



**VNiVERSiDAD  
DSALAMANCA**

CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL



**1218 ~ 2018**

**TESIS DOCTORAL**

**Características Neuropsicológicas de  
Pacientes con Enfermedad de Parkinson  
sin Demencia**

**Vicente Arturo López Cortes**

**Salamanca, 2018**





D<sup>a</sup>. M<sup>a</sup>. Victoria Perea Bartolomé, Doctora en Medicina y Cirugía. Especialista en Neurología. Catedrática de Universidad. Área de Psicobiología. Departamento de Psicología Básica, Psicobiología y Metodología de las Ciencias del Comportamiento. Facultad de Psicología. Universidad de Salamanca; España.

D<sup>a</sup>. Valentina Ladera Fernández. Doctora en Psicología. Profesora Titular de Universidad. Área de Psicobiología. Departamento de Psicología Básica, Psicobiología y Metodología de las Ciencias del Comportamiento. Facultad de Psicología. Universidad de Salamanca, España.

### **CERTIFICAN**

Que el presente trabajo, realizado bajo nuestra dirección por D. Vicente Arturo López Cortés, licenciado en Psicología y alumno del Programa de Doctorado en “Psicología”, titulado: “Características neuropsicológicas de pacientes con enfermedad de Parkinson sin demencia” reúne los requisitos necesarios para optar al GRADO DE DOCTOR por la Universidad de Salamanca.

Salamanca, a 15 de Julio de 2018

Fdo.: M<sup>a</sup> Victoria Perea Bartolomé

Fdo.: Valentina Ladera Fernández

## DEDICATORIA

*A mis amados padres: Alfredo y Carmen, que por muchas palabras que escriba, no me alcanzarían dos vidas para decirles cuanto les amo; gracias porque sus palabras, su ejemplo y su amor, me han hecho un hombre muy feliz.*

*A mi hermosa reina y compañera de viaje, mi esposa Lupita, por tener la palabra precisa, el abrazo reconfortante, la mirada tierna cuando más lo necesitaba; nada se compara a ti...te amo.*

*Una vez pensé en que sería fabuloso que se inventara una sustancia capaz de darle al hombre una energía infinita para vivir plenamente, y sólo bastó saber que venías en camino para encontrarla... Arturito, tu llegada me hizo conocer la felicidad que nunca acabaré, eres mi vida entera.*

*A mis hermanos Carlos, Laurita, Alfredo, Alejandro (Billy), Carmelita y Gaby... cómplices, amigos y seres maravillosos que admiro y amo... sí es que existe otra vida más allá, les pido que sean nuevamente mis hermanos, porque mejor familia nunca podré encontrar.*

## AGRADECIMIENTOS

*A Dios, por darme la oportunidad de servir a mi prójimo a través de esta hermosa ciencia, le pido mayor entendimiento para hallar cura a lo que ahora no podemos resolver y que nunca mis pasos en la ciencia me alejen de Él.*

*A los compañeros de la Maestría en Diagnóstico y Rehabilitación Neuropsicológica de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.*

*A las Dras. Ma. Victoria Perea Bartolomé y Valentina Ladera Fernández, por haberme recibido con las puertas abiertas en la Universidad de Salamanca, tengan presente que nunca las olvidaré y que mis obras ya no serán sólo mías, también estarán sus manos en todo lo que construya.*

*A mí amada Facultad de Psicología de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, particularmente al Mtro. Vicente Martínez Valdés, por darme la oportunidad de materializar mis sueños, de encontrar un segundo hogar y un puerto para partir a cualquier otro lugar... gracias infinitas. No pararé hasta volverte a ver de pie, querido edificio San Jerónimo.*

*A mi querida Universidad de Salamanca, a la cual amo como "Alma Mater", gracias por toda la historia que brota de tus paredes, por tu "juventud" que nace en cada uno de tus estudiantes, por tu ciencia, por tu alegría, por tu hermoso don de la libertad, pero sobretodo te agradezco el haberme permitido reencontrarme conmigo mismo.*

*A las personas que participaron en el presente trabajo, su apoyo servirá para encontrar una vía para entender mejor este padecimiento, que por muy grave que parezca siempre habrá la oportunidad de superarlo.*

# INDICE

	<b>Página</b>
<b>RESUMEN</b> .....	XV
<b>ABSTRACT</b> .....	XVII
<b>INTRODUCCION</b> .....	1

## PARTE I. REVISIÓN TEÓRICA

---

<b>CAPITULO I. ENFERMEDAD DE PARKINSON</b> .....	<b>12</b>
1.1 Aproximación histórica. Definición.....	<b>13</b>
1.2 Semiología.....	<b>20</b>
1.3 Epidemiología.....	<b>26</b>
1.4 Etiología.....	<b>31</b>
1.5 Neuropatología de la enfermedad de Parkinson.....	<b>40</b>
1.6 Diagnóstico.....	<b>46</b>
1.7 Tratamiento.....	<b>53</b>
<b>CAPÍTULO 2. FUNCIONAMIENTO COGNITIVO Y ENFERMEDAD DE PARKINSON</b> .....	<b>71</b>
2.1 Alteraciones cognitivas asociadas a la enfermedad de Parkinson.....	<b>74</b>
2.2 Demencia y enfermedad de Parkinson.....	<b>94</b>

## PARTE II. ESTUDIO EMPIRICO

---

<b>CAPITULO 3. OBJETIVOS E HIPÓTESIS</b> .....	<b>106</b>
3.1 Objetivo general.....	<b>109</b>
3.2 Objetivos específicos e hipótesis.....	<b>109</b>
<b>CAPITULO 4. METODOLOGÍA</b> .....	<b>114</b>

---

4.1 Diseño.....	116
4.2 Descripción de variables.....	116
4.3 Participantes.....	117
4.4 Instrumentos de medida.....	124
4.5 Procedimiento.....	131
4.6 Análisis estadístico.....	133
<b>CAPÍTULO 5. RESULTADOS.....</b>	<b>138</b>
<b>CAPITULO 6. DISCUSIÓN.....</b>	<b>162</b>
<b>CAPITULO 7. CONCLUSIONES.....</b>	<b>186</b>
<b>REFERENCIAS.....</b>	<b>191</b>

## ABREVIATURAS Y SIGLAS DESIGNADAS

---

<b>AVD</b>	.....	Actividades básicas de la vida diaria
<b>BDI</b>	.....	Inventario de depresión de Beck
<b>Cls</b>	.....	Clastrum
<b>COMT</b>	.....	Catecol-O-metiltransferasa
<b>DRS</b>	.....	Dementia Rating Scale
<b>DS</b>	.....	Desviación Estándar
<b>ECP</b>	.....	Estimulación Cerebral Profunda
<b>EP</b>	.....	Enfermedad de Parkinson
<b>Fe<sup>2+</sup></b>	.....	Ión ferrico
<b>Fe<sup>3+</sup></b>	.....	Ión ferroso
<b>GPI</b>	.....	Globo pálido interno
<b>MAO</b>	.....	Monoaminooxidasa
<b>IB</b>	.....	Índice de Barthel
<b>MPTP</b>	.....	1-metil-4-fenil-1,2,3,6, -tetrahidropiridina
<b>MMP</b>	.....	The Mini-Mental Parkinson´s
<b>MMSE</b>	.....	Mini-Mental State Examination
<b>MW</b>	.....	Mann of Whitney
<b>NA</b>	.....	Núcleo Amigdalino
<b>NVA</b>	.....	Núcleo Ventroanterior
<b>NVL</b>	.....	Núcleo Ventrolateral
<b>NC</b>	.....	Núcleo Caudado
<b>NL</b>	.....	Núcleo Lenticular
<b>NST</b>	.....	Núcleo Subtalámico
<b>PET</b>	.....	Tomografía de Emisión de Positrones
<b>PD-CRS</b>	.....	Parkinson Disease Cognitive Rating Scale

<b>Scopa</b>	.....Scale for Outcomes in Parkinson´s Disease
<b>SN</b>	.....Sustancia Negra
<b>SNc</b>	.....Sustancia Negra Pars Compacta
<b>SPECT</b>	.....Estudio de Flujo Sanguíneo cerebral
<b>T</b>	.....T de Student
<b>TM</b>	.....Trastorno Motor
<b>TNM</b>	.....Trastorno No Motor
<b>UK-</b>	.....Banco de Cerebros de la Sociedad de la Enfermedad de
<b>PDSBB</b>	.....Parkinson del Reino Unido
<b>X</b>	.....Media
<b>Yesavag</b>	.....Escala de depresión Geriátrica de Yesavage

## INDICE DE TABLAS

*Página*

---

Tabla 1. Principales síntomas de la enfermedad de Parkinson.....	<b>25</b>
Tabla 2. Clasificación de la enfermedad de Parkinson por estadios de Hoehn y Yahr.....	<b>26</b>
Tabla 3. Casos nuevos de Enfermedad de Parkinson Estados Unidos Mexicanos 2014 .....	<b>29</b>
Tabla 4. Genes y loci vinculados a la enfermedad de Parkinson Familiar o hereditaria.....	<b>35</b>
Tabla 5. Factores de riesgo ambientales más importantes para la EP.....	<b>39</b>
Tabla 6. Características clínicas y antecedentes a considerar en el diagnóstico diferencial en la EP.....	<b>47</b>
Tabla 7. Criterios Diagnóstico del Banco de Cerebros de la Sociedad de la Enfermedad de Parkinson del Reino Unido (UK PDSBB).....	<b>50</b>
Tabla 8. Criterios para el Diagnóstico de Enfermedad de Parkinson.....	<b>51</b>
Tabla 9. Fármacos utilizados para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.....	<b>57</b>
Tabla 10. Efectos adversos crónicos con el uso de levodopa.....	<b>60</b>
Tabla 11. Principales medicamentos empleados para el tratamiento de la EP.....	<b>64</b>
Tabla 12. Principales medicamentos empleados para el tratamiento de la EP.....	<b>65</b>
Tabla 13. Genes Asociados positiva o negativamente con el desarrollo de la DEP.....	<b>97</b>
Tabla 14. Rasgos y criterios diagnósticos de la demencia asociada a la enfermedad de Parkinson.....	<b>101</b>

---

Tabla 15. Características sociodemográficas del grupo 1. Sujetos con EP	<b>119</b>
Tabla 16. Características clínicas del grupo 1. Pacientes con EP sin demencia.....	<b>120</b>
Tabla 17. Características sociodemográficas del grupo 2, sujetos sin Parkinson.....	<b>122</b>
Tabla 18. Diferencias entre grupos en variables sociodemográficas.....	<b>123</b>
Tabla 19. Análisis U de Mann. Rendimientos cognitivos: Puntaje total de PD-CRS y DRS.....	<b>124</b>
Tabla 20. Prueba de normalidad de las variables dependientes.....	<b>135</b>
Tabla 21. Comparación entre grupos del puntaje total en el apartado Orientación.....	<b>141</b>
Tabla 22. Comparación entre grupos en orientación temporal, espacial y en persona.....	<b>141</b>
Tabla 23. Comparación entre grupos en “Atención y concentración” .....	<b>142</b>
Tabla 24. Comparación entre grupos en los diferentes componentes de “Atención y concentración.....	<b>142</b>
Tabla 25. Frecuencia de “Detección visual”.....	<b>143</b>
Tabla 26. Comparación entre grupos en “Codificación .....	<b>144</b>
Tabla 27. Comparación entre grupos en memoria verbal espontánea y proceso visuoespacial.”.....	<b>144</b>
Tabla 28. Frecuencias. Memoria verbal espontánea .....	<b>145</b>
Tabla 29. Comparación de ambos grupos en “Lenguaje” .....	<b>146</b>
Tabla 30. Comparación entre grupos en los diferentes componentes del “Lenguaje”.....	<b>147</b>
Tabla 31. Frecuencias. “Denominación” y “Repetición”.....	<b>148</b>
Tabla 32. Comparación entre grupos en los diferentes componentes del apartado “Lectura” .....	<b>149</b>

Tabla 33. Comparación entre grupos en “Escritura”.....	<b>150</b>
Tabla 34. Comparación entre grupos en los diferentes compontes de la “Escritura”.....	<b>151</b>
Tabla 35. Comparación entre grupos “Conceptual” .....	<b>152</b>
Tabla 36. Comparación entre grupos en los diferentes componentes de las “Funciones Ejecutivas” .....	<b>153</b>
Tabla 37. Comparación entre grupos en “Funciones Ejecutivas Motoras”	<b>154</b>
Tabla 38. Comparación entre grupos en los diferentes componentes de las “Funciones Ejecutivas motoras” .....	<b>155</b>
Tabla 39. Frecuencias. “Funciones ejecutivas motoras”.....	<b>156</b>
Tabla 40. Comparación entre grupos “Evocación y Memoria Verbal” ....	<b>157</b>
Tabla 41. Comparación entre grupos “Evocación” .....	<b>158</b>
Tabla 42. Frecuencias. “Evocación verbal” .....	<b>159</b>
Tabla 43. Frecuencia “Evocación” .....	<b>160</b>

## INDICE DE FIGURAS

---

	<i><b>Página</b></i>
Figura 1. Cambios en el tamaño de las células de la sustancia negra con el envejecimiento y en la enfermedad de Parkinson.....	<b>33</b>
Figura 2. Esquema del círculo motor de los ganglios basales.....	<b>41</b>
Figura 3. Comparación de la depleción de neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra en la EP y en un control.....	<b>42</b>
Figura 4. Representación de cuerpos de Lewy en el interior de una neurona, distinguible en microscopía por su forma esférica.....	<b>44</b>
Figura 5. Tratamiento inicial en la EP (Secretaría de Salud, México, 2010).....	<b>56</b>
Figura 6. Esquema utilizado por la Secretaría de Salud de México, 2010, para la toma de decisión para el tratamiento a seguir en pacientes con EP.....	<b>69</b>
Figura 7. Vía dopaminérgica nigroestriatal.....	<b>77</b>
Figura 8. Copia de figura semicompleja (Ostrosky-Solís, Ardila y Rosselli, 1994).....	<b>126</b>
Figura 9. Figuras geométricas con las que deben realizar diversas instrucciones .....	<b>127</b>
Figura 10. Movimientos alternos de ambas manos .....	<b>129</b>



## RESUMEN

**Introducción:** La Enfermedad de Parkinson (EP) es una enfermedad neurodegenerativa causada por la pérdida selectiva de neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra pars compacta y de otros núcleos del troncoencefálico. Se caracteriza por la presencia de síntomas motores, por el depósito difuso de alfa-sinucleína (componente de los cuerpos de Lewy) y por trastornos cognitivos, los cuales se presentan en grado variable alrededor de los 10 a los 15 años de evolución, lo cual retrasa de forma importante algún tipo de intervención. Asimismo, en algunos casos no se logra identificar si el deterioro que muestran los pacientes con EP es propio del envejecimiento normal del sujeto o se debe a la evolución de la enfermedad. **Objetivo:** Analizar los rendimientos cognitivos en pacientes con EP sin demencia (GPO1), comparando los resultados con los obtenidos por una muestra de sujetos sin EP (GP2), sin antecedentes neurológicos o psiquiátricos clínicamente demostrables y con características sociodemográficas similares a los pacientes con EP. **Procedimiento:** Participaron voluntariamente 80 sujetos mexicanos (40 hombres y 40 mujeres). Una vez satisfechos los criterios de inclusión, los participantes del GPO1 Y GPO2 fueron evaluados con la Batería Neuropsicológica Breve en Español NEUROPSI, (Ostrosky-Solís, Ardila y Rosselli, 1994). **Resultados:** Nuestros datos indican que los sujetos con EP sin demencia presentan un rendimiento cognitivo inferior en comparación con los resultados obtenidos por el grupo de sujetos sin EP, particularmente en tareas de *orientación en tiempo, de fluidez semántica, de fluidez fonológica, de escritura, funciones motoras, memoria visoespacial y memoria verbal*. Asimismo, se mostró que la ejecución de las tareas de *detección visual, de denominación, de repetición y de lectura en voz alta*, por parte del grupo con EP, recibieron un mejor puntaje en comparación de lo realizado por el grupo sin EP. Finalmente, aunque el análisis de los resultados mostró que los puntajes obtenidos por ambos grupos en las tareas de *orientación en lugar y persona, de dígitos en regresión, de resta sucesiva, de curva de memoria espontánea, de relación de semejanzas, de cálculo y de secuenciación*, no guardan diferencias significativas entre sí, sus

rendimientos generales son bajos. **Conclusiones:** El análisis de nuestros resultados nos permite concluir que los sujetos con EP, presentan un rendimiento cognitivo inferior en comparación al obtenido por el grupo de sujetos sanos con características sociodemográficas semejantes en la Batería NEUROPSI. Asimismo, es posible que *la lentitud para llevar a cabo tareas, la presencia de latencias, el bajo tono de voz y monótono, la fatiga y la micrografía*, pueden estar relacionadas con un bajo tono de activación cortical (sistema reticulador ascendente y descendente); asimismo, las dificultades para llevar a cabo tareas que requieren *la creación de intenciones, formación de planes y programas de sus acciones, en el mantenimiento de programas cognoscitivos (actividades dirigidas hacia una meta), la falta de autogeneración de claves para poder resolver un problema presentado*, se pueden relacionar con un mal funcionamiento del lóbulo frontal izquierdo; y por último, es probable que las dificultades para llevar a cabo tareas de *memoria, tanto verbal, visual y espacial, es probable que sean secundarias a un déficit en el control atencional y organizativo, requerido durante las fases de codificación y de recuperación de dicho material*. El análisis cualitativo de los resultados, nos permite realizar no sólo la enumeración de los síntomas como elementos aislados, sino que nos permite establecer posibles vías de intervención neuropsicológica.

