side-of-onset of Parkinson's disease in relation to neuropsychological measures. *Brain and Behavior*, 7(1), 1-6.
- Moita, M. A., Rosis, S., Zhou, Y., LeDoux, J. E., & Blair, H. T. (2003). Hippocampal place cells acquire location-specific responses to the conditioned stimulus during auditory fear conditioning. *Neuron*, 37(3), 485-497.
- Monchi, O., Hanganu, A., & Bellec, P. (2016). Markers of cognitive decline in PD: The case for heterogeneity. *Parkinsonism and Related Disorders*, 24, 8-14.
- Mondragón-Maya, A., Solís-Vivanco, R., León-Ortiz, P., Rodríguez-Agudelo, Y., Yáñez-Téllez, G., Bernal-Hernández, J., ... de la Fuente-Sandoval, C. (2013). Reduced P3a amplitudes in antipsychotic naive first-episode psychosis patients and individuals at clinical high-risk for psychosis. *J Psychiatr Res*, 47, 755-761.
- Moratalla, R., Solís, O., & Suárez, L. M. (2017). Morphological plasticity in the striatum associated with dopamine dysfunction. En Steiner, H., & Tseng, K. Y. (Eds.), *Handbook of Basal Ganglia structure and function* (2nd ed., pp. 755-770). Elsevier.
- Morley, J. F., Weintraub, D., Mamikonyan, E., Moberg, P. J., Siderowf, A. D., & Duda, J. E. (2011). Olfactory dysfunction is associated with neuropsychiatric manifestations in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 26, 2051-2057.
- Moustafa, A. A., Chakravarthy, S., Phillips, J. R., Gupta, A., Keri, S., Polner, B., ... Jahanshahi, M. (2016). Motor symptoms in Parkinson's disease: A unified framework. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 68, 727-740.
- Mowszowski, L., Hermens, D. F., Diamond, K., Norrie, L., Hickie, I. B., Lewis, S. J. G., & Naismith, S. L. (2012). Reduced Mismatch Negativity in Mild Cognitive Impairment: Associations with Neuropsychological Performance. *Journal of Alzheimer's Disease*, 30 (1), 209 – 219.
- Musaeus, C. S., Engedal, K., Høgh, P., Jelic, V., Mørup, M., Naik, M., Oeksengaard, A. R., Snaedal, J., Wahlund, L. O., Waldemar, G., & Andersen, B. B. (2018). EEG Theta Power Is an Early Marker of Cognitive Decline in Dementia due to Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's disease*, 64(4), 1359-1371.
- Müsch, K., Siegel, M., Engel, A. K., & Schneider, T. R. (2017). Gamma-band activity reflects attentional guidance by facial expression. *NeuroImage*, 146, 1142-1148.

- Muslimovic, D., Post, B., Speelman, J. D., De Hann, R. J., & Schmand, B. (2009). Cognitive decline in Parkinson's disease: A prospective longitudinal study. *Journal of International Neuropsychology Society*, *15*(3), 426-437.
- Muslimovic, D., Post, B., Speelman, J. D., & Schmand, B. (2005). Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. *Neurology*, *65*(8), 1239-1245.
- Näätänen, R., Kujala, T., Kreegipuu, K., Carlson, S., Escera, C., Baldeweg, T., & Ponton, C. (2011). The mismatch negativity: an index of cognitive decline in neuropsychiatric and neurological diseases and in ageing. *Brain*, *134*(12), 3435–3453.
- Nelson, H. E. (1976). A modified card sorting test sensitive to frontal lobe defects. *Cortex*, *12*, 313-324.
- Neufeld, M. Y., Blumen, S., Aitkin, I., Parmet, Y., & Korczyn, A. D. (1994). EEG frequency analysis in demented and nondemented parkinsonian patients. *Dementia*, *5*, 23–28.
- Newson, J. J., & Thiagarajan, T. C. (2019). EEG Frequency Bands in Psychiatric Disorders: A Review of Resting State Studies. *Frontiers in human neuroscience*, *12*, 521.
- Nguyen, L., Bradshaw, J., Stout, J., Croft, R., & Georgiou-Karistianis, N. (2010). Electrophysiological measures as potential biomarkers in Huntington's disease: review and future directions. *Brain Res Rev*, *64*, 177-194.
- Nunez, P. L., Srinivasan, R., Westdorp, A. F., Wijesinghe, R. S., Tucker, D. M., Silberstein, R. B., & Cadusch, P. J. (1997). EEG coherency. I: Statistics, reference electrode, volume conduction, Laplacians, cortical imaging, and interpretation at multiple scales. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, *103*(5), 499–515.
- Obeso, I., Casabona, E., Bringas, M. L., Alvarez, L., & Jahanshahi, M. (2012). Semantic and phonemic verbal fluency in Parkinson's disease: Influence of clinical and demographic variables. *Behavioural neurology*, *25*(2), 111–118.
- Obeso, J. A., Stamelou, M., Goetz, C. G., Poewe, W., Lang, A. E., Weintraub, D., ... Stoessl, A. J. (2017). Past, present, and future of Parkinson's Disease: A special essay on the 200<sup>th</sup> anniversary of the Shaking Palsy. *Movement Disorders*, *32*(9), 1264-1310.
- Olde Dubbelink, K. T., Stoffers, D., Deijen, J. B., Twisk, J. W., Stam, C. J., & Berendse, H. W. (2013). Cognitive decline in Parkinson's disease is associated with slowing of resting-state brain activity: a longitudinal study. *Neurobiology of aging*, *34*(2), 408–418.
- Oostenveld, R., Fries, P., Maris, E., & Schoffelen, J. M. (2011). FieldTrip: Open source software for advanced analysis of MEG, EEG, and invasive electrophysiological data. *Computational intelligence and neuroscience*, *2011*, 1568-1569.

- Osterrieth, P. A. (1944). Le test de copie d'une figure complexe. *Archives de Psychologie*, 30, 206-356.
- Ostrosky-Solis, F., Ardila, A., & Rosselli, M. (1991). *Evaluación neuropsicológica breve en español - NEUROPSI*. Manual Moderno.
- Ostrosky-Solis, F., Gómez-Pérez, M. E., Matute, E., Rosselli, M., Ardila, A., & Pineda, D. (2007). Neuropsi Attention and Memory: A neuropsychological test battery in spanish with norms by age and educational level. *App Neuropsychol*, 14, 156-170.
- Ostrosky-Solís, F., López-Arango, G., & Ardila, A. (1999). Influencias de la edad y la escolaridad en el examen breve del estado mental (Mini-Mental State Examination). *Salud Mental*, 22(3), 20-26.
- Ostrosky-Solis, F., Gómez-Pérez, M. E., Matute, E., Rosselli, M., Ardila, A., & Pineda, D. (2007). Neuropsi Attention and Memory: A neuropsychological test battery in spanish with norms by age and educational level. *App Neuropsychol*, 14, 156-170.
- Owen, A. M., Doyon, J., Dagher, A., Sadikot, A., & Evans, C. (1998). Abnormal basal ganglia outflow in Parkinson's disease identified with PET: Implications for higher cortical functions. *Brain*, 121, 949-965.
- Pagano, G., Ferrara, N., Brooks, D. J., & Pavese, N. (2016). Age onset and Parkinson disease phenotype. *Neurology*, 85(15), 1400-1407.
- Pal, A., Pegwal, N., Behari, M., & Sharma, R. (2020). High delta and gamma EEG power in resting state characterize dementia in Parkinson's patients. *Biomarkers in Neuropsychiatry*, 3, 100027.
- Palva, S., & Palva, J. M. (2011). Functional roles of alpha-band phase synchronization in local and large-scale cortical networks. *Frontiers in psychology*, 2, 204.