**Palabras claves:** Demencia, deterioro cognitivo, enfermedad de Parkinson, funciones cognitivas, neuropsicología.

## ABSTRACT

Introduction: Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative disorder caused by selective loss of dopaminergic neurons of the substantia nigra pars compacta and other brainstem nuclei. It is characterized by the presence of motor symptoms, diffuse deposit of alpha-synuclein (component of Lewy bodies) and cognitive disorders, which are present in varying degrees (in some patients may be while in others) around 10 to 15 years of evolution, which significantly delayed some intervention. In addition, in some cases does not identify itself showing deterioration PD patients is proper subject of normal aging or due to disease progression. To analyze cognitive performance in patients with PD without dementia (GPO1), comparing the results with those of a sample of patients without PE (GP2), no clinically demonstrable neurological or psychiatric history and sociodemographic characteristics Similar to patients with PD. Procedure: Once satisfied the inclusion criteria, participants GPO1 And GPO2 were assessed with the Brief Neuropsychological Battery in Spanish NEUROPSI (Ostrosky-Solis, Ardila and Rosselli 1994) individually in a one-hour session. Results: Our data indicate that subjects with PD without dementia present lower cognitive performance compared to the results obtained by the group of subjects without PD, particularly in tasks of time orientation, semantic fluency, phonological fluency, writing, Motor functions, visuospatial memory and verbal memory. Likewise, it was shown that the performance of the tasks of visual detection, naming, repetition and reading aloud, by the group with PE, received a better score compared to that performed by the group without PE. Finally, although the analysis of the results showed that the scores obtained by both groups in the tasks of orientation in place and person, of digits in regression, of successive subtraction, of spontaneous memory curve, relation of similarities, calculation and Sequencing, do not keep significant differences between them, their general yields are low. Conclusions: The analysis of our results allows us to conclude that subjects with PD have lower cognitive performance compared to those obtained by the group of healthy subjects with similar socio demographic characteristics in the NEUROPSI Battery. Likewise, it is possible that the

slowness to perform tasks, the presence of latencies, low tone of voice and monotonous, fatigue and micrography, may be related to a low tone of cortical activation (crosslinking system ascending and descending); And difficulties in carrying out tasks that require the creation of intentions, formation of plans and programs of their actions, maintenance of cognitive programs (activities directed towards a goal), lack of self-generation of keys to solve a problem Presented, can be related to a malfunction of the left frontal lobe; And finally, it is likely that difficulties in performing tasks of memory, both verbal, visual and spatial, are likely to be secondary to a deficit in the attentional and organizational control required during the coding and recovery phases of said material. The qualitative analysis of the results allows us to perform not only the enumeration of symptoms as isolated elements, but allows us to establish possible pathways of neuropsychological intervention.

**Keywords:** dementia, cognitive impairment, Parkinson's disease, cognitive function, neuropsychology



# INTRODUCCIÓN



## **Introducción**

La enfermedad de Parkinson (EP) es un padecimiento complejo de aparición en la edad adulta y que constituye la segunda patología neurodegenerativa más frecuente por detrás de la demencia tipo Alzheimer (Martínez, Gasca, Sánchez y Obeso, 2016; Santurtún, Delgado, Villar y Riancho, 2017). Se ha calculado a nivel mundial, que la EP afecta entre 4.1 y 4.6 millones de personas mayores de 50 años, y se estima que para el año 2030 esta cifra será duplicada, lo que conllevará a un problema de salud pública importante (Dorsey et al, 2007; Hobson y Meará, 2004; Seubert y Yáñez 2016).

La etiología de la EP es desconocida, y, en términos generales, la causa subyacente es el resultado de la combinación de factores ambientales y genéticos (Ariza, Guerrero, Ortiz y Moreno, 2016; Bayer, 1998; Collado, Cano de la Cuerda y Carrillo, 2014). Su base anatomopatológica se caracteriza por la pérdida de neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra pars compacta (SNpc) del mesencéfalo, así como la presencia de inclusiones intracelulares de cuerpos de Lewy, pero cuya etiología es aún desconocida (Chávez, Ontiveros y Carrillo, 2013; Gutiérrez y Mendoza, 2012; Gutiérrez y Singer, 2010). Asimismo, se ha observado que existe una clara disfunción de diferentes sistemas de neurotransmisión (noradrenalina, serotonina y acetilcolina), a la vez que causa la muerte neuronal de diferentes estructuras corticales, subcorticales y del tronco encefálico (González, et al, 2016; Gómez y Roldan, 2012; González-Torres y Armendáriz, 2005).

Las manifestaciones características de esta enfermedad consisten en la tríada motora de temblor en reposo, rigidez y enlentecimiento de los

movimientos (bradiquinesia) o incapacidad de iniciar los mismos (acinesia), además de manifestarse alteraciones en la postura y la marcha, que se presentan frecuentemente en etapas tardías, aunque algunos pacientes pueden debutar con problemas en el caminar (Chacón, 2010; Glozman, 2013; Gómez y Roldan, 2012).

Asimismo, se presentan con un alto nivel de prevalencia, síntomas no motores (*sensoriales, autonómicos, trastornos del sueño, alteraciones conductuales y cognitivas, entre otros*) los cuales se incrementan conforme la enfermedad progresa (hasta el 90% los padece) y que en mucho de los casos ejercen sobre la calidad de vida de los pacientes, un efecto negativo mayor que el de las propias alteraciones motoras (Postuma, *et al.*, 2015; Martínez, *et al.*, 2015; Siderowf y Lang, 2012).

Algunos síntomas como la hiposmia, el estreñimiento, la depresión, y el trastorno de conducta de sueño en fase de movimiento rápido de los ojos (REM) pueden preceder en varios años a las manifestaciones motoras clásicas y por lo tanto al diagnóstico de la enfermedad (Chaudhuri, Rizos y Sethi, 2013). Así también, otros estudios sugieren que la hipersomnia diurna, la alteración en la visión de los colores, la apatía, la fatiga y el dolor de origen "*central*", representan posibles síntomas premotores que anteceden a la EP (Hobson y Meara, 2015; Gasca, Clavero, García, Obeso y Rodríguez, 2015).

En los primeros años de instauración de la enfermedad, es frecuente que los pacientes con Parkinson presenten un deterioro cognitivo leve, que

puede llegar a degenerar al paso de los años en un cuadro demencial (Caviness, *et al.*, 2007; Dujardin, *et al.*, 2010; Martínez, Cervantes y Rodríguez, 2010; Mestas y Salvador, 2013; Mckinlay y Grace, 2010).

Entre las alteraciones cognitivas más comúnmente reportados en un gran número de pacientes son en: funciones ejecutivas, atención, lenguaje, memoria visuoespacial, memoria operativa, aprendizaje, fluidez verbal y reducción del contenido verbal (Ariza, Guerrero, Ortiz y Moreno-López; 2016; Ferrer, *et al.*, 2013; Gabriella, Luigi, Paolo, Domenico, Dario y Carmine, 2013; Cervantes-Arriaga, Rodríguez-Violante, Zuñiga-Ramírez, López-Ruiz, Estrada-Bellman y Oteiro-Cerdeira, 2012; Pandya, Kubu y Giroux, 2008; Robottom y Weiner, 2009; Riedel, Klotsche, Spottke, Deuschl, Förstl, Henn, *et al.*, 2008; Stoessl, 2011).

Sin embargo, a pesar de la relevancia para la calidad de vida de los pacientes con EP, las alteraciones cognitivas que aparecen en el curso de la enfermedad son frecuentemente poco evaluadas y en menor grado diagnosticadas por los profesionlaes sanitarios (Caviness, *et al.*, 2007; Dujardin, Duhamel, Delliaux, Thomas-Antérion, Destée, y Defebvre, 2010).

En México, es frecuente que el médico especialista centre su actividad en tratar de identificar y encuadrar las alteraciones motoras con las que llegan los pacientes a consulta, obviando las alteraciones cognitivas que pueden estar presentes desde las fases tempranas de la enfermedad. De esta forma, el diagnóstico de la EP es clínico y se realiza con la presencia de dos síntomas

de la triada motora o por la respuesta positiva a la administración de L-dopa y/o de alguno de los agonistas dopaminérgicos (Akinyemi, 2008; Biundo, 2014; Guridi, Rodríguez-Oroz y Manrique, 2004; Hänninen, *et al*, 2010; Michalland, 2008).

Dado que la EP es considerada como un padecimiento motor, el tratamiento es neurológico (farmacológico y/o quirúrgico), no así neuropsicológico. La incorporación del neuropsicólogo para la atención interdisciplinaria de pacientes con EP, es solicitada cuando existen alteraciones cognitivas que comprometen las actividades de la vida diaria, y habitualmente ya han transcurrido entre 5 -15 años desde la instauración de la enfermedad, (Giannaula, 2010; Glosser, 2001).

La detección temprana del deterioro cognitivo que puede aparecer en los diversos estadios de la EP es importante, así como, realizar un análisis cuantitativo y cualitativo de los síntomas. Las alteraciones cognitivas en estos pacientes guardan una estrecha relación con un mecanismo psicofisiológico común (Luria, 1984; 1995; Williams, Foltynie, Brayne, Robbins y Barker; 2007).

Sin embargo, un elemento que dificulta el establecimiento de perfiles neuropsicológicos en la EP es que las alteraciones cognitivas que surgen en el trascurso de la enfermedad, son variables, es decir, el deterioro cognitivo no obedece una cronología determinada. En algunos casos pueden existir alteraciones del funcionamiento ejecutivo, de la memoria, de la percepción visuoespacial, etc., al inicio de la enfermedad y en otros casos no, al punto que

no todos los pacientes con EP desarrollan demencia (Almeida, Correa, y Mencaroni, 2010; Argandoña, Perona, Hernández, Díaz y García, 2010; Ariza, Guerrero, Ortiz y Moreno, 2016; Perea y Ladera, 2012; Williams-Gray *et al.*, 2013; Williams-Gray *et al.*, 2009).

El objetivo del presente trabajo es analizar los rendimientos cognitivos en pacientes con EP sin demencia y con diferentes años de evolución, comparando los resultados con los obtenidos por sujetos sin deterioro neurocognitivo, con características sociodemográficas similares. Para cumplir nuestros objetivos, se ha estructurado el presente trabajo en los siguientes capítulos:

## **PARTE I. REVISIÓN TEÓRICA**

**Capítulo 1. La Enfermedad de Parkinson.** Se describe el transcurso histórico de la enfermedad de Parkinson, desde los antiguos egipcios hasta el manejo actual del mismo, asimismo se describe la semiología, la epidemiología, etiología, neuropatología, los criterios diagnósticos actuales y los tipos de tratamiento (farmacológico y quirúrgico).

**Capítulo 2. Funcionamiento Cognitivo y Enfermedad de Parkinson.** En este apartado se describen las principales alteraciones cognitivas que aparecen en el curso de la EP.

## **PARTE II. ESTUDIO EMPÍRICO**

**Capítulo 3. Justificación, Objetivos e Hipótesis.** En este apartado se exponen las razones de importancia y relevancia por las cuales se decidió llevar a cabo la investigación. Asimismo, se muestran los objetivos generales y específicos, así como la hipótesis.

**Capítulo 4. Metodología.** Se presenta el tipo de diseño, tipos de variables, participantes, material de evaluación empleado, aspectos éticos y el procedimiento que se llevó a cabo.

**Capítulo 5. Resultados.** En este apartado se exponen los resultados obtenidos.

**Capítulo 6. Discusión.** Se presenta la discusión de los resultados obtenidos comparándolos con otros estudios realizados por otros autores.

**Capítulo 7. Conclusiones.** Se presentan las conclusiones obtenidas.

**Referencias**



**PARTE I**  
**REVISION TEORICA**

---

**CAPÍTULO 1. LA ENFERMEDAD DE PARKINSON**

**CAPÍTULO 2. FUNCIONAMIENTO COGNITIVO Y ENFERMEDAD DE  
PARKINSON**

---



# **CAPÍTULO 1**

## **LA ENFERMEDAD DE PARKINSON**

---

- 1.1. Aproximación Histórica. Definición.**
  - 1.2. Semiología.**
  - 1.3 Epidemiología.**
  - 1.4. Etiología.**
  - 1.5. Neuropatología de la Enfermedad de Parkinson.**
  - 1.6. Diagnóstico.**
  - 1.7. Tratamiento**
-

## 1. La Enfermedad de Parkinson

### 1.1. Aproximación Histórica. Definición

Para algunos autores, la aparición de la Enfermedad de Parkinson (EP) se relaciona con el surgimiento de la revolución industrial, por efecto directo de algunas toxinas desconocidas, sin embargo, existen antecedentes históricos y basados en el conocimiento actual de la patología, que demuestran la presencia de la EP desde hace muchos siglos atrás (Almeida, Correa y Mencaroni, 2010; Michelli, 2006).

Los primeros “reportes” relacionados con alteraciones del movimiento tipo Parkinson, se encuentran en el *Ayurveda o Aiur-veda* (antiguo sistema de medicina tradicional originado en la India 4.500 años antes de nuestra era), en el cual se describe un tipo de parálisis agitante, acompañada de rigidez, de salivación, de una tendencia a la soledad, de somnolencia constante, de mirada fija así como temblor, a la cual identificaron como *Kampavata* (*Kampa=temblor; Vata= humor responsable del movimiento y las sensaciones*) y para su terapéutica se aconsejaba la utilización de una planta (*Mucura Pruriens*, de la familia de las *Fabaceas*) que contiene aproximadamente 3% de L-Dopa. (Cervantes-Arriaga, *et al*, 2013; Christensen, *et al.*, 2012; Clarke y Moore, 2005; Collado-Vázquez, Cano de la Cuerda y Carrillo, 2014; Michelli, 2006).

Asimismo, existe un papiro egipcio de la XIX dinastía (1500-1200 a. de e.) que alude a un rey al que "*la edad había aflojado su boca, escupía continuamente*", tal síntoma podría corresponder a la sialorrea parkinsoniana. Por otra parte, en el tratado de Medicina china *Nei-king* (800 a. de e.), en los

capítulos Su-wen se menciona a personas con temblor de manos y agitación de cabeza, atribuyéndolo a la disminución del principio Yin que ocurre con la edad (García 2004; Michelli, 2006).

Hipócrates (460-370 a. de e.), por su parte, escribió acerca del temblor en personas cuyas manos estaban quietas. En manuscritos chinos clásicos (Canon del Señor Amarillo, capítulo "Chan Zhen", siglo I a. de e.) se describe un enfermo de 59 años con un temblor invalidante, el paciente era incapaz de alimentarse por sí mismo, y presentaba un parpadeo lento y perezoso (García, Sauri, Meza y Lucino, 2008).