- Pan, P. L., Shi, H. C., Zhong, J. G., Xiao, P. R., Shen, Y., Wu, L. J., Song, Y. Y., He, G. X., & Li, H. L. (2013). Gray matter atrophy in Parkinson's disease with dementia: evidence from meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Neurological Sciences*, 34(5), 613-619.
- Pangonabarraga, J., Kulisevsky, J., Llebaria, G., Garcia-Sanchez, C., Pascual-Sedano, B., & Gironell, A. (2008). Parkinson's disease-cognitive rating scale: a new cognitive scale specific for Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 23(7), 998-1005.
- Parkinson, J. (2002). An essay on the Shaking Palsy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 14(2), 223-236.
- Paulo, D. L., Qian, H., Subramanian, D., Johnson, G. W., Zhao, Z., Hett, K., Kang, H., Chris Kao, C., Roy, N., Summers, J. E., Claassen, D. O., Dhima, K., & Bick, S. K. (2023). Corticostriatal

beta oscillation changes associated with cognitive function in Parkinson's disease. *Brain*, 146(9), 3662–3675.

- Pekkonen E. (2000). Mismatch negativity in aging and in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Audiology & neuro-otology*, 5(3-4), 216–224.
- Peláez Suárez, A. A., Berrillo Batista, S., Pedroso Ibáñez, I., Casabona Fernández, E., Fuentes Campos, M., & Chacón, L. M. (2021). EEG-Derived Functional Connectivity Patterns Associated with Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease. *Behavioral Sciences*, 11(3), 40.
- Pereira, J. B., Junqué, C., Martí, M. J., Ramirez-Ruiz, B., Bargalló, N., & Tolosa, E. (2009). Neuroanatomical substrate of visuospatial and visuoperceptual impairment in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 24(8), 1193–1199.
- Pereira, J. B., Junque, C., Marti, M. J., Ramirez-Ruiz, B., Bartres-Faz, D., & Tolosa, E. (2009). Structural brain correlates of verbal fluency in Parkinson's disease. *Neuroreport*, 20(8), 741–744.
- Perlmutter, J. S., & Norris, S. A. (2014). Neuroimaging biomarkers for Parkinson Disease: Facts and fantasy. *Ann Neurol*, 76, 769–783.
- Petersen, S. E., & Posner, M. I. (2012). The attention system of the human brain: 20 years after. *Annu Rev Neurosci*, 35, 73–89.
- Pfurtscheller, G., Stancák, A., Jr, & Neuper, C. (1996). Post-movement beta synchronization. A correlate of an idling motor area?. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 98(4), 281–293.
- Polich, J. (2007). Updating P300: an integrative theory of P3a and P3b. *Clin Neurophysiol*, 118, 2128–2148.
- Ponsen, M. M., Stam, C. J., Bosboom, J. L., Berendse, H. W., & Hillebrand, A. (2012). A three dimensional anatomical view of oscillatory resting-state activity and functional connectivity in Parkinson's disease related dementia: An MEG study using atlas-based beamforming. *NeuroImage. Clinical*, 2, 95–102.
- Posner, M. I., & Petersen, S. E. (1990). The attention system of the human brain. *Annu Rev Neurosci*, 13, 25–42.
- Post, B., Speelman, J. D., & de Haan, R. J. (2008). Clinical heterogeneity in newly diagnosed Parkinson's disease. *J Neurol*, 255, 716–722.

- Postuma, R. B., Berg, D., Stern, M., Poewe, W., Olanow, C. W., Oertel, W., ... Deuschl, G. (2015). MDS Clinical Diagnostic Criteria for Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, 30(12), 1591-1599.
- Reichmann, H., Brandt, M. D., & Klingelhoefer, L. (2016). The nonmotor features of Parkinson's disease: pathophysiology and management advances. *Curr Opin Neurol*, 29(4), 467-473.
- Reijnders, J. S., Ehrt, U., Lousberg, R., Aarsland, D., & Leentjens, A. F. (2009). The association between motor subtypes and psychopathology in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 15, 379-382.
- Reis, C., Sharott, A., Magill, P. J., van Wijk, B. C. M., Parr, T., Zeidman, P., Friston, K. J., & Cagnan, H. (2019). Thalamocortical dynamics underlying spontaneous transitions in beta power in Parkinsonism. *NeuroImage*, 193, 103-114.
- Rey, A. (2003). *Rey: Test de copia y de reproducción de memoria de figuras geométricas complejas*. TEA Ediciones.
- Reynolds, G. O., Hanna, K. K., Nearing, S., & Cronin-Golomb, A. (2017). The relation of anxiety and cognition in Parkinson's disease. *Neuropsychology*, 31(6), 596-604.
- Roach, B. J., Ford, J. M., & Mathalon, D. H. (2019). Gamma Band Phase Delay in Schizophrenia. *Biological psychiatry. Cognitive neuroscience and neuroimaging*, 4(2), 131-139.
- Rodríguez-Camacho, M., Prieto, B., & Bernal, J. (2011). Potenciales relacionados con eventos (PRE): aspectos básicos y conceptuales. En J. Silva-Pereyra (Ed.), *Métodos en Neurociencias Cognoscitivas* (pp.41-67). Manual Moderno.
- Rodríguez-Violante, M., & Cervantes-Arriaga, A. (2014). La escala unificada de la enfermedad de Parkinson modificada por la Sociedad de Trastornos del Movimiento (MDS-UPDRS): aplicación clínica e investigación. *Arch Neurocién*, 19(3), 157-163.
- Rodríguez-Violante, M., Cervantes-Arriaga, A., Fahn, S., & Tolosa, E. (2017). Two-hundred years later: is Parkinson's disease a single defined entity? *Revista de Investigación Clínica*, 69, 308-313.
- Rodríguez-Violante, M., Velásquez-Pérez, L., & Cervantes-Arriaga, A. (2019). Incidence rates of Parkinson's disease in Mexico: Analysis of 2014-2017 statistics. *Revista Mexicana de Neurociencia*, 20, 136-140.
- Rodríguez-Violante, M., Villar-Velarde, A., Valencia-Ramos, C., & Cervantes-Arriaga, A. (2011). Características epidemiológicas de pacientes con enfermedad de Parkinson de un hospital de referencia en México. *Arch Neurocién (Mex)*, 16(2), 64-68.
- Rodríguez-Violante, M., Zerón-Martínez, R., Cervantes-Arriaga, A., & Corona, T. (2017). Who can

diagnose Parkinson's disease first? Role of pre-motor symptoms. *Archives of Medical Research*, 48, 221-227.

- Ropper, A. H., Samuels, M. A., & Klein, J. P. (2014). Degenerative diseases of the nervous system. En A. H. Ropper, M. A. Samuels, & J. P. Klein (Eds.), *Adams and Victor's Principles of Neurology* (pp. 1060-1131). McGraw-Hill.
- Rustamov, N., Rodriguez-Raecke, R., Timm, L., Agrawal, D., Dressler, D., Schrader, C., ... Kopp, B. (2013). Absence of congruency sequence effects reveals neurocognitive inflexibility in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 51, 2976-2987.
- Rustamov, N., Rodriguez-Raecke, R., Timm, L., Agrawal, D., Dressler, D., Schrader, C., ... Kopp, B. (2014). Attention shifting in Parkinson's disease: an analysis of behavioral and cortical responses. *Neuropsychology*, 28, 929-944.
- Ruzzoli, M., Pirulli, C., Mazza, V., Miniussi, C., & Brignani, D. (2016). The mismatch negativity as an index of cognitive decline for the early detection of Alzheimer's disease. *Scientific reports*, 6, 33167.
- Sadaghiani, S., & Kleinschmidt, A. (2016). Brain Networks and  $\alpha$ -Oscillations: Structural and Functional Foundations of Cognitive Control. *Trends in cognitive sciences*, 20(11), 805–817.