Leonardo da Vinci (1452-1519) reportó algunos casos de personas que experimentaban movimientos anormales involuntarios y dificultad en realizar acciones volitivas... *“aparece claramente en paralíticos cuyos miembros se mueven sin consentimiento de la voluntad y esta voluntad, con todo su poder no puede impedir que las extremidades tiemblen”*. Por su parte, Franciscus de le Bœe, realizó varios estudios basándose en los diferentes temblores, logrando diferenciar los temblores que aparecen en reposo (*tremor coactus*) de los que ocurrían cuando el individuo realizaba un movimiento (*motus tremulous*). En el mismo sentido, François Boissier de Sauvages de la Croix (1706-1767) estableció claramente que existían temblores de reposo, *“palpitaciones”*, que desaparecían cuando el paciente intentaba hacer algún movimiento (García, 2004; García, Sauri, Meza, Erika y Lucino, 2008; García-Peña, 2006).

Sin embargo, es hasta 1817, el médico inglés James Parkinson describió con detalle los signos y los síntomas de la enfermedad que denominó “*parálisis agitante*” en su escrito “*Ensayo sobre la parálisis agitante*”. El trabajo consta de 66 páginas divididas en 5 capítulos; en el prefacio, Parkinson reconoció que lo que describía eran unas “*sugestiones precipitadas*” porque había utilizado conjeturas en lugar de una investigación exhaustiva y rigurosa, y admitía, a su vez, que no había realizado exámenes anatómicos rigurosos (García, et al., 2011; Glozman, 2013; Michelli, 2006; Parkinson, 1817).

En el primer capítulo de su ensayo, Parkinson definió a la parálisis agitante como “...*movimiento involuntario tremulante con disminución parcial de la potencia muscular, en parte, no durante la acción, aún apoyado, con una tendencia a inclinar el tronco hacia adelante y pasar de un paso de marcha al de correr... los sentidos y el intelecto permanecen intactos...*” (Parkinson, 1817, p. 5); el capítulo termina con la descripción breve de seis casos clínicos en los que basó sus observaciones. Cabe señalar que de los 6 pacientes estudiados, sólo 2 reunían los rasgos característicos de la parálisis agitante y 3 fueron observados superficialmente. Parkinson dio como explicación etiológica de la parálisis agitante “*una alteración en el funcionamiento de la médula espinal, que podría extenderse al bulbo, descartando un compromiso más alto, ya que no encontró modificación del intelecto ni de los sentidos*”.

Sin embargo, a pesar de que su descripción clínica es incompleta, porque no mencionó la rigidez (característica básica de la enfermedad) así como no incluir los trastornos cognitivos que aparecen en el curso de la misma.

La máxima aportación científica de Parkinson fue la de relacionar un conjunto de síntomas y signos en una entidad común. (García, et al., 2010).

Posteriormente, Jean Marie Charcot y Edme Félix Alfred Vulpian, en su obra “*De la paralysie agitante*” decidieron renombrar a la parálisis agitante como “*Enfermedad de Parkinson*” (EP), distinguiéndola de los temblores que surgen en la esclerosis múltiple; señalaron la posición de las manos y el tipo de escritura como elementos semiológicos para su distinción. El epónimo que acuñó Charcot tardó en ser utilizado en Gran Bretaña, quizá porque Parkinson no era uno de los pilares del *stablishmen* médico de la época. Los años posteriores al establecimiento de la EP como una entidad patológica con su propio cuadro clínico, provocó el interés de la comunidad neurológica, favoreciendo que muchos investigadores intentaran esclarecer la etiología de la misma (Aguilera, 2012; García, Sauri, Meza y Lucino, 2008).

A continuación, se presenta un cronograma de las principales aportaciones que surgieron al paso de los años hasta la actualidad. A finales del siglo XIX, Santiago Ramón y Cajal y Charles Sherrington, estudiaron la microanatomía y fisiología del cerebro, logrando distinguir a la sustancia nigra, al globus pallidus, al tálamo y otras estructuras, reuniéndolos con el nombre de “*ganglios basales*” (García, Sauri, Meza y Lucino, 2008).

En 1894, Edouard Brissaud, describió el cerebro de un paciente que padecía EP. A través del análisis postmortem, observó la presencia de un tuberculoma que había destruido la sustancia negra, por lo cual, llegó a la

conclusión de que el "*locus niger*" debía de ser el sustrato anatómico de la EP. Por lo anterior, Brissaud rechazó categóricamente que la EP se tratara de un trastorno muscular o un tipo de neurosis (Aguilera, 2012).

En 1913, Friedrich Lewy, descubrió en el citoplasma de pacientes fallecidos con EP, la presencia de una estructura redondeada que se teñía de color rosa, lo que le llevó a hipotetizar que esta estructura rosada (ahora identificada como *cuerpos de Lewy*) podía ser un marcador determinante para la patología. Luego de 83 años de estudio, se descubrió que los cuerpos de Lewy contienen proteínas como la *parkina*, *ubiquitina* y *alfa-sinucleína*, esta última codificada por un gen del cromosoma 4 (López del Val, 2002; Lucking, 2000; Wakabayashi, et al., 2013).

Constantin Tretiakoff en 1919, propuso que la parálisis agitante podía deberse a una lesión en la sustancia nigra, la que encontró despigmentada en nueve cerebros de pacientes parkinsonianos (Lees, Selikhova, Andrade y Duyckaerts, 2008).

Arvid Carlsson en 1956, reprodujo un modelo experimental de parkinsonismo en conejos tratados con reserpina, logrando establecer que la *noradrenalina* y la *dopamina* estaban reducidas, permitiendo concluir que la dopamina era un neurotransmisor y la sintomatología parkinsoniana se debía a su disminución en los ganglios de la base (Góngora-Alfaro, 1990).

En los años 60's del siglo pasado se logró identificar que el defecto cerebral distintivo de la EP es: *la pérdida de células cerebrales que producen a la dopamina*. O. Hornykiewicz y W. Birkmayer demostraron que los cerebros parkinsonianos tenían 80 a 90% menos dopamina que las personas sin EP, deduciendo que su administración podría equilibrar al sistema dopaminérgico y por ende “*curar*” a los enfermos (Ávila-Luna y Bueno-Nava, 2014; Zappia, Nicoletti, Muñoz, y Tapia-Nuñez, 2009).

En 1967, George Constantin Cotzias, médico investigador de Brookhaven National Laboratory N.Y., EUA., usó por primera vez la L-Dopa en dosis progresivas por vía oral, obteniendo la reducción de los signos motores en el grupo de pacientes a los que les fue administrado. La aportación de Cotzias sigue siendo el pilar terapéutico para el manejo clínico de pacientes con EP, incluyendo la cirugía cerebral (*las talamotomías, las palidotomías, el implante de tejidos, la estimulación profunda y la radiocirugía*), en sus diversas modalidades, así como diferentes compuestos químicos (García, et al, 2011; Macdonald, y Monchi, 2011).

Sin embargo, a pesar de que se ha logrado un mejor control de los pacientes, alargar su esperanza de vida, la tolerancia, intolerancia o resistencia experimentada por muchos, y los efectos indeseables encontrados con el uso crónico de este medicamento, aún no ha sido posible modificar la progresión de la enfermedad a nivel motor así como el deterioro cognitivo, que en mucho de los casos es obviado (Juri y Chaná, 2006; Leiva-Santana, y Álvarez-Saúco,

2006; Miyawaki, *et al.*, 1997; Mizuno, Asakawa, Suzuki, *et al.*, 2003; Morris, 2005; Murer, *et al.*, 1998).

Hoy día se sabe que la EP es una enfermedad neurodegenerativa y progresiva debida a la pérdida de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra del mesencéfalo y cuya etiología es aún desconocida (Collado, Cano de la Cuerda y Carrillo, 2014; Chávez, Ontiveros y Carrillo, 2013; Gutiérrez y Singer, 2010).

Las manifestaciones características de esta enfermedad consisten en la tríada motora de temblor en reposo, rigidez y enlentecimiento de los movimientos (bradiquinesia) o incapacidad de iniciar los mismos (acinesia), además de manifestarse alteraciones en la postura y la marcha, que se presentan frecuentemente en etapas tardías, aunque algunos pacientes pueden debutar con problemas en el caminar (Chacón, 2010; Glozman, 2013; Gómez y Roldan, 2012).

Asimismo, se presentan síntomas no motores (sensoriales, autonómicos, trastornos del sueño, alteraciones conductuales y cognitivas, entre otros) y se ha observado que existe una clara disfunción de diferentes sistemas de neurotransmisión (noradrenalina, serotonina y acetilcolina), a la vez que causa la muerte neuronal de diferentes estructuras corticales, subcorticales y del tronco encefálico (Gómez y Roldan, 2012; Michalland, 2008; Velseboer, Broeders y Post, 2013).

El diagnóstico de la enfermedad se hace con la presencia de dos síntomas de la triada motora y de la respuesta a la administración de L-dopa o de alguno de los agonistas dopaminérgicos. Aunque todavía no se ha descubierto un tratamiento curativo, existen terapias que mejoran la sintomatología motora y con menor frecuencia las alteraciones cognitivas (Zijlmans, 2010).

## **1.2 Semiología**

Como se mencionó anteriormente, la EP se caracteriza por la presencia de trastornos no motores (TNM) y trastornos motores (TM), los cuales en la fase inicial de la EP son difíciles de detectar por ser poco claros, manifestándose en algunos casos sólo como un dolor muscular o de entumecimiento general, (James Parkinson lo describió como un dolor reumático homolateral a la extremidad afectada), lo que representa un problema para el diagnóstico temprano y su oportuna intervención (Alonso-Prieto, et al., 2003; Cervantes-Arriaga y Rodríguez-Violante, 2011; Santos-García, et al., 2010).

Los TNM comprenden todos aquellos signos y síntomas ajenos a la rigidez, al temblor en reposo, a la bradicinesia, a la alteración de los reflejos posturales y pueden preceder o aparecer al inicio de la enfermedad, condicionando la calidad de vida del paciente y la de sus cuidadores primarios (Biglan, et al., 2006; Chaudhuri, Healy y Schapira, 2006; Powe, 2008).

Algunos investigadores (Baumann, 2012; Kaufmann y Goldstein, 2013; Kotan, Tatar, Aygul y Ulvi, 2013) han clasificado a los TNM en diversos grupos de síntomas: *trastornos neuropsiquiátricos y de la conducta* (demencia, depresión, ansiedad, psicosis); *autonómicos* (exceso de transpiración, hipotensión ortostática, hipotensión postural, disfunción sexual, trastornos gastrointestinales, genitourinarios, y diaforesis), *trastornos del sueño* (insomnio, somnolencia, trastorno de conducta en fase REM, apneas), *trastornos sensoriales* (alteraciones visuales, olfatorias, dolor y auditivas) y *sensitivomotores* (fatiga, diplopía y síndrome de piernas inquietas) (Poewe, 2008; Rana, Kabir, Jesudasan, Siddiqui y Khondker, 2013).

La prevalencia del dolor y de otros síntomas sensitivos asociados a la EP, varía según la metodología utilizada, de la definición del tipo de dolor, así como de los síntomas sensitivos considerados (Beiske, Loge, Ronningen y Svensson, 2009). Algunos autores consideran que el origen del dolor en la EP proviene del sistema nervioso central, otros consideran que es secundario a la rigidez, discinesias o distonia (Lee, Walker, Hildreth y Prentice, 2006). Sin embargo, la práctica clínica muestra que en los pacientes con EP pueden coexistir diferentes tipos de dolor, lo cual señala más probable es que no haya un único mecanismo, sino que diferentes mecanismos, centrales y periféricos, intervengan en la producción del dolor (Ford, 2010; Vela, 2006).

Existen diversas clasificaciones del dolor en la EP. La más utilizada es la propuesta por Ford (2010), que clasificó el dolor en la EP en cinco tipos: *musculoesqueletico, radicular neuropatico, neuropatico central, distónico y acatisico*.

La presencia de los TNM se debe a que la neuropatología que subyace a la EP afecta de manera sistémica a numerosas zonas cerebrales además del sistema nigroestriado dopaminérgico. Entre las estructuras cerebrales afectadas se ha logrado identificar *al locus coeruleus, al núcleo dorsal del vago, a los núcleos del rafe, al hipotálamo, al tubérculo olfatorio, a la corteza cerebral y al sistema autónomo periférico*. Cabe señalar que los síntomas no motores de la EP se correlacionan con la edad y con la severidad de la enfermedad (Caviness, et al., 2007; Chacón, 2010; Martínez-Jurado, Cervantes y Rodríguez, 2010; Mckinlay y Grace, 2010; Dujardin, et al., 2010; Mestas y Salvador, 2013).

Por otra parte, el curso de los TM en la EP es graduales y generalmente al inicio asimétricos. Pueden iniciar como una disminución en la destreza para realizar movimientos finos como la escritura (micrografía) o presentarse como torpeza para caminar, provocando caídas, congelación e inestabilidad postural. (Derambuere, et. al, 1993; Gómez y Roldan, 2012). El diagnóstico de EP se establece cuando se encuentran en coexistencia y bajo sospecha clínica los signos cardinales de *bradicinesia, temblor, rigidez muscular y alteraciones de la postura y de la marcha* (González-Osornio et. al, 2016; González-Torres y Armendáriz-Borunda, 2005; Guridi, Rodríguez-Oroz y Manrique, 2004).

La bradicinesia se caracteriza por la dificultad en la planificación, inicio y ejecución de movimientos voluntarios. Su expresión más grave se conoce como *acinesia*. Se acompaña de la pérdida de movimientos espontáneos, hipomimia, sialorrea secundaria a disfagia, disartria hipofónica y monotónica, blefaroespasma, disminución en el braceo al caminar, dificultad para levantarse

cuando están sentados o cambiar de posición cuando se encuentran acostados (Chávez-León, Ontiveros-Urbe y Carrillo-Ruiz, 2013).

La ejecución de secuencias de movimientos está afectada, de modo que se produce un largo intervalo entre el final del primer movimiento y el inicio del segundo o los siguientes. Los pacientes adoptan una postura con flexión anterior de tronco, aparece una inestabilidad en la marcha con alteración de reflejos posturales y son frecuentes las caídas (Baumann, 2012; Calderón, Bolaños-Jiménez, Carrillo-Ruiz y Rivera-Silva, 2010). Algunos autores consideran a la bradicinesia, entre los trastornos primarios de la EP, como el más incapacitante. El manejo de los cubiertos durante la comida o las actividades como vestirse, afeitarse, levantarse de una silla o entrar y salir de un coche, se tornan lentas y dificultosas.

El temblor de reposo es un movimiento involuntario que involucra típicamente la región distal de las extremidades y cuando sucede en las manos se describe como de pronación-supinación o de “*cuenta monedas*”; también puede presentarse en labios, mentón, mandíbula y piernas. Inicia de forma unilateral y de forma característica desaparece con movimientos voluntarios y durante el sueño. El temblor ocurre en una frecuencia de 4-6 Hz., menor que las oscilaciones beta de los ganglios basales (8-30 Hz), pero coherente con el ritmo de descarga de las neuronas glutamatérgicas del núcleo subtalámico (NST) (Rodríguez-Oroz et al., 2009; Rodríguez-Pupo, Díaz-Rojas, Rojas-Rodríguez, Ricardo-Rodríguez y Aguilera-Rodríguez, 2013).

Se reconoce que el temblor está asociado a sincronización de descargas neuronales con el NST secundario a degeneración de las zonas mesencefálicas A7 y A8 que proyectan fibras a dicho núcleo, por lo anterior la

estimulación cerebral profunda o ablación quirúrgica del NST aminora. Pueden estar presentes dos tipos de temblor a) Temblor postural y b) temblor de acción o intencional. En el caso de temblor en las extremidades superiores, este síntoma se acompañará de una disminución de braceo y dolor en hombro (Toro y Buriticá, 2014; Zangaglia, et al., 2009).

La rigidez se caracteriza por *el incremento del tono muscular en reposo, por la reducción de la distensión en movimientos pasivos y por el aumento de la resistencia al extender o flexionar los músculos*. La exploración física de pacientes con EP evidencia el fenómeno de “*rueda dentada*”. Se asocia particularmente al temblor de reposo y se encuentra presente en todo el espectro de movimiento pasivo de una extremidad (extensión, flexión y rotación de una articulación).

Algunos de los signos asociados a la rigidez en la EP, fenómeno de “*cara de jugador de póker*” (cara inexpresiva), posturas axiales anormales, deformaciones posturales de las extremidades, camptocormia (flexión extrema de la espina toracolumbar) y dolor articular entre otros (Barron, 2002; Braak, Del y Tredici, 2009; Cersosimo, Scorticati y Michelli, 2000; Diazgranados, Chan, Gómez, Lozano, y Ramírez, 2011; Dickson, 2012; Secretaria de Salud, 2010; Zhao, et al., 2010).