- Saini, F., Masina, F., Wells, J., Rosch, R., Hamburg, S., Startin, C., & Strydom, A. (2023). The mismatch negativity as an index of cognitive abilities in adults with Down syndrome. *Cerebral cortex*, 33(16), 9639–9651.
- Samii, A., Nutt, J. G., & Ransom, B. R. (2004). Parkinson's disease. *Lancet*, 363, 1783-1793.
- Sarter, M., Hasselmo, M. E., Bruno, J. P., & Givens, B. (2005). Unraveling the attentional functions of cortical cholinergic inputs: interactions between signal-driven and cognitive modulation of signal detection. *Brain Research Reviews*, 48, 98–111.
- Savoiardo, M. (2003). Differential diagnosis of Parkinson's disease and atypical parkinsonian disorders by magnetic resonance imaging. *Neurol Sci*, 24, Suppl 1, S35-37.
- Seer, C., Lange, F., Georgiev, D., Jahanshahi, M., & Kopp, B. (2016). Event-related potentials and cognition in Parkinson's disease: An integrative review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 71, 691-714.
- Schneider, S. A., & Alcalay, R. N. (2017). Neuropathology of genetic synucleinopathies with parkinsonism: Review of the literature. *Movement Disorders*, 32(11), 1504-1523.
- Schröger, E., & Wolff, C. (1998). Attentional orienting and reorienting is indicated by human event-related brain potentials. *Neuroreport*, 9, 3355-3358.

- Sedó, M. (2007). *Test de los Cinco Dígitos*. TEA Ediciones.
- Sharma, S., Moon, C. S., Khogali, A., Haidous, A., Chabenne, A., Ojo, C., ... Ebadi, M. (2013). Biomarkers in Parkinson's disease (recent update). *Neurochem Int*, 63, 201-229.
- Siegel, M., Donner, T. H., & Engel, A. K. (2012). Spectral fingerprints of large-scale neuronal interactions. *Nature reviews. Neuroscience*, 13(2), 121–134.
- Silberstein, P., Pogosyan, A., Kühn, A. A., Hotton, G., Tisch, S., Kupsch, A., Dowsey-Limousin, P., Hariz, M. I., & Brown, P. (2005). Cortico-cortical coupling in Parkinson's disease and its modulation by therapy. *Brain*, 128(6), 1277–1291.
- Smith, S. M., Jenkinson, M., Johansen-Berg, H., Rueckert, D., Nichols, T. E., Mackay, C. E., ... Behrens, T. E. (2006). Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *Neuroimage*, 31, 1487-1505.
- Soikkeli, R., Partanen, J., Soininen, H., Pääkkönen, A., & Riekkinen, P., Sr (1991). Slowing of EEG in Parkinson's disease. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 79(3), 159–165.
- Solís-Vivanco, R., Ricardo-Garcell, J., & Rodríguez-Agudelo, Y. (2009). La atención involuntaria: aspectos clínicos y electrofisiológicos. *Rev Ecuat Neurol*, 18, 94-104.
- Solís-Vivanco, R., Ricardo-Garcell, J., Rodríguez-Camacho, M., Prado-Alcalá, R. A., Rodríguez, U., Rodríguez-Violante, M., & Rodríguez-Agudelo, Y. (2011). Involuntary attention impairment in early Parkinson's disease: An event-related potential study. *Neuroscience Letters*, 495, 144-149.
- Solís-Vivanco, R., Rodríguez-Violante, M., Cervantes-Arriaga, A., Justo-Guillén, E., & Ricardo-Garcell, J. (2018). Brain oscillations reveal impaired novelty detection from early stages of Parkinson's disease. *NeuroImage. Clinical*, 18, 923–931.