Los reflejos posturales o reflejos tónicos son el conjunto de reflejos cuya función es mantener la posición dinámica y estática del cuerpo, su afectación compromete el adecuado funcionamiento de los reflejos anticipatorios, adaptativos y de equilibrio, provocando una marcha en *festinación* y caídas frecuentes sin que el paciente pueda asumir una actitud protectora (Koeppen y Stanton, 2009; Lees, et al., 2009; Michelli, 2006).

Los reflejos tónicos posturales se dividen en reflejos *vestibulares* que aparecen cuando se lleva a cabo la rotación de la cabeza, activando los receptores sensoriales de los canales semicirculares del oído interno, asimismo genera los movimientos oculares, provocando ajustes posturales, que están regulados por los tractos vestibuloespinales (medial y lateral) y reticuloespinales; los reflejos *tónicos de cuello* son activados por los husos musculares que se encuentran en los músculos del cuello (Almeida, Correa y Mencaroni, 2010; Gómez y Roldan, 2012; Vela, 2006).

Los movimientos de estos músculos son opuestos a los realizados por los reflejos vestibulares y los reflejos de *enderezamiento* que garantizan la restauración de una posición alterada de la cabeza y del cuerpo hacia la posición normal (Levy, et al., 2000; Rana, Kabir, Jesudasan, Siddiqui, y Khondker, 2013). La Tabla 1 resume los principales síntomas motores y no motores que suceden en el curso de la EP.

**Tabla 1. Principales Síntomas de la Enfermedad de Parkinson**

<b>Síntomas Motores</b>	<b>Síntomas no Motores</b>
Temblor, bradicinecia, rigidez e inestabilidad postural.	Deterioro cognitivo, bradifrenia y anomia,
Hipomimia, disartria, disfagia y sialorrea,	Depresión, apatía, anhedonia, fatiga, otros problemas neuropsiquiátricos.
Disminución del braceo, marcha arrastrando los pies, festinación, dificultad para levantarse de una silla o darse vuelta en la cama.	Síntomas sensoriales: anosmia, dolor, parestesias y síndrome de piernas inquietas.
Micrografía, enlentecimiento en las actividades de la vida diaria; comer, vestirse, aseo personal y manipulación de los objetos.	Disautonomía: ostostatismo, estreñimiento, problemas urinarios, impotencia, sudación, seborrea y pérdida de peso.
Reflejo globelar, blefarospasmo, distonia, deformidad estriatal del pie, escoliosis y signo de pisa	Trastorno del sueño: trastorno de conducta del sueño REM, sueños muy vívidos, somnolencia diurna y sueño fragmentado

Desafortunadamente en México, no se cuenta con protocolos de evaluación clínica sensibles para la detección temprana de síntomas no motores en las primeras fases de instauración de la EP, únicamente los pacientes son catalogados a partir de los criterios de clasificación de Hoehn y Yahr (Tabla 2) para describir el carácter evolutivo de la misma (Hoehn y Yahr, 1967).

**Tabla 2. Clasificación de la Enfermedad de Parkinson por estadios de Hoehn y Yahr (Tomada de Hoehn y Yahr, 1967)**

0	No hay signos de la enfermedad
1.0	Enfermedad exclusivamente unilateral
1.5	Afectación unilateral y axial
2.0	Afectación bilateral sin alteración del equilibrio
2.5	Afectación bilateral leve con recuperación en la prueba de retropulsión
3.0	Afectación bilateral leve a moderada; cierta inestabilidad postural, pero físicamente independiente.
4.0	Incapacidad grave; aún capaz de caminar o de permanecer en pie sin ayuda
5.0	Permanece en una silla de ruedas o encamado si no tiene ayuda

### 1.3 Epidemiología

La EP es el segundo trastorno neurodegenerativo más frecuente por detrás de la enfermedad de Alzheimer (Aarsland, Andersen, Larsen, Lolk y Kragh-Sørensen, 2003; Collado-Vázquez, Cano de la Cuerda y Carrillo, 2014; Daniel, Kilford y Lees, 1992; Factor, Lang y Weiner, 2008; Seppi y Poewe, 2010) y se estima que debido al envejecimiento de la población, su prevalencia en los países más poblados del mundo se duplicará en los próximos 25 años (Aarsland y Kurz, 2010; De Lau y Breteler, 2006; Dorsey et al., 2007). Sin embargo, el seguimiento epidemiológico a largo plazo es difícil de llevar a cabo porque los métodos de diagnóstico difieren entre las personas

estudiadas. Actualmente, es común que a nivel mundial diferentes países empleen como índices epidemiológicos de la EP a la *prevalencia e incidencia*.

Los datos sobre la incidencia y prevalencia de la EP en el mundo varía dependiendo de las investigaciones consultadas y de la metodología empleada, pero, los resultados aportados por diversas publicaciones con datos actualizados, señalan que a nivel mundial la EP afecta a 4.1-4.6 millones de personas mayores de 50 años, calculándose que para el año 2030 esta cifra será duplicada, lo que conllevará a un problema de salud pública importante (Cervantes-Arriaga et al., 2013; Olde, et al., 2013; Van Den, Tanner, Bernstein, et al., 2003; Wen, 2012).

Sin embargo, los diferentes reportes epidemiológicos de la EP pueden ser no fidedignos, ya que se ha encontrado de un 10 a un 40% de pacientes con errores diagnósticos. En la mayoría de estos casos se confundió a la EP en su fase inicial con el temblor esencial, con la parálisis supranuclear progresiva, con la atrofia multisistémica y en algunos casos agudos con depresión (Estrada-Bellmann, et al., 2012; Ramsden, Parsons, Ho y Waring, 2001). Hoy en día, el diagnóstico definitivo del padecimiento de EP se establece mediante un estudio histopatológico, por que no se cuenta con un marcador bioquímico accesible ni con un cambio estructural o funcional que pueda advertirse de manera inequívoca con los diferentes métodos disponibles a la fecha.

En relación a la frecuencia de EP con la etnia y el género, algunos resultados sugieren que la EP es menos frecuente en la población negra y asiática, lo cual hace pensar que la melanina puede tener una función neuroprotectora (Kasten et al., 2007; Schrag, Dodel, et al., 2007). En cuanto al género, los datos con los que se cuenta en la actualidad, sugieren que los hombres poseen aproximadamente 1,5 veces mayor que en las mujeres (Perea y Ladera, 2012; Wooten, Currie, Bovbjerg, Lee y Patrie, 2004;). En relación a este último punto, se ha dado como explicación el posible efecto neuroprotector de los estrógenos, sin embargo su papel es controvertido (De Lau y Breteler, 2006).

Actualmente, se calcula que la prevalencia de la EP en países industrializados oscila entre 0 a 3% del total de la población y que aproximadamente el 1% son personas mayores de 60 años de edad (Nussbaum y Ellis, 2003) y se deduce que para el 2040 la prevalencia se duplicará, situándose entre el 17-38 por cada 100.000 habitantes (Dorsey et al., 2007; Hobson y Meara, 2004). Por otra parte, datos recientes informan que en América del Norte la cifra se dispara hasta el millón de pacientes aquejados de EP, estando afectado un 1% de la población mayor a los 65 años. En México, no existen reportes epidemiológicos oficiales de la EP hasta 2014. A partir de enero de ese año, el Sistema Nacional de Salud (SNS) a través del Subsistema de Notificación Semanal de Casos Nuevos de Enfermedades, informó la aparición de 5057 casos de pacientes con EP, con una incidencia de 6.74. La Tabla 3 muestra la frecuencia de pacientes con EP por entidad federativa y por edad, registradas durante 2014. Los resultados generales muestran una

incidencia de 6.08 para mujeres/2391 casos y 6.74 para hombres/2666 casos; ambas poblaciones fueron consideradas a partir de una tasa/100 000 habitantes mayores de 20 años.

**Tabla 3. Casos nuevos de Enfermedad de Parkinson  
Estados Unidos Mexicanos 2014  
Población General (Tomada de: SUIVE/DGE/Secretaría de Salud/ 2014**

Estado	Grupos de Edad						Total
	20-24	25-44	45-49	50-59	60-64	65 y +	
Aguascalientes	0	0	0	2	3	10	15
Baja California	0	0	2	45	41	198	286
Baja California Sur	0	3	2	8	8	26	47
Campeche	0	1	0	1	0	2	4
Coahuila	0	9	10	41	37	213	310
Colima	0	3	3	5	22	86	120
Chiapas	0	4	1	13	17	149	184
Chihuahua	1	14	7	28	30	200	280
Ciudad de México	0	5	9	19	37	142	212
Durango	1	4	3	11	14	16	99
Guanajuato	1	0	7	1	1	23	33
Guerrero	0	3	5	6	8	42	64
Hidalgo	0	7	5	33	32	115	192
Jalisco	1	3	17	26	19	210	277
Edo. México	3	24	19	94	88	346	574
Michoacán	2	4	7	35	24	141	214
Morelos	0	9	2	37	35	162	245
Nayarit	1	2	3	17	13	81	117
Nuevo León	1	4	0	3	13	24	47
Oaxaca	0	6	8	35	15	120	184
Puebla	0	3	7	12	24	105	158
Querétaro	3	5	0	0	0	1	9
Quintana Roo	0	2	2	17	18	44	83
San Luis Potosí	0	0	1	7	8	37	53
Sinaloa	0	7	13	49	61	277	408
Sonora	0	6	4	27	31	158	226
Tabasco	2	4	4	13	7	69	101
Tamaulipas	4	3	3	8	16	52	87
Tlaxcala	0	1	0	3	3	24	31
Veracruz	0	12	11	20	31	145	219
Yucatán	0	1	3	17	14	117	152

Zacatecas	0	0	0	2	2	22	26
<b>Total Global</b>	<b>20</b>	<b>149</b>	<b>158</b>	<b>635</b>	<b>672</b>	<b>3407</b>	<b>5057</b>

De los datos recabados en el 2014, se destaca que existen al menos 169 casos de EP en sujetos menores de 45 años (Parkinson Juvenil), de los cuales 89 son mujeres y 80 son hombres, diferencia que se revertirá al incrementarse la edad. Asimismo, cabe destacar que los estados con mayor índice de pacientes registrados son: Ciudad de México con 574 casos, Sinaloa con 408 casos, Coahuila con 310 casos, Baja California Norte con 286 casos y Chihuahua con 280 casos; y por otro lado aparecen los estados con más bajo índice de reportes de pacientes con EP y son: Campeche con 4 casos, Querétaro con 9 casos, Aguascalientes con 15 casos, Zacatecas con 26 casos y Tlaxcala con 31 casos.

Es probable que las diferencias estadísticas entre los estados se deban a que los pacientes con EP no siempre son reportados por sus unidades de salud, por errores diagnósticos o los familiares de los pacientes no acuden a la atención sanitaria correspondiente. Cabe destacar que los datos epidemiológicos de la EP correspondientes al 2015 y 2016 aún se encuentran en elaboración.

Como precedente al estudio epidemiológico realizado por el Sistema Nacional de Salud, el conteo de población y vivienda realizado en 2005, por parte del Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) reveló que el 8.1% de la población en México es igual o mayor a 50 años de edad, lo que implicaría una posible prevalencia aproximada de 83,000 y 166,600 personas

con EP (Rodríguez-Violante, Villar-Valverde, Valencia-Ramos y Cervantes-Arriaga, 2011).

#### **1.4 Etiología**

La etiología de la EP aún no se conoce, sin embargo, se ha logrado identificar que aproximadamente el 90% de los casos son esporádicos o idiopáticos, mientras que el resto de los pacientes afectados con EP se pueden considerar como el producto de la conjunción de múltiples factores que actúan a la vez, tales como la vulnerabilidad genética, las exposiciones ambientales y el envejecimiento, (Castro y Buriticá, 2014; Marras y Tanner, 2003; Secretaria de Salud, 2010).

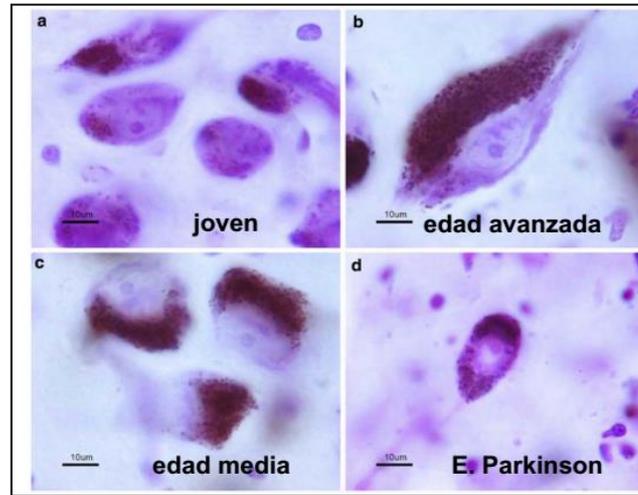
Diversos estudios epidemiológicos han mostrado que la edad constituye un factor de riesgo para la aparición de la EP, por que la incidencia y prevalencia se aumentan de forma notable, sin embargo, la EP no es necesariamente un padecimiento exclusivo del envejecimiento (Michelli, 2006, Beitz, 2014). En el envejecimiento fisiológico existen mecanismos compensatorios que evitan la muerte de la población neuronal que desaparece en la EP, sin embargo, es un hecho que existen cambios moleculares, celulares, estructurales y funcionales propios de esta etapa de la vida, que al unirse a los factores genéticos y ambientales que condicionan la etiopatogenia de la EP, pueden inferir en el proceso propio de la enfermedad (Agosta, et al., 2012; Ashburner, 2007; 2005).

La edad media al diagnóstico de EP es alrededor de los 55 a los 60 años y la prevalencia de la enfermedad aumenta exponencialmente a partir de la

sexta década de la vida. Con el paso del tiempo, el cerebro envejece y algunas de sus regiones pierden numerosas neuronas en su parénquima, mientras que otras no sufren ningún cambio de tipo cuantitativo, aunque se puede producir una cierta atrofia celular. Entre las regiones que presentan una pérdida marcada de neuronas se encuentra el *locus coeruleus* (neuronas catecolaminérgicas), la sustancia *nigra* (neuronas dopaminérgicas), el núcleo basal de Meynert y el hipocampo (neuronas colinérgicas).

La participación del envejecimiento para el desarrollo de la EP se asocia a una pérdida de neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra, pars compacta (que no son las únicas neuronas que se pierden en esta etapa) con un aumento en la detección de cuerpos de Lewy (hasta en un 16% de las necropsias de ancianos sanos), con una disminución de la captación de F-DOPA (F-fluoro-L-Dopa) evidenciada en algunos estudios de PET (tomografía con emisión de protones), con una reducción en los transportadores de dopamina (DA) del estriado (Ashburner y Friston, 2000; 2005; Kish, Shannak y Hornykiewicz, 1998; Lang y Obeso, 2004; Lang y Winder, 2002) así como cambios en el tamaño de las células de la sustancia negra.

La Figura 1 muestra la serie de cambios que sufren las células de la sustancia nigra pars compacta en diversos momentos de la vida (en la juventud, en la edad media en la edad avanzada y se compara su tamaño con el de un paciente con EP).



**Figura 1.** Cambios en el tamaño de las células de la sustancia negra en diferentes etapas de la vida y su comparación con células afectas por la enfermedad de Parkinson.  
Tomada de: <http://recursos.march.es/culturales/documentos/conferencias/pp2859.pdf>

Desde el descubrimiento de la EP, se ha intentado explicar la etiología de la EP a partir condiciones infecciosas, metabólicas, tóxicas y en menor proporción por condiciones *genéticas*. Se han identificado la existencia de 11 genes y 3 locis (*localización específica de un Gen o una secuencia de ADN en un cromosoma*) genéticos asociados a un parkinsonismo autonómico dominante o recesivo (Aharon-Pertz, 2004; Duvoisin, 1998), lo que ha permitido establecer la hipótesis de que *las alteraciones genéticas en la EP representan un fenotipo común de una entidad etiopatogenicamente heterogénea*.

La hipótesis de que la EP sea provocada por alteraciones genéticas la inició Gowers en 1888 y posteriormente en 1949 Mjones, al plantear la probable existencia de la EP en casos de diversos miembros de una misma familia (Gispert, 2005; Lucking, 2000). Sin embargo, la mayoría de los

enfermos de EP no tienen antecedentes familiares, solamente el 15% de casos reportados tiene un familiar de primer grado afectado y la vulnerabilidad genética desempeña un papel más importante en la enfermedad de inicio juvenil que la de inicio tardío (Gispert, 2005; Le, Xu y Jankovic, 2003, Marti, Tolosa y Campdelacreu, 2003).

La evaluación genética realizada a miembros de una sola familia con EP, ha evidenciado mutaciones en alguno de los genes que codifican la  $\alpha$ -sinucleína, la parkina o la ubiquitina terminal Chi-drolasa terminal L1. En 1977, se hallaron mutaciones en el gen codificante de la *alfa-sinucleína* (en el cromosoma 4) asociadas a la EP de presentación familiar con transmisión autosómica dominante, con inicio precoz en la segunda década de la vida y de rápida progresión. Se ha determinado que la alfa-sinucleína es la primera proteína codificada por un gen mutado en la EP y es uno de los principales componentes de los cuerpos de Lewy (marcador citopatológico de la EP) junto con la ubiquitina (Marras y Tanner, 2003; Marti, Tolosa y Campdelecreu, 2003).

La Tabla 4 muestra una relación entre los genes y los loci vinculados a la EP familiar o hereditaria (Mizuno, et al., 2003; Morris, 2005).

Tabla 4. Genes y loci vinculados a la enfermedad de Parkinson familiar o hereditaria (Tomada de Mizuno, et al., 2003)

ocus	L	Ubicación Cromosómica	Pro teína	Patrón de Transmisión	Cuerpos de Lewy	
ARK 1	P	4q21	$\alpha$ Sinucleína	AD	Sí	
ARK 2	P	6q25.2-q27	kina	Par	AR	Mayormente no
ARK 3	P	2p13	Des conocida	AD	Sí	
ARK 4	P	4p15	$\alpha$ Sinucleína	AD	Sí	
ARK 5	P	4p14	H-L1	UC	AD	¿?
ARK 6	P	1p36-p35	K-1	PIN	AR	¿?
ARK 7	P	1p36	1	DJ-	AR	¿?
ARK 8	P	12p11.2q13,1	darina	Dar	AD	No
ARK 9	P	1p36	Des conocida	AR	¿?	
ARK 10	P	1p32	Des conocida	¿?	¿?	
ARK 11	P	2q36-q37	Des conocida	AD	¿?	

Siete de estos genes (PARK1, PARK2, PARK5, PARK6, PARK7, PARK8 y PARK 9) han sido fuertemente implicados como causales o como factores de susceptibilidad para EP. El PARK3 sólo se ha identificado en familias alemanas y aunque el *locus* ha sido mapeado a la región 2p13, no se ha podido identificar el gen responsable. El gen *SPR* que codifica para la sepiapterina reductasa es considerado como gen candidato para PARK3 ya que se ha demostrado asociación con EP esporádico y familiar.

El PARK4 ya no se considera como un *locus* independiente ya que se demostró ser una expansión del gen de PARK1 ( $\alpha$ -sinucleína). Existen otros *locus* recientemente relacionados con EP pero aún no se ha podido establecer

su significancia clínica, por lo cual continúan en investigación. Es importante recalcar que las mutaciones reportadas en PARK1, PARK2, PARK5, PARK6 y PARK7 explican hasta 5% de todos los casos de EP.

PARK8 o LRRK2 explica 2% a 7% de todos los casos de EP a nivel mundial. Este último, también ha demostrado ser responsable de 20% a 40% de los casos de EP en judíos Askenazi y árabes del norte de África. El análisis de polimorfismos y mutaciones del gen LRRK2 se considera un factor genético importante ya sea como factor de riesgo a desarrollar la enfermedad o hasta como un gen de causalidad con herencia autosómica dominante. El *PARK9 (ATP13A2)*, se encuentra relacionado con el desarrollo de un parkinsonismo temprano, subsecuente al consumo de dosis de levodopa (Park, Koentjoro, Veivers, Mackay y Sue, 2014) y se caracteriza clínicamente por presentar parálisis supranuclear progresiva, síndrome de Kufor-Rakeb y miclonías faciales (Di Fonzo et al., 2007; Lin et al., 2008; Ramírez et al., 2006).

El análisis clínico genético permite establecer un patrón de herencia y determinar la posible existencia de factores hereditarios que pudieran agregar susceptibilidad a presentar la enfermedad y lograr así una correlación genotipo-fenotipo. La EP se considera esporádica en la gran mayoría de los casos (casi 90%) pero estudios de ligamiento han permitido identificar genes responsables de formas familiares de EP con un patrón de herencia. Por lo tanto, la búsqueda de otros factores de riesgo genéticos de susceptibilidad debe continuar y tratar de establecer las leyes genéticas que participan para el desarrollo de la EP.

Un tercer elemento considerado como factor de riesgo para padecer EP es el uso/exposición de sustancias tóxicas. La primera evidencia del vínculo entre la EP y ciertas toxinas fue aportada en 1983 por Langston, et al., al comprobar como un grupo de adictos desarrolló parkinsonismo tras suministrarse heroína contaminada con un análogo de la meperidina, 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP) (Campdelacreu, 2014; Castro y Buriticá, 2014).

Estudios posteriores demostraron que los signos y síntomas desarrollados por este grupo, fueron producidos no por la heroína en sí misma, sino por su transformación posterior, por la enzima monoaminoxidasa B (MAO-B), en el ión 1-metil-4-fenilpiridinio (MPP+). El análisis de laboratorio mostró que una vez en el interior celular el MPP+ bloqueó la respiración celular a nivel del complejo I de la cadena respiratoria, desencadenando por ende muerte celular (Castro, et al., 2005).

La Secretaría de Salud en México (2010) ha descrito algunos factores que posiblemente estén asociados con el riesgo de padecer EP. Entre las toxinas específicas capaces de inducir un cuadro parkinsoniano se conocen el cianuro, cobre, aluminio, monóxido de carbono y manganeso, aunque algunos de los síntomas manifestados no siempre se relacionan con la EP (Dick et al., 2007; Elbaz, et al., 2009; Hancock et al., 2008; Lo, et al., 2009;). Asimismo, se ha correlacionado el uso de pesticidas, el consumo de agua de pozo, el uso y exposición a la emanación de gases producida por herbicidas en el entorno

rural, así como el MPTP (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahidropiridina) con el desarrollo de la EP (Van Der Mark, et al., 2012; Dick et al., 2007).

Otra de las posibles explicaciones etiológicas de la EP es la “teoría de los radicales libres”, la cual afirma que al ser moléculas que carecen de un electrón (por lo cual son inestables), pueden llegar a ser precursoras de la EP. Los radicales libres, reaccionan con moléculas próximas (preferentemente las moléculas de hierro), conduciendo a la oxidación de la célula y por ende a una alta concentración de hierro en el cerebro, dañando a los tejidos neuronales, especialmente a los de la sustancia negra (Brighina, et al., 2013).

El proceso oxidativo de las células neuronales de la sustancia negra provoca altos niveles de concentración de hierro en diversas regiones de los ganglios de la base, particularmente en la sustancia negra (Obeso, et al, 2000; Obeso, et al., 2008). Diversos estudios han mostrado que en el tejido neuronal dopaminérgico de pacientes con EP existen altos niveles del ión férrico ( $\text{Fe}^{3+}$ ) y bajos de ión ferroso ( $\text{Fe}^{2+}$ ), el cual es cofactor de enzimas importantes de la cadena respiratoria de las mitocondrias.

La disminución en los niveles de concentración de iones ferrosos provoca que las mitocondrias no produzcan de forma óptima energía mediante el consumo de oxígeno, dióxido de carbono y agua, provocando que las neuronas entren en un proceso de muerte por apoptosis (Agúndez, García-Martín, Alonso-Navarro y Jiménez-Jiménez, 2013; Olanow y Prusiner 2009).

Por otra parte, se han asociado algunos procesos infecciosos, incluidos los que ocurren intraútero, la encefalitis de tipo viral y letárgico (Buervenich, et al., 2005; Farrer, Stone y Mata, 2005; Michaland, 2008). Sin embargo, hasta la fecha, ninguna investigación ha proporcionado datos concluyentes que demuestren su participación protagónica para el desarrollo de la EP, por ende, no pueden ser considerados como un factor etiológico determinante (Agid, Javoy-Agid y Ruberg, 1987).

El amplio espectro clínico de factores y causas que provoca la EP, sugiere que es más probable que el origen de la EP sea multifactorial (Tabla, 5), al menos así lo indican la susceptibilidad genética, la disfunción mitocondrial, las alteraciones de la glía y su capacidad neuroprotectora, el aumento del estrés oxidativo y la acumulación de hierro, el aumento en la formación de productos glicosilados terminales, la excitotoxicidad y tóxicos ambientales (Beitz, 2014; Campdelacreu, 2014; Gutiérrez y Singer 2010; Tröster y Woods, 2003).

**Tabla 5. Factores de riesgo ambientales más importantes para la Enfermedad de Parkinson. (Tomada de Campdelacreu, 2014)**

<b>Elemento condicionante</b>	<b>Nivel de riesgo</b>
Pesticidas	Aumentan el riesgo de padecer EP. Evidencia fuerte
Leche (hombres)	Aumentan el riesgo de padecer EP. Evidencia débil
Ingesta alta de hierro	
Anemia crónica	
Hiperuricemia	Reducen el riesgo de presentar EP. Evidencia Fuerte
Tabaco	
Café	
Vitamina E	Reducen el riesgo de presentar EP. Evidencia débil
Alcohol	

Té

---

Ejercicio físico vigoroso

Sobre la base de los hallazgos etiológicos de la EP, se plantea la posibilidad de que tanto causas genéticas como no genéticas tendrían como constantes alteraciones en las vías de ubiquitilación proteosómica (sistema citoplasmático de marcación y transporte proteico para su degradación a nivel proteosómico) así como defectos en los mecanismos de degradación proteica a nivel proteosómico, interferencia en el metabolismo oxidativo mitocondrial y producción de agregados fibrilares proteicos citoplasmáticos patológicos que interfieren en la fuerza celular (Marras y Tanner, 2003; Marti, Tolosa y Campdelecreu, 2003).

Por lo anterior, la EP resultaría de la interacción de alteraciones genéticas y de factores ambientales, o de la combinación de una o varias alteraciones genéticas que harían a las neuronas más vulnerables a los procesos que conducen a la degeneración y la muerte celular (Muslimovic, Post, Speelman y Schmand, 2005; Nagano-Saito, *et al.*, 2005)

### **1.5. Neuropatología de la Enfermedad de Parkinson**

El mecanismo fisiopatológico de la EP propuesto hasta el momento está dado por la degeneración progresiva del *locus niger* (sustancia nigra), resultando en una disminución en la producción de dopamina y alternando el funcionamiento de circuitos reguladores a nivel del putamen y del núcleo caudado (Apostolova, *et al.*, 2010; Michelli, 2006;).

Calderón Álvarez-Tostado (2010) ha propuesto que las vías directas e indirectas, activadoras e inhibitoras respectivamente, se encuentran en desequilibrio de tal manera que existe una activación incrementada de la vía indirecta y una falta de estimulación de la vía directa, derivando en una hiperactividad del núcleo subtalámico (NST) provocando una sobre inhibición de éste sobre la vía tálamo-cortical (Calderón, *et al.*, 2010) La figura 2 muestra de forma esquemática el circuito motor de los ganglios basales, distinguiendo a las vías directas e indirectas de los mismos.

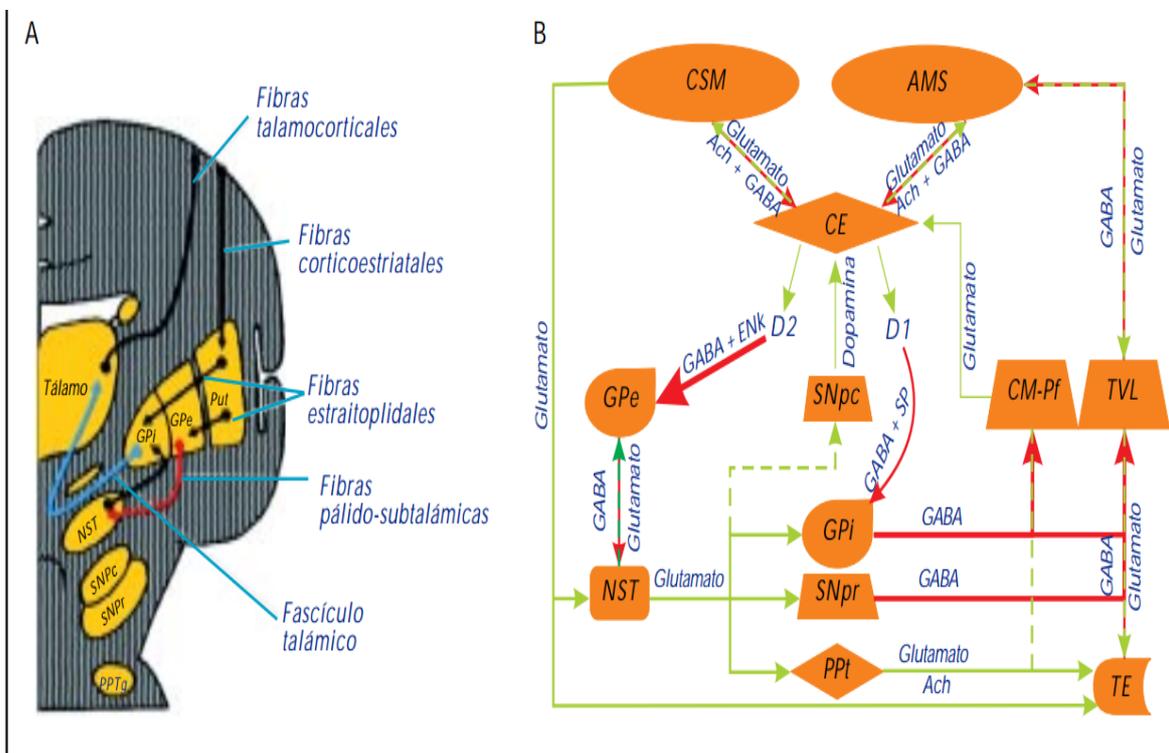


Figura 2. Esquema del círculo motor de los ganglios basales. (Tomada de Calderón et al.; 2010). A. Ilustración de la vía directa e indirecta de los ganglios basales. B. Líneas de rojo representan estímulos inhibitorios, en verde estímulos excitatorios. Líneas punteadas representan líneas de retroalimentación o bidireccionales. Sobre los vectores se encuentran los principales neurotransmisores involucrados en las estructuras a las que inciden. CSM: Córtex sensoriomotor, AMS: Área motora suplementaria, CE: Cuerpo estriado, GPe: Globo pálido externo, GPI: Globo pálido interno, NST: Núcleo subtalámico, SNpc: Substancia nigra compacta, SNpr: Substancia nigra reticulada, TVL: Tálamo ventral lateral, PPTg: Núcleo pedúnculo pontino, TE: tronco encefálico. CMPI: Núcleo centromediano parafascicular.

Los principales hallazgos histopatológicos de la EP son la pérdida de neuronas dopaminérgicas de la vía nigroestriatal, las cuales al depletarse

(disminuir) la dopamina permite una serie de anomalías motoras como el temblor en reposo, rigidez, bradicinesia e inestabilidad postural.

Cabe señalar que durante el inicio de estos síntomas patognómicos se ha perdido cerca del 60% de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra y el contenido estriatal de dopamina ha sido reducido en un 80% (figura 3). Asimismo, estudios recientes han mostrado que no sólo la vía nigroestriatal se encuentra afectada en estos pacientes sino que se han encontrado alteraciones en otros grupos celulares dopaminérgicos y no dopaminérgicos (Braak, *et al.*, 2003; Marras y Tanner, 2003; Marti, Tolosa, y Campdelacreu, 2003; Reese, *et al.*, 2012).