- Solís-Vivanco, R., Rodríguez-Violante, M., Rodríguez-Agudelo, Y., Schilman, A., Rodríguez-Ortiz, U., & Ricardo-Garcell, J. (2015). The P3a wave: A reliable neurophysiological measure of Parkinson's disease duration and severity. *Clinical Neurophysiology*, 126, 2142-2149.
- Soreq, L., Ben-Shaul, Y., Israel, Z., Bergman, H., & Soreq, H. (2012). Meta-analysis of genetic and environmental Parkinson's disease models reveals a common role of mitochondrial protection pathways. *Neurobiology of disease*, 45, 1018-1030.
- Stam, C. J., & van Dijk, B. W. (2002). Synchronization likelihood: an unbiased measure of generalized synchronization in multivariate data sets. *Physica D*, 163, 236-251.



- Stam, C. J., Visser, S. L., Op de Coul, A. A., De Sonnevile, L. M., Schellens, R. L., Brunia, C. H., de Smet, J. S., & Gielen, G. (1993). Disturbed frontal regulation of attention in Parkinson's disease. *Brain: a journal of neurology*, *116* (Pt 5), 1139–1158.
- Stoffers, D., Bosboom, J. L., Deijen, J. B., Wolters, E., Stam, C. J., & Berendse, H. W. (2008). Increased cortico-cortical functional connectivity in early-stage Parkinson's disease: an MEG study. *NeuroImage*, *41*(2), 212–222.
- Summerfield, C., Junque, C., Tolosa, E., Salgado-Pineda, P., Gomez-Anson, B., Marti, M. J., ...Mercader, J. (2005). Structural brain changes in Parkinson disease with dementia: A voxel-based morphometry study. *Archives of Neurology*, *62*(2), 281-285.
- Szewczyk-Krolikowski, K., Tomlinson, P., Nithi, K., Wade-Martins, R., Talbot, K., Ben-Shlomo, Y., & Hu, M. T. M. (2014). The influence of age and gender on motor and non-motor features of early Parkinson's disease: Initial findings from the Oxford Parkinson Disease Center (OPDC) discovery cohort. *Parkinsonism and Related Disorders*, *20*, 99-105.
- Takeshita, S. & Ogura, C. (1994). Effect of the dopamine D2 antagonist sulpiride on event-related potentials and its relation to the law of the initial value. *Int J Psychophysiol*, *16*, 99-106.
- Teng, E. L., Hasegawa, K., Homma, A., Imai, Y., Larson, E., Graves, A., ... White, L. R. (1994). The Cognitive Abilities Screening Instrument (CASI): A practical test for cross-cultural epidemiological studies of dementia. *International Psychogeriatrics*, *6*(1), 45-58.
- Teramoto, H., Morita, A., Ninomiya, S., Akimoto, T., Shiota, H., & Kamei, S. (2016). Relation between Resting State Front-Parietal EEG Coherence and Executive Function in Parkinson's Disease. *BioMed research international*, *2016*, 2845754.
- Tsuchiya, H., Yamaguchi, S., & Kobayashi, S. (2000). Impaired novelty detection and frontal lobe dysfunction in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, *38*, 645-654.
- Tysnes, O., & Storstein, A. (2017). Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neural Transm*, *124*, 901-905.
- Van Den Eeden, S. K., Tanner, C. M., Bernstein, A. L., Fross, R. D., Leimpeter, A., Bloch, D. A., & Nelson, L. M. (2003). Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity. *Am J Epidemiol*, *157*, 1015-1022.
- Vance, J. M., Ali, S., Bradley, W. G., Singer, C., & Di Monte, D. A. (2010). Gene-environment interactions in Parkinson's disease and other forms of parkinsonism. *Neurotoxicology*, *31*, 598-602.
- Vazey, E. M., & Aston-Jones, G. (2012). The emerging role of norepinephrine in cognitive dysfunctions of Parkinson's disease. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, *6*, Art. 48, 1-6.

- Verleger, R., Hagenah, J., Weiss, M., Ewers, T., Heberlein, I., Pramstaller, P. P., ... Klein, C. (2010). Responsiveness to distracting stimuli, though increased in Parkinson's disease, is decreased in asymptomatic PINK1 and Parkin mutation carriers. *Neuropsychologia*, *48*, 467-476.
- Vermeiren, Y., & Deyn, P. P. (2017). Targeting the norepinephrinergic system in Parkinson's disease and related disorders: The locus coeruleus story. *Neurochemistry International*, *102*, 22-32.
- Von Stein, A., & Sarnthein, J. (2000). Different frequencies for different scales of cortical integration: from local gamma to long range alpha/theta synchronization. *International journal of psychophysiology: Official journal of the International Organization of Psychophysiology*, *38*(3), 301-313.
- Viergege, P., Verleger, R., Wascher, E., Stüven, F., & Kömpf, D. (1994). Auditory selective attention is impaired in Parkinson's disease--event-related evidence from EEG potentials. *Brain research. Cognitive brain research*, *2*(2), 117-129.
- Wakabayashi, K., Tanji, K., Mori, F., Takahashi, H. (2007). The Lewy body in Parkinson's disease: Molecules implicated in the formation and degeneration of  $\alpha$ -synuclein aggregates. *Neuropathology*, *27*, 494-506.
- Wakabayashi, K., Tanji, K., Odagiri, S., Miki, Y., Mori, F., & Takahashi, H. (2013). The Lewy body in Parkinson's disease and related neurodegenerative disorders. *Mol Neurobiol*, *47*, 495-508.
- Wattendorf, E., Welge-Lussen, A., Fiedler, K., Bilcen, D., Wolfensberger, M., Fuhr, P., ... Westermann, B. (2009). Olfactory impairment predicts brain atrophy in Parkinson's disease. *Journal of Neuroscience*, *29*(49), 15410-15413.
- Wechsler, D. (2003). *Escala Wechsler de Inteligencia para Adultos (WAIS-III)*. Manual Moderno.
- Wee, N., Kandiah, N., Acharyya, S., Chander, R., Ng, A., Lok Au, W., & Tan, L. C. S. (2016). Depression and anxiety are co-morbid but dissociable in mild Parkinson's disease: A prospective longitudinal study of patterns and predictors. *Parkinsonism and Related Disorders*, *23*, 50-56.
- Weintraub, D., Simuni, T., Caspell-Garcia, C., Coffey, C., Lasch, S., Siderowf, A., ... Hawkins, K. A. (2015). Cognitive performance and neuropsychiatric symptoms in early, untreated Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *30*(7), 919-927.
- Wen, M., Dong, Z., Zhang, L., Li, B., Zhang, Y., & Li, K. (2022). Depression and Cognitive Impairment: Current Understanding of Its Neurobiology and Diagnosis. *Neuropsychiatric disease and treatment*, *18*, 2783-2794.
- Whone, A. L., Watts, R. L., Stoessl, A. J., Davis, M., Reske, S., Nahmias, C., ... Brooks, D. (2003). Slower progression of Parkinson's disease with ropinirole versus levodopa: The REAL-PET study. *Ann Neurol*, *54*, 93-101.

- Whittington, C. J., Podd, J., & Kan, M. M. (2000). Recognition memory impairment in Parkinson's disease: power and meta-analyses. *Neuropsychology*, *14*(2), 233-246.
- Whittington, C. J., Podd, J., & Stewart-Williams, S. (2006). Memory deficits in Parkinson's disease. *Journal of Clinical Experimental Neuropsychology*, *28*(5), 738-754.
- Wichmann, T., & DeLong, M. R. (2006). Deep brain stimulation for neurologic and neuropsychiatric disorders. *Neuron*, *52*, 197-204.
- Wichmann, T., & DeLong, M. R. (2006). Basal Ganglia discharge abnormalities in Parkinson's disease. *J Neural Transm*, *70*, 21-25.