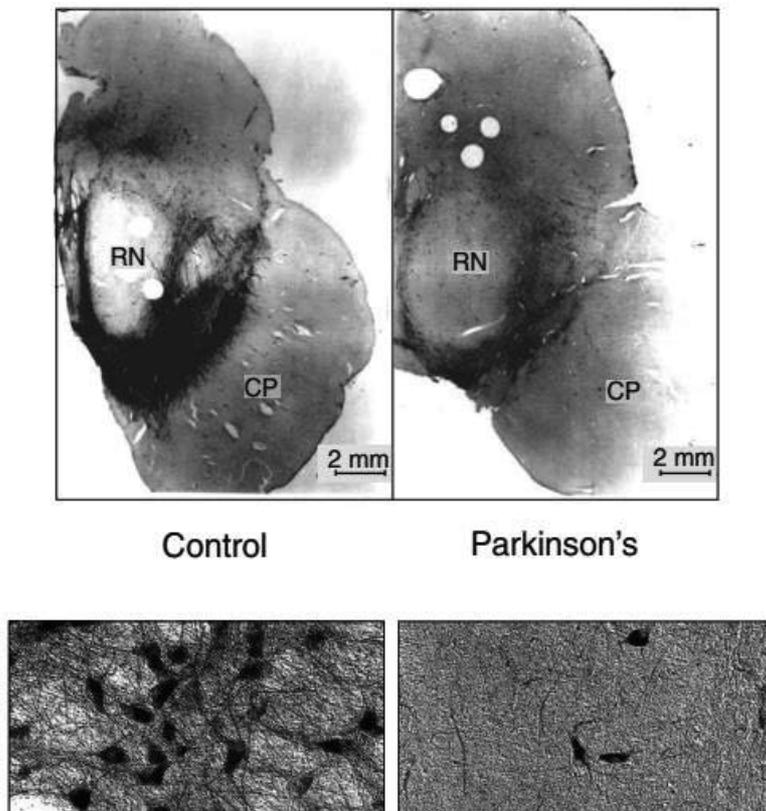


Figura 3. Comparación de la depleción de neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra en la EP y en un control. (Tomada de Hartmann, Agid y Schapira, 2009)

Aunado a la degeneración de las vías dopaminérgicas nigroestriales, otras vías neuronales dopaminérgicas se degeneran en el curso de la EP, tales como las vías mesolímbicas que se proyectan a las áreas límbicas cerebrales, especialmente en el striatum ventral y al núcleo accumbens; la vía mesocortical inerva a la corteza cerebral; y la vía mesopalidal conecta a la sustancia nigra al núcleo pálido (Hartmann, Agid y Schapira, 2009; Lang y Obeso, 2004).

Por otra parte, estudios histopatológicos de cerebros de pacientes con EP, ha permitido identificar la presencia de *cuerpos de Lewy* en grupos de neuronas autonómicas periféricas y centrales, así como una pérdida importante de grupos neuronales (Braak y Del Tredici, 2009; Dickson, 2012; Wakabayashi, *et al.*, 2013). Los cuerpos de Lewy y neuritas distróficas se asocian a la neurodegeneración y constituyen una marca patológica de la EP, aunque no todas las formas de EP contienen cuerpos de Lewy (en el caso de algunas mutaciones de las proteínas Parkin).

Los cuerpos de Lewy consisten en inclusiones redondeadas (figura 4) eosinófilas que contienen un centro de  $\alpha$ -sinucleína agregada, junto a otras proteínas y un área de fibras radiadas. Se ha hallado en diferentes estructuras del sistema nervioso, tales como los núcleos catecolaminérgicos del tronco encefálico, en el núcleo de Meynert, en el núcleo pedúnculo pontino, en el hipotálamo y en el núcleo intermedio lateral de la médula espinal. El patrón de distribución de estas estructuras se correlaciona con la severidad de la

neurodegeneración y con la gravedad del deterioro cognitivo (Dickson, 2012, Kim, 2013; Wirdefeldt, Adami, Cole, Trichopoulos, y Mandel, 2011).



Figura 4. Representación de cuerpos de Lewy en el interior de una neurona, distinguible en microscopía por su forma esférica. Tomado de <https://medlineplus.gov/spanish/lewybodydisease.html>

Estudios en modelos experimentales y de tejido cerebral de pacientes con EP sugieren que la polimerización anormal de la  $\alpha$ -sinucleína puede alterar la función de las neuronas, los astrocitos y los oligodendrocitos (Farrer, Stone y Mata, 2005; Gispert, 2005; Lucking, 2000). Asimismo, estas inclusiones de gran tamaño, alteran el tráfico intracelular, favoreciendo la muerte celular por otros tipos de estrés. De esta forma, se ha demostrado que la sobre expresión de  $\alpha$ -sinucleína en grandes poblaciones del cerebro puede matar en forma selectiva a neuronas dopaminérgicas (Gispert, 2005; Michelli, 2006).

Por otra parte, varios grupos han planteado la hipótesis de que los oligómeros y protofibrillas de  $\alpha$ -sinucleína son un componente importante de la toxicidad de la EP. Se ha mostrado que la forma protofibrilar de la  $\alpha$ -sinucleína podría permeabilizar las vesículas membranosas de manera transitoria, alterando la homeostasis intracelular (por ejemplo, del calcio), predisponiendo a las células a sufrir apoptosis (Morris, 2005; Rowe, *et al.*, 2008). Además se

ha visto que la toxicidad de  $\alpha$ -sinucleína aumenta por la generación de radicales de oxígeno en presencia de dopamina (Di Fonzo, *et al.*, 2007), y que la dopamina, puede formar aductos con  $\alpha$ -sinucleína (Park, Koentjoro, Veivers, Mackay-Sim y Sue, 2014).

Los estudios de inflamación y estrés oxidativo en la EP han mostrado que las neuronas dopaminérgicas están particularmente expuestas a estrés oxidativo debido a que el metabolismo de la dopamina origina una serie de moléculas que son potencialmente tóxicas si no son eliminadas adecuadamente (González-Torres y Armendáriz-Borunda, 2005; Zorrilla-García, 2002).

La dopamina se comporta como un compuesto generador de radicales libres; puede auto-oxidarse a pH fisiológico formando algunas variantes de dopamina-quinonas tóxicas, radicales súper óxido y peróxido de hidrógeno (Larumbe, Ferrer, Viñes, Guerrero y Fraile 2001; Viat, Fonseca y Ileana, 1999). Asimismo, puede ser desaminada enzimáticamente por la monoaminooxidasa (MAO) en el metabolito no tóxico ácido 3,4-dihidroxifenilacético (DOPAC) y peróxido de hidrógeno (García, *et al.*, 2011; Buervenich, Carmine, Galter, *et al.*, 2005) y por otros procesos oxidativos. Así, el metabolismo de la dopamina genera grandes concentraciones de radicales de oxígeno, los que pueden activar las cascadas apoptóticas e inducir muerte neuronal (Miranda, 2007). La acumulación de radicales de oxígeno es tóxica *per se* (Jiménez y Vélez-Pardo, 2006), y genera estrés oxidativo como consecuencia de la depleción de antioxidantes celulares.

En la EP, junto a los varios mecanismos tóxicos y genéticos que pueden producir daño neuronal, los compuestos liberados por neuronas dañadas puede inducir la liberación de factores microgliales neurotóxicos, agravando la neurodegeneración que se presenta (Ramírez, *et al.*, 2006; García, *et al.*, 2011).

Como se ha expuesto, existe un amplio abanico de mecanismos que posiblemente pueden constituir un factor desencadenante de EP, sin embargo, ninguno de éstos está claramente establecidos y en algunos casos los síntomas que desarrollo el paciente con EP son el efecto secundario de la muerte neuronal.

### **1.6 Diagnóstico**

El diagnóstico de la EP es de carácter clínico, en éste se integran los datos recabados de la historia del curso de la enfermedad, de la exploración física y de la evaluación neurológica del paciente (Clarke y Moore 2005; Miranda, 2007; Muslimovic, Post, Speelman y Schmand, 2005; Perea, 2001). El análisis sindrómico debe considerar las características clínicas, así como los antecedentes patológicos que afectan la salud del paciente. La Tabla 6 muestra algunas de las características que deben ser consideradas para el diagnóstico diferencial de la EP.

**Tabla 6. Características clínicas y antecedentes a considerar en el diagnóstico diferencial en la enfermedad de Parkinson. Tomada de la Guía Clínica 2010 Enfermedad de Parkinson. Santiago: Minsal, 2010.**

<b>Características</b>	<b>Sugerente de EP esencial</b>	<b>Sugerente de otras causas de Síndromes Parkinsonismo</b>
Patrón de Inicio	Progresivo	Agudo
Simetría de los síntomas y signos	Asimétrico, mayor compromiso en un hemisferio	Simétrico
Curso Evolutivo	Crónico	Escalonado
Compromiso Cefálico	Tardío	Precoz
Uso de fármacos	Clínica se mantiene al retiro de fármacos sobre tres meses	Clínica regresiva
Otros signos cerebelosos, compromiso piramidal	Ausente	Presente

El objetivo principal de la evaluación clínica es el de distinguir la EP de otras enfermedades que pueden producir parkinsonismo, tales como la parálisis supranuclear progresiva, la atrofia multisistémica, la enfermedad por cuerpos de Lewy difusos, así como alteraciones motoras secundarias a tratamiento farmacológico, alteraciones neurovegetativas y por padecimientos vasculares (Bliglan *et al*, 2006; Olanow, *et al*, 2008; Olanow y Prusiner, 2009). La Tabla 7 muestra las condiciones clínicas principales para el diagnóstico de la EP.

La evaluación neurológica se puede apoyar con estudios de análisis de laboratorio, de *pruebas de tomografía axial computada* (TAC) o de *resonancia magnética* (RMN), sin embargo, estas pruebas no proporcionan por sí mismas el diagnóstico de EP, pero permiten descartar otros padecimientos motores parecidos al Parkinson, como la hidrocefalia normotensiva, tumores y lesiones vasculares. La tomografía axial computarizada (TAC) craneal se utiliza a veces de manera urgente para excluir parkinsonismos secundarios, especialmente

ante cuadros rápidamente evolutivos, no tremóricos y simétricos. Realizada o no la TAC craneal, es preferible la resonancia magnética (RM) cerebral para el diagnóstico diferencial de los parkinsonismos (Brefel-Courbon *et al.*, 2005; Gutiérrez-Ríos y Mendoza-Rodríguez, 2012; Vázquez-Sánchez, Redondo-Robles, Galiana-Ivars y Arés-Luque, 2012).

La *tomografía por emisión de positrones* (SPECT con determinados trazadores) puede ayudar a confirmar el diagnóstico de EP y diferenciarlo de otras entidades como el temblor esencial o el parkinsonismo inducido por fármacos, vascular o psicógeno. En estudios de imagen con fluorodopa y tomografía de emisión de positrones (PET) se ha demostrado una reducción anual del metabolismo de la fluorodopa en el estriado del 4.4% en núcleo caudado y del 6.3% en el putamen del núcleo lenticular. Algunos pacientes parecen tener un número menor de neuronas dopaminérgicas como consecuencia de daño nigral perinatal o debido a exposición prenatal con neurotoxinas (Elmer *et al.*, 2006; Estrada-Bellmann y Martínez-Rodríguez, 2011; Nobili *et al.*, 2009).

Algunas pruebas de electromiografía pueden ser empleadas para determinar con exactitud el tipo de temblor (Bokura, Yamaguchi y Kobayashi, 2005; Caviness, Lue, Adler, y Walker, 2011; Caviness, *et al.*, 2007; Derambuere, *et al.*, 1993; Dushanova, Philipova, y Nikolova, 2009; Hotter, Esterhammer, Schocke y Seppi, 2009; Krause, Sillanmäki, Häggqvist y Heino, 2001).

Otros investigadores emplean *pruebas de análisis sanguíneo* para descartar alteraciones motoras provocadas por *hipo e hipertiroidismo*, por alteraciones hepáticas, por alteraciones secundarias al VIH u otras afectaciones autoinmunes, sin embargo, ninguno de estos análisis permite obtener resultados concluyentes para el diagnóstico de la EP.

También existe la prueba de *respuesta crónica a fármacos dopaminérgicos* que se emplea para distinguir la EP de otros síndromes parkinsonianos. Las pruebas de farmacológicas agudas (*test de levodopa*) podrían tener un valor predictivo similar en fases iniciales de la enfermedad. Consiste en administrar una dosis única de levodopa/carbidopa por vía oral. Se considera prueba positiva si responde radicalmente al tratamiento con Levodopa y se considera negativa si no existe respuesta en absoluto.

La Tabla 7 muestra una serie de criterios emitidos por diversos neurólogos y especialistas en trastornos del movimiento, destacando los establecidos por el *Banco de Cerebro de la Sociedad de EP del Reino Unido* (UK-PDSBB) (Tabla 8), los cuales permiten establecer un diagnóstico de mayor aproximación clínica, ya que la sensibilidad alcanza el 91% y el valor predictivo positivo el 98.6% (Hughes, Daniel, Kilford y Lees, 1992).

**Tabla 7. Criterios Diagnóstico del Banco de Cerebros de la Sociedad de la Enfermedad de Parkinson del Reino Unido (Hughes et al., 1992).**

<b>Paso 1: Diagnóstico de Parkinsonismo</b>
<p>Bradicinesia y al menos uno de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rigidez muscular</li> <li>• Temblor en reposo de 4–6 Hz</li> <li>• Inestabilidad postural no causada por disfunción visual primaria, vestibular, cerebelar o propioceptiva</li> </ul>
<b>Paso 2: Características que tienden a excluir la enfermedad de Parkinson como causa de Parkinsonismo</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Historia de apoplejías repetidas con progresión lenta de características parkinsonianas</li> <li>• Historia de injurias repetidas de la cabeza</li> <li>• Historia de encefalitis definida</li> <li>• Tratamiento con neurolépticos al comienzo de los síntomas</li> <li>• &gt;1 afectación relativa</li> <li>• Remisión sostenida</li> <li>• Características estrictamente unilateral después de 3 años</li> <li>• Parálisis supranuclear de la mirada</li> <li>• Signos cerebelares</li> <li>• Compromiso autonómico severo temprano</li> <li>• Demencia severa temprana con disturbios de la memoria, lenguaje y praxis</li> <li>• Signo de Babinski</li> <li>• Presencia de un tumor cerebral o hidrocefalia comunicante en la tomografía computada (TC)</li> <li>• Respuesta negativa a grandes dosis de levodopa (si la mala absorción es excluida)</li> <li>• Exposición a 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP)</li> </ul>
<b>Paso 3: Características que soportan un diagnóstico de enfermedad de Parkinson (tres o más son requeridos para el diagnóstico definitivo)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Comienzo unilateral</li> <li>• Temblor de reposo presente</li> <li>• Enfermedad progresiva</li> <li>• Asimetría persistente afectando el lado del comienzo</li> <li>• Excelente respuesta (70–100%) a la levodopa</li> <li>• Corea severa inducida por levodopa</li> <li>• Respuesta a la levodopa por <math>\geq 5</math> años</li> <li>• Curso clínico de <math>\geq 10</math> años</li> </ul>

Asimismo, la Tabla 8 muestra otros criterios para el diagnóstico de la EP planteados por Gelb, Oliver y Gilman (1999) en los que divide las características de la EP en dos grupos: el grupo de características de la EP (grupo A) y el grupo de características sugestivas de otras alternativas diagnósticas (grupo B). La combinación de estas características da tres opciones de diagnóstico: *posible*, *probable* y *definitivo*; este último requiere la confirmación histopatológica (Tabla 8). La sensibilidad para el diagnóstico de la EP posible es del 87% y para el de EPI probable, posible y definitivo del 72% (Daniel, Kilford, Lees, 1999; Toro y Buriticá, 2014).

**Tabla 8. Criterios para el Diagnóstico de Enfermedad de Parkinson (Gelb, Oliver y Gilman, 1999)**

<b>Grupo A: Aspectos característicos de la enfermedad de Parkinson</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Temblor en reposo</li> <li>• Bradicinesia</li> <li>• Rigidez</li> <li>• Comienzo asimétrico</li> </ul>
<b>Grupo B: Aspectos sugestivos de diagnósticos alternativos</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Características inusuales tempranas en el curso clínico</li> <li>• Inestabilidad postural prominente en los primeros 3 años posteriores al comienzo de los síntomas</li> <li>• Fenómeno de congelamiento (freezing) en los primeros 3 años</li> <li>• Alucinaciones no relacionadas a medicamentos en los primeros 3 años</li> <li>• Demencia precediendo a los síntomas motores o en el primer año</li> <li>• Parálisis supranuclear de la mirada (otro que la restricción de la mirada ascendente) o enteltecimiento de los movimientos verticales de los ojos</li> <li>• Síntomas severos de disautonomía no relacionadas a medicamentos</li> <li>• Documentación de una condición conocida que produce Parkinsonismo y posibilidad de conectarlos con los síntomas del paciente (como consecuencia de lesiones cerebrales focales localizadas o uso de neurolépticos en los pasados 6 meses).</li> </ul>
<b>Criterios para diagnóstico posible de enfermedad de Parkinson</b>
<p>Al menos 2 de las 4 características del Grupo A presentes; al menos 1 de estos es temblor o bradicinesia</p> <p>Y uno de estos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ninguna de las características del grupo B presentes</li> <li>• Los síntomas han estado presentes por al menos 3 años y ninguna de las características del grupo B están presentes al día</li> </ul> <p>Y uno de estos:</p>

- Respuesta sustancial y sostenida a la levodopa o a un agonista de la dopamina ha sido documentada.
- O el paciente no ha tenido una adecuada prueba con levodopa o agonista de la dopamina.