- Wichmann, T., & DeLong, M. R. (2015). Basal Ganglia circuits. En A. I. Tröster (Ed.), *Clinical neuropsychology and cognitive neurology of Parkinson's disease and other movement disorders* (pp. 3-26). Oxford University Press.
- Willemsen, R., Müller, T., Schwarz, M., Falkenstein, M., & Beste, C. (2009). Response monitoring in de novo patients with Parkinson's disease. *PLoS One*, *4*, e4898.
- Williams-Gray, C. H., Evans, J. R., Goris, A., Foltynie, T., Ban, M., Robbins, T., ... Barker, R. A. (2009). The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort. *Brain*, *132*, 2958-2969.
- Williams-Gray, C. H., Hampshire, A., Barker, R. A., & Owen, A. M. (2008). Attentional control in Parkinson's disease is dependent on COMT val 158 met genotype. *Brain*, *131*, 397-408.
- Wronka, E., Kaiser., & Coenen, A. M. L. (2012). Neural generators of the auditory evoked potential components P3a and P3b. *Acta Neurobiol Exp*, *72*, 51-64.
- Yamamoto, T., Sugaya, N., Siegle, G. J., Kumano, H., Shimada, H., Machado, S., Murillo-Rodriguez, E., Rocha, N. B., Nardi, A. E., Takamura, M., Okamoto, Y., & Yamawaki, S. (2018). Altered Gamma-Band Activity as a Potential Biomarker for the Recurrence of Major Depressive Disorder. *Frontiers in psychiatry*, *9*, 691.
- Yanagisawa, N. (2006). Natural history of Parkinson's disease: from dopamine to multiple system involvement. *Parkinsonism Relat Disord*, *12*, 840-846.
- York, M. K., & Strutt, A. M. (2015). A general approach to clinical neuropsychological assessment of movement disorders. En A. I. Tröster (Ed.), *Clinical neuropsychology and cognitive neurology of Parkinson's disease and other movement disorders* (pp. 51-78). Oxford University Press.
- Yekhlef, F., Ballan, G., Macia, F., Delmer, O., Sourgen, C., & Tison, F. (2003). Routine MRI for the differential diagnosis of Parkinson's disease, MSA, PSP, and CBD. *J Neural Transm*, *110*, 151-169.

- Zammit, N., & Muscat, R. (2019). Beta band oscillatory deficits during working memory encoding in adolescents with attention-deficit hyperactive disorder. *The European journal of neuroscience*, 50(5), 2905–2920.
- Zawiślak-Fornagiel, K., Ledwoń, D., Bugdol, M., Romaniszyn-Kania, P., Małecki, A., Gorzkowska, A., & Mitas, A. W. (2023). The Increase of Theta Power and Decrease of Alpha/Theta Ratio as a Manifestation of Cognitive Impairment in Parkinson's Disease. *Journal of clinical medicine*, 12(4), 1569.
- Zheng, Z., Shemmassian, S., Wijekoon, C., Kim, W., Bookheimer, S. Y., & Pouratian, N. (2013). DTI correlates of distinct cognitive impairments in Parkinson's disease. *Human Brain Mapping*, 35(4), 1325-1333.
- Zhou, Y., Ortiz, F., Nuñez, C., Elashof, D., Woo, E., Apostolova, L. G., ... Ringman, J. M. (2015). Use of the MoCA in Detecting Early Alzheimer's Disease in a Spanish-Speaking Population with Varied Levels of Education. *Dementia and geriatric cognitive disorders extra*, 5, 85-95.
- Ziegler, D. A., & Corkin, S. (2013). New Magnetic Resonance Imaging biomarkers advance the characterization of Parkinson Disease. *US Neurology*, 9(1), 8-12.
- Zink, C., Pagnoni, G., Chappelow, J., Martin-Skurski, M., & Berns, G. (2006). Human striatal activation reflects degree of stimulus saliency. *Neuroimage*, 29, 977-983.