---

**Tabla 8 (Continuación). Criterios para el Diagnóstico de Enfermedad de Parkinson (Gelb, Oliver y Gilman, 1999)**

---

**Criterios para el diagnóstico probable de enfermedad de Parkinson**

---

Al menos 3 o las 4 características del Grupo A presentes y

Ninguna de las características del Grupo B están presentes (nota: duración de los síntomas de al menos 3 años es necesario para reunir este requisito) y

Respuesta sustancial y sostenida a la levodopa o a un agonista de la dopamina ha sido documentada.

---

**Criterios para el diagnóstico definitivo de enfermedad de Parkinson**

---

Todos los criterios para EP posible están presentes y confirmación histopatológica del diagnóstico es obtenida en la autopsia.

---

La confirmación histopatológica de la EP requiere de depleción sustancial de células nerviosas con gliosis acompañando en la sustancia nigra, al menos 1 cuerpo de Lewy en la sustancia nigra o en el locus ceruleus (para esto puede ser necesario examinar más de 4 secciones no superpuestas en cada de esas áreas antes de concluir que los cuerpos de Lewy están ausentes) y que no exista evidencia patológica de otras enfermedades que producen Parkinsonismo (parálisis supranuclear progresiva, atrofia sistémica múltiple, degeneración gangliónica cortico–basal).

Para valorar la progresión y severidad de la enfermedad se utiliza convencionalmente la escala de Hoehn y Yarh (Tabla 2). La simplicidad de su valoración clínica, puede utilizarse para dar seguimiento seguir utilizándose para la clasificación clínica de la enfermedad, aunque es necesario tener en cuenta la presencia, en estadios avanzados, de situaciones comórbidas que empeoren el estado basal del paciente (Goetz, 2004; Levine, et al. 2003).

Se considera que para el diagnóstico clínico definitivo de EP se requiere:

- 1) Existencia por un año o más de los tres signos motores cardinales de la enfermedad, incluyendo temblor de reposo, rigidez y bradicinesia; 2) Respuesta a la administración de levodopa, al menos en una dosis diaria de un gramo durante el transcurso de un mes, que produzca moderado o marcado grado de mejoría clínica y duración de la mejoría de un año o más.

### **1.7 Tratamiento**

El manejo óptimo del paciente con EP incluye una detección oportuna, un diagnóstico temprano, un mantenimiento en el control médico ambulatorio, así como un manejo adecuado de las alteraciones no motoras que surgirán durante el curso de la enfermedad (Martínez y Arellano, 2012; Martínez, Cervantes y Rodríguez, 2010).

El tratamiento multidisciplinario permite un mayor control relativo de los síntomas motores y no motores, sin embargo, la falta apego al tratamiento, los beneficios son parcialmente beneficiosos lo que compromete su calidad de vida (Cervantes, *et al.*, 2014; Olanow 2001). El inicio terapéutico, así como el tipo de medicamento que se usará, es individualizado, se debe de tomar en cuenta la edad, el impacto de la enfermedad, los posibles efectos adversos y los costos relacionados con la medicación. (Sing, 2010; Tarsy, 2010).

El abordaje terapéutico se inicia con un tratamiento no farmacológico, que incluye la educación-información de la enfermedad, medidas de soporte psicológico y conformación de redes de apoyo grupal (medico, legal, financiero

y laboral) (Agúndez, García-Martín, Alonso-Navarro, Jiménez-Jiménez, 2013). La incorporación de actividades físicas debe ser de tipo aeróbico y cardiovascular, de bajo impacto y que no consuman la energía del paciente. La nutrición debe ser equilibrada, baja en grasas y azúcares polisaturadas, pero rica en fibra y líquidos que permitan evitar el estreñimiento (Matellano y Gutiérrez, 2004).

Dado que no se dispone de suficientes pruebas para recomendar el tratamiento inicial con un fármaco u otro, el tratamiento debe individualizarse teniendo en cuenta tanto la eficacia y perfil de seguridad del medicamento, como la comorbilidad, el estilo de vida y las preferencias de cada paciente (Olanow, 2001).

Asimismo, se debe considerar que la EP es una condición que carece de tratamiento curativo y que el uso del fármaco (s) tratará de disminuir y evitar el aumento en la velocidad de progresión de la enfermedad (neuroprotección), ofrecer el mejor tratamiento sintomático disponible, considerando la necesidad de reducir el riesgo de complicaciones motoras valorando la condición y los requerimientos funcionales del paciente, minimizar los efectos adversos derivados del uso de la medicación, estimular el empleo de medidas no farmacológicas que ayuden en el control de los síntomas (ej. actividad física regular) y educar sobre los aspectos relevantes de la enfermedad.

En el Estudio de Terapia Antioxidante Deprenyl y Tocoferol de Parkinsonismo (DATATOP) el punto de partida para el inicio de la misma, fue cuando los pacientes referían dificultad en la realización de actividades de la

vida diaria, tenían riesgo de perder el empleo o habían desarrollado alteraciones de la marcha con riesgo de caídas (Olanow, Kiebertz y Stern, 2004; Olanow, Stern, Sethi, 2009). La mayoría de las guías para el tratamiento de pacientes con EP proponen un abordaje inicial con *levodopa*, *agonistas dopaminérgicos o inhibidores de la MAO-B*. En México, la Secretaría de Salud divide el tratamiento inicial de la EP en tres etapas.

La primera abarca entre el inicio de los síntomas motores y la aparición de las alteraciones asociadas con la terapia dopaminérgica. Se presenta durante los primeros 5 años de la evolución de la enfermedad, los síntomas son discretos y no afectan las actividades de la vida diaria del paciente. La segunda se caracteriza por la aparición de alteraciones motoras (discinesias y rigidez) y las alteraciones no motoras se agudizan. Está comprendida en el periodo de los 5 a los 10 años del inicio de los síntomas, donde las actividades de la vida social se ven afectadas por la alteración de la marcha, se empeora la rigidez y surgen ligeras alteraciones en el habla y la voz y la tercera etapa se caracteriza por el empeoramiento de los síntomas motores y no motores que no responden al tratamiento farmacológico, por lo cual surgen síntomas neuropsiquiátricos y del sistema nervioso autónomo. La figura 9 muestra un diagrama de flujo propuesto por la Secretaría de Salud en México para el abordaje de pacientes con EP en fase inicial (Matellano, y Gutiérrez, 2004; Secretaría de Salud, 2010).

### **Tratamiento farmacológico**

La terapéutica farmacológica abarca tres categorías, en la primera los fármacos *actúan directa o indirectamente aumentando el nivel de dopamina* en el cerebro como la levodopa, apomorfina, bromocriptina, pramipexol entre otros (Brefel-Courbon, *et al.*, 2005; Stocchi, *et al.* 2010; ), *la segunda categoría afecta a otros neurotransmisores con el fin de aliviar algunos síntomas de la enfermedad como temblores y la rigidez muscular*, siendo útiles los anticolinérgicos como el trihexifenidil, benzotropina y etopropazina, finalmente en la tercera categoría los fármacos que controlan *los síntomas no motores como antidepresivos, antihipertensivos, antipsicóticos atípicos etc.*. En México, la Secretaria de Salud ha establecido una serie de pasos para el manejo integral del paciente con EP (figura 5).

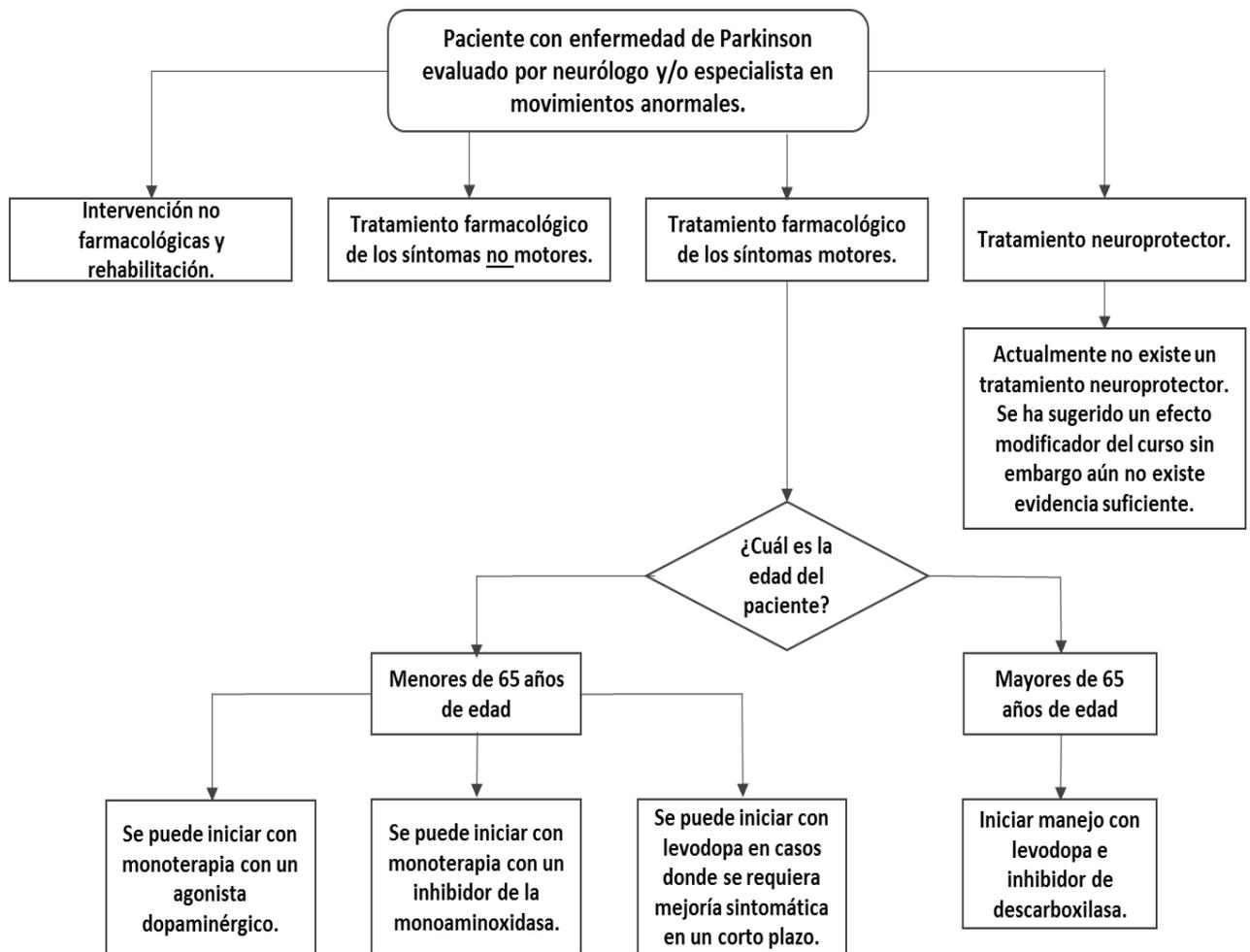


Figura 5. Tratamiento inicial en la EP. Tomada de Secretaria de Salud, México, 2010.

Asimismo, ha propuesto una serie de fármacos para que sean utilizados en la farmacoterapia de la EP. La Tabla 10 muestra la clasificación de medicamentos más empleados en la práctica clínica de la EP.

**Tabla 9. Fármacos utilizados para el tratamiento de la Enfermedad de Parkinson. Tomada de Secretaría de Salud, México, 2010.**

	Precusores de dopamina	Levodopa
Fármacos que aumentan la actividad dopaminérgica	Agonistas dopaminérgicos	Derivados sergónicos: bromocriptina, lisurida, pergolida y cabergolina
	Inhibidores del metabolismo de la dopamina	Derivados no ergóticos: ropirinol, pramipexol y apomorfina
Fármacos que disminuyen la actividad colinérgica	Anticolinérgicos de acción central	Inhibidores de la MAO-B: selegilina y rasagilina
		Inhibidores de la COMT; entacapona
Amantadina		Trihexifenidil, biperideno y procilcicina

La **levodopa** es un aminoácido neutro levógiro contenido en numerosas plantas y en algunos tejidos animales, en los cuales se forma por oxidación enzimática de la tirosina. En el organismo humano se convierte en dopamina por la acción de la enzima dopa-descarboxilasa y se ha utilizado para el tratamiento de la EP, desde los años sesenta del siglo pasado (Zappia, Nicoletti, Muñoz y Tapia-Nuñez, 2009). A la levodopa se le considera como un precursor de la dopamina que se absorbe en el tracto gastrointestinal y atraviesa la barrera hematoencefálica (Poewe, Antonini, Zijlmans, Burkhard y Vingerhoets, 2010; Brefel-Courbon, *et al.*, 2005).

Cuando se administra por vía oral, la levodopa se metaboliza periféricamente por la dopadescarboxilasa y la catecol-O-metiltransferasa (COMT), lo que genera diversos metabolitos, responsables de sus efectos secundarios sistémicos. Por esta razón, actualmente la levodopa se adiciona con un inhibidor de la dopa descarboxilasa (carbidopa o benserazida), la cual no atraviesa la barrera hematoencefálica y actúa sobre la levodopa extracerebral, lo que permite minimizar esos efectos y disminuir sus requerimientos diarios (Warren *et al.*, 2013).

Asimismo, la levodopa reduce los síntomas de la enfermedad (*rigidez y bradicinesia, congelamiento de la marcha*, más no así para la *demencia*), permitiendo una mejoría y prolongación del tiempo de las actividades de la vida diaria (AVD) del paciente (Castro, *et al.*, 2005). El mecanismo de acción exacto es desconocido, pero se reconoce que la levodopa es capturada por neuronas dopaminérgicas residuales, y es descarboxilada por la descarboxilasa de aminoácidos aromáticos de estas neuronas supervivientes y finalmente liberada en las terminales sinápticas del núcleo estriado (Bejjani, *et al.*, 2000; Schaafsma, *et al.*, 2003).

Las dosis medias oscilan entre 300 y 600 mg/día y es poco común superar los 1.000 mg/día. Habitualmente hay que individualizar la dosis necesaria del fármaco porque su respuesta no se correlaciona ni con la gravedad de los síntomas ni con el tiempo de evolución de la enfermedad (Juri y Chaná, 2006; Zappia, Nicoletti, Muñoz y Tapia-Núñez, 2009).

Sin embargo, con la progresión de la enfermedad y con el mantenimiento del tratamiento, algunos pacientes han reportado síntomas como náuseas, resequedad bucal, vómitos, mareos o hipotensión ortostática, así como fluctuaciones motoras, diarrea, dolor abdominal, cambios en la coloración de la orina, discinesias, distonía y alteraciones psíquicas, lo que ha permitido suponer que posiblemente los metabolitos de la levodopa podrían actuar como agentes neurotóxicos (Miyawaki, *et al.*, 1997; Deane, Pliker y Larke, 2004; Guttman, *et al.*, 2001). El papel potencialmente neurotóxico de la levodopa se basa en su capacidad de producir radicales libres durante su conversión a dopamina, y de esta forma inducir estrés oxidativo que, como se conoce, es uno de los mecanismos involucrados en el proceso neurodegenerativo presente en la EP (Murer, *et al.*, 1998; Sydow, 2008).

Respecto a las fluctuaciones motoras, los pacientes con EP perciben una disminución en el efecto antiparkinsoniano de la levodopa en la medida que aumenta el tiempo desde la última dosis ingerida (*wearing-off* o fin de dosis). Las fluctuaciones motoras suponen la aparición de períodos en que los síntomas motores se agudizan (períodos *off*) al final de cada intervalo posológico (*wearing off*) o alternados con otros de respuesta (fenómenos *on/off*) (Martínez-Martín, Hernández y Ricart, 2014; Olanow, 2015).

A pesar de la efectividad de la levodopa, su uso se ha limitado por un posible rol neurotóxico. En estudios *in vitro* se ha visto que el uso de levodopa aumentaría la liberación de radicales libres en las neuronas dopaminérgicas produciendo muerte celular. Sin embargo, la concentración de levodopa usada

en estos estudios es considerablemente mayor que la alcanzada en los pacientes con Parkinson. Además, los cultivos de neuronas dopaminérgica carecen de los mecanismos de defensa proporcionados por las células gliales in vivo. (Deane, Pieker y Larke, 2004; Poewe, Antonini, Zijlmans, Burkhard y Vingerhoets, 2010; Stocchi 2005). La Tabla 10 muestra los principales efectos negativos crónicos en el uso de la levodopa.

**Tabla 10. Efectos adversos crónicos con el uso de levodopa. Tomada de [http://www.hsj.com.mx/media/44275/diagnóstico\\_y\\_tratamiento\\_de\\_la\\_enfermedad\\_de\\_parkinson.pdf](http://www.hsj.com.mx/media/44275/diagnóstico_y_tratamiento_de_la_enfermedad_de_parkinson.pdf)**

Estadio	Características clínicas
I	El paciente NO nota el efecto de dosis individuales.
II	Pérdida vespertina del beneficio, requiere dosis adicionales.
III	Pérdida de efecto nocturno, aparece acinesia matutina a menudo con distonía dolorosa del pie.
IV	Wearing-off predecible cada 4 hrs, respuesta a L-dopa que se acorta gradualmente cada año, regulación de dosis ayuda.
V	Fenómeno de wearing-off y on-off frecuentes, intervalo entre dosis de 2 hrs o menos, respuesta a cada dosis impredecible.

Los **agonistas dopaminérgicos** (AD) estimulan directamente los receptores dopaminérgicos; que se encuentran en la membrana celular de neuronas de proyección estriatales. Existen diferencias entre los distintos agonistas dopaminérgicos en base a su afinidad por los diferentes subtipos de receptores (*D1*, *D2* o *D3*), su estructura química (*ergóticos* y *no ergóticos*), afinidad por los receptores y vida plasmática media. Los AD (*bromocriptina*, *lisuride*, *pergolida* y *cabergolina*) pueden producir reacciones fibróticas serosas o valvulares cardíacas por lo que su utilización en la clínica es muy escasa y son siempre fármacos de segunda elección y es necesario realizar una

ecografía cardíaca cada 3 meses (Góngora, 1990; Kulisevsky, *et al.*, 2013; Poletti, y Bonuccelli, 2013).

Los AD producen más efectos secundarios que la levodopa y los más frecuentes son: náuseas, vómitos hipotensión ortostática, edemas maleolares, alucinaciones, ataques de sueño y trastornos del control de los impulsos (ludopatía, conductas de hipersexualidad, comidas compulsivas) y cabe señalar que el trastorno del control de impulsos es más frecuente en varones jóvenes y su aparición obliga a disminuir o interrumpir el tratamiento con agonistas dopaminérgicos (García, 2007).

Las **monoamino oxidasas** (MAO) son enzimas que catalizan la oxidación de monoaminas (MAO-A Y MAO-B) y la degradación de neurotransmisores-aminas (serotonina, noradrenalina). Se encuentran unidas a la membrana externa de la mitocondria en la mayoría de los tipos celulares del organismo. La MAO-B predomina en el cuerpo estriado y es la encargada de gran parte del metabolismo oxidativo de la dopamina en el cerebro, hay 2 inhibidores de la MAO-B: *selegilina* y *rasagilina*. Estos inhiben irreversiblemente a esta enzima, los 2 efectos causan efectos beneficiosos leves en los síntomas del Parkinson (García, *et al.*, 2011). La selegilina puede recomendarse antes de la introducción de fármacos dopaminérgicos y ha mostrado una eficacia sintomática moderada. Cuando se asocia con levodopa puede aumentar el período *on* y disminuir la dosis necesaria de levodopa hasta un 25%, aunque no detiene la progresión de la enfermedad ni previene las discinesias a largo plazo. No hay evidencia suficiente como para decir que este fármaco ejerce un

efecto neuroprotector (Martínez, Hernández y Ricart, 2014). La dosis inicial de selegilina es de 5 mg/día y al cabo de una semana, si no han ocurrido efectos secundarios, se puede pasar a 10 mg/día, aunque dosis menores se emplean principalmente en pacientes ancianos que ha experimentado efectos secundarios. La rasagilina es la última aportación a este grupo farmacológico. En pacientes con fluctuaciones motoras, reduce los períodos off.

El ***Entacapone*** pertenece a los medicamentos inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa (COMT). Es un inhibidor reversible y específico de la COMT, de acción principalmente periférica y se encuentra diseñado para la administración concomitante con los preparados de levodopa (Estrada y Martínez, 2011; Rascol, *et al.*, 2005). El *Entacapone* disminuye la pérdida metabólica de levodopa a 3-O-metildopa (3-OMD) mediante inhibición de la enzima catecol-O-metiltransferasa, lo que lleva a un incremento en la biodisponibilidad de levodopa y que su respuesta clínica en el organismo sea prolongada. Su uso, por tanto, está indicado en asociación con levodopa en pacientes con dopaterapia y fluctuaciones motoras, mostrando su combinación el aumento de los períodos *on* y la disminución de los períodos *off* en caso de pacientes con fluctuaciones motoras, sin embargo, puede aumentar el riesgo de discinesias.

En la actualidad, en Europa sólo está disponible como agente de este grupo entacapona. Su dosificación es de 200 mg con cada dosis de levodopa (máximo, 2 g/día). El primer agente comercializado, tolcapona, fue retirado por problemas de toxicidad hepática (Vaamonde, *et al.*, 2005). Las reacciones

adversas más frecuentes son: diarrea, parkinsonismo agravado, mareo, dolor abdominal, insomnio, boca seca, fatiga, alucinaciones, estreñimiento, distonía, mayor transpiración, hipercinesia, cefalea, calambres en las piernas, confusión, caídas, hipotensión postural, vértigo y temblor (Martínez, Hernández y Ricart, 2014). La mayoría de los efectos adversos causados por entacapone están relacionados con el incremento en la actividad dopaminérgica y ocurren más frecuentemente al principio del tratamiento. La disminución de la dosis de levodopa puede disminuir la severidad y frecuencia de estos efectos. Las Tablas 11 y 12 muestran los medicamentos con mayor frecuencia empleados para el tratamiento de la EP (Kulisevsky, *et al.*, 2000).

Tabla 11. Principales medicamentos empleados para el tratamiento de la EP. Tomada de <http://www.parkinson.org/NationalParkinsonFoundation/files/08/08fde636-7ac4-4ede-9b32-42b8cb3b586f.pdf>

NOMBRE COMERCIAL	COMPONENTE Y TIPO	BENEFICIO	EFECTOS SECUNDARIOS
SINEMET PLUS	Carbidopa/levodopa 25/100 mg. Dopaminergico, suministra dopamina al cerebro.	Aliviar la rigidez muscular, mejorar la velocidad y la coordinación del movimiento y reducir los temblores	Hipertensión arterial, nauseas, confusión, movimientos involuntarios y sin ningún propósito de cualquier parte del cuerpo
SINENET R	Carbidopa/levodopa de liberación Controlada. Dopaminergico, suministra dopamina al cerebro.	Aliviar la rigidez muscular, mejorar la velocidad y la coordinación del movimiento y reducir los temblores	Hipertensión arterial, nauseas, confusión, movimientos involuntarios y sin ningún propósito de cualquier parte del cuerpo
STALEVO 50 mg	Levodopa/carbidopa/entacapone 50mg/12.5mg/200mg Dopaminergico, suministra dopamina al cerebro.	Aliviar la rigidez muscular, mejorar la velocidad y la coordinación del movimiento y reducir los temblores. Mientras que la carbidopa reduce muchos de los efectos secundarios de la levodopa, el entacapona extiende los beneficios de la levodopa, permitiendo que los pacientes con EP tengan una capacidad mejorada para realizar las tareas diarias	movimientos involuntarios y sin ningún propósito de cualquier parte del cuerpo, dolor abdominal, estreñimiento, cansancio, alucinaciones

STALEVO 100 mg	Levodopa/carbidopa/entacapone 100mg/25mg/200mg Dopaminergico, suministra dopamina al cerebro.	Aliviar la rigidez muscular, mejorar la velocidad y la coordinación del movimiento y reducir los temblores. Mientras que la carbidopa reduce muchos de los efectos secundarios de la levodopa, el entacapona extiende los beneficios de la levodopa, permitiendo que los pacientes con EP tengan una capacidad mejorada para realizar las tareas diarias	movimientos involuntarios y sin ningún propósito de cualquier parte del cuerpo, dolor abdominal, estreñimiento, cansancio, alucinaciones
----------------	--	--	--

**Tabla 12. Principales medicamentos empleados para el tratamiento de la EP. Tomada de <http://www.parkinson.org/NationalParkinsonFoundation/files/08/08fde636-7ac4-4ede-9b32-42b8cb3b586f.pdf>**

NOMBRE COMERCIAL	COMPONENTE Y TIPO	BENEFICIO	EFFECTOS SECUNDARIOS
MIRAPEX	Pramipexol 0.125 mg. Agonista dopaminergico simula la dopamina y actúa directamente sobre los receptores de dopamina en el cerebro.	Aliviar la rigidez muscular, mejorar la velocidad y la coordinación del movimiento y reducir los temblores.	Fluctuaciones motoras, discinesia, ataques de sueño, sedación, Alucinaciones, Hipotensión arterial, náuseas, edema, ronchas decoloradas en la piel, confusión.
REQUIP	Ropinidol 0.25 mg. Agonista dopaminergico simula la dopamina y actúan directamente sobre los receptores de dopamina en el cerebro	Aliviar la rigidez muscular, mejorar la velocidad y la coordinación del movimiento y reducir los temblores.	Fluctuaciones motoras y la discinesia. Náuseas, hipotensión arterial, ataques de sueño, sedación
SYMMETREL	Clorhidrato de Amantadina 100 mg Es antiviral y antiparkinsoniano. Su acción no se conoce con exactitud, pero se postula que induce la liberación de dopamina desde las terminaciones de las neuronas cerebrales, junto a una estimulación de la respuesta de la norepinefrina.	La amantadina proporciona sólo alivio sintomático leve y, por consiguiente, se ha usado con más frecuencia cuando se diagnostica la EP por primera vez El compuesto puede ayudar a disminuir las fluctuaciones motoras y la discinesia inducidas por la levodopa.	La amantadina tiende a causar insomnia y cansancio durante el día. Retención urinaria y alucinaciones. Hipotensión arterial, náuseas, edema, ronchas decoloradas en la piel, confusión

ELDEPRYL, CARBEX	Selegilina, 5 mg, Inhibidor de Monoamino-Oxidasa-B (MAO-B). Mejora el efecto de la dopamina al impedir su descomposición.	Mejora de la función motora.	Agitación, insomnio, sueños vivididos, alucinaciones
AKINETON	Hidroclorato de biperiden ANTICOLINÉRGICO. Corrige el desequilibrio entre la dopamina y la acetilcolina.	Control sintomático de los problemas motores primarios; a veces el temblor es reducido considerablemente por este agente.	Resequedad en la boca, visión borrosa, estreñimiento, sobresedación, retención urinaria, confusión y alucinaciones

### Tratamiento quirúrgico

Como se ha mencionado anteriormente, el tratamiento de la EP es generalmente farmacológico, particularmente con la administración oral de levodopa, de algunos de sus agonistas, de anticolinérgicos o de sus combinaciones, sin embargo, la respuesta a la medicación suele disminuir con el tiempo y pueden incrementarse los síntomas motores y no motores, lo que compromete gravemente la calidad de vida del paciente (Chaudhuri, Healy y Schapira, 2006; Zappia, Nicoletti, Muñoz y Tapia; 2009).

En general, existen dos tipos de cirugía para los pacientes con EP: *procedimientos ablativos* que incluyen talatomía, paladitómia, leucotomía de las radiaciones prelemniscas y subtalomía; y la *estimulación cerebral profunda* (Sandoval, et al., 2010; Uc, et al., 2006).

La técnica de estimulación cerebral profunda (ECP) es el procedimiento con mejores resultados en comparación al tratamiento farmacológico y consiste en colocar estimuladores que generan campos eléctricos en diferentes regiones de los núcleos de la base (*globo pálido interno (Gpi)*, *el núcleo*

*subtalámico (NST), el núcleo ventral-intermedio del tálamo, la zona incierta y el núcleo pedúnculo-pontino*), permitiendo una sustancial mejoría en la regulación de las vías electroquímicas (Castro, *et al.*, 2006; Martínez y Arellano, 2012).

Se ha determinado que los principales factores del fracaso terapéutico de la ECP son procedimientos inapropiados de tamizaje y selección, falta de entrenamiento del personal médico involucrado y la carencia de un equipo interdisciplinario durante todo el proceso (Lang y Winder, 2002; Rodríguez, Zamarbide, Guridi, Palmero y Obeso, 2004; Sydow, 2008).

La cirugía del globo pálido interno se realiza en la porción motora del núcleo, unilateral y está orientada para reducir la hiperinhibición de los núcleos de proyección talámicos que surge por la excitación del núcleo subtalámico (Pahwa, *et al.*, 2006).

La palidotomía ha mostrado resultados positivos tanto en la situación de parkinsonismo como en la reducción de discinesias inducidas por la medicación (estados *off* y *on* de la enfermedad), asimismo el temblor, la rigidez y la bradicinesia mejoran en el lado contralateral a la cirugía, evidenciándose en una mejoría en el tiempo de reacción y en la ejecución de diversas tareas manuales, con un incremento en la perfusión del área motora suplementaria y del córtex prefrontal (Fine, *et al.*, 2000; González *et al.*, 2016; Strutt, *et al.* 2009;).

Sin embargo, dado a su carácter unilateral de la cirugía, la evolución de la EP hace que el padecimiento avance en el lado no intervenido, por lo que el resultado a largo plazo de esta técnica sea parcial. Asimismo, algunos investigadores han realizado palidotomías bilaterales, mostrando mejorías en el estado parkinsoniano así como una reducción en las discinesias motoras, sin embargo, aparecen severas alteraciones cognitivas, (en la escritura, en la lectura) y en el lenguaje (Merello, Starkstein, Nouzeilles, Kuzis y Leiguarda, 2001; Ramírez, 2010).

Por otra parte, la estimulación cerebral profunda *del núcleo subtalámico (NST)* ha demostrado ser eficaz y segura, con complicaciones bien acotadas (Monteiro, *et al.*, 2014; Zangaglia, *et al.*, 2009). La cirugía del NST posee un mayor grado de eficacia para el control de los síntomas motores en comparación con los resultados obtenidos en el tratamiento farmacológico hasta la fecha identificado/empleado (Williams, *et al.*, 2010; Weaver, *et al.*, 2009), mejorando la función motora y la calidad de vida (Moro, *et al.*, 2010).

Los aspectos axiales, como la marcha (congelación) mejoran de forma sorprendente, se reducen las discinesias inducidas por la medicación (posiblemente por la reducción de la dosis total de levodopa tras la cirugía) (Fasano, *et al.*, 2010; Williamms, Arzola, Strutt, Simpson y Jankovic, 2011).

Sin embargo, algunos investigadores han reportado posibles efectos sobre la cognición tras la ECP en el NST (Weaver, *et al.*, 2009; Massano y Garrett, 2012), por lo que no se recomienda a enfermos con demencia tipo

Parkinson, pero si es altamente recomendable en las etapas iniciales de la enfermedad (Hely, Reid, Adena, Halliday y Morris, 2008). Hipotéticamente se concluye que la cirugía temprana tiene un efecto antilutamatérgico y es un tratamiento neuroprotector sobre el resto de las estructuras de proyección subtalámica (Gervais, *et al.*, 2009; Hely, Morris, Reid y Trafficante, 2005). La figura 6 muestra un diagrama elaborado por la Secretaría de Salud en 2010, para la toma de decisión en el tratamiento farmacológico o no farmacológico de la EP.

### Algoritmo de tratamiento en parkinson inicial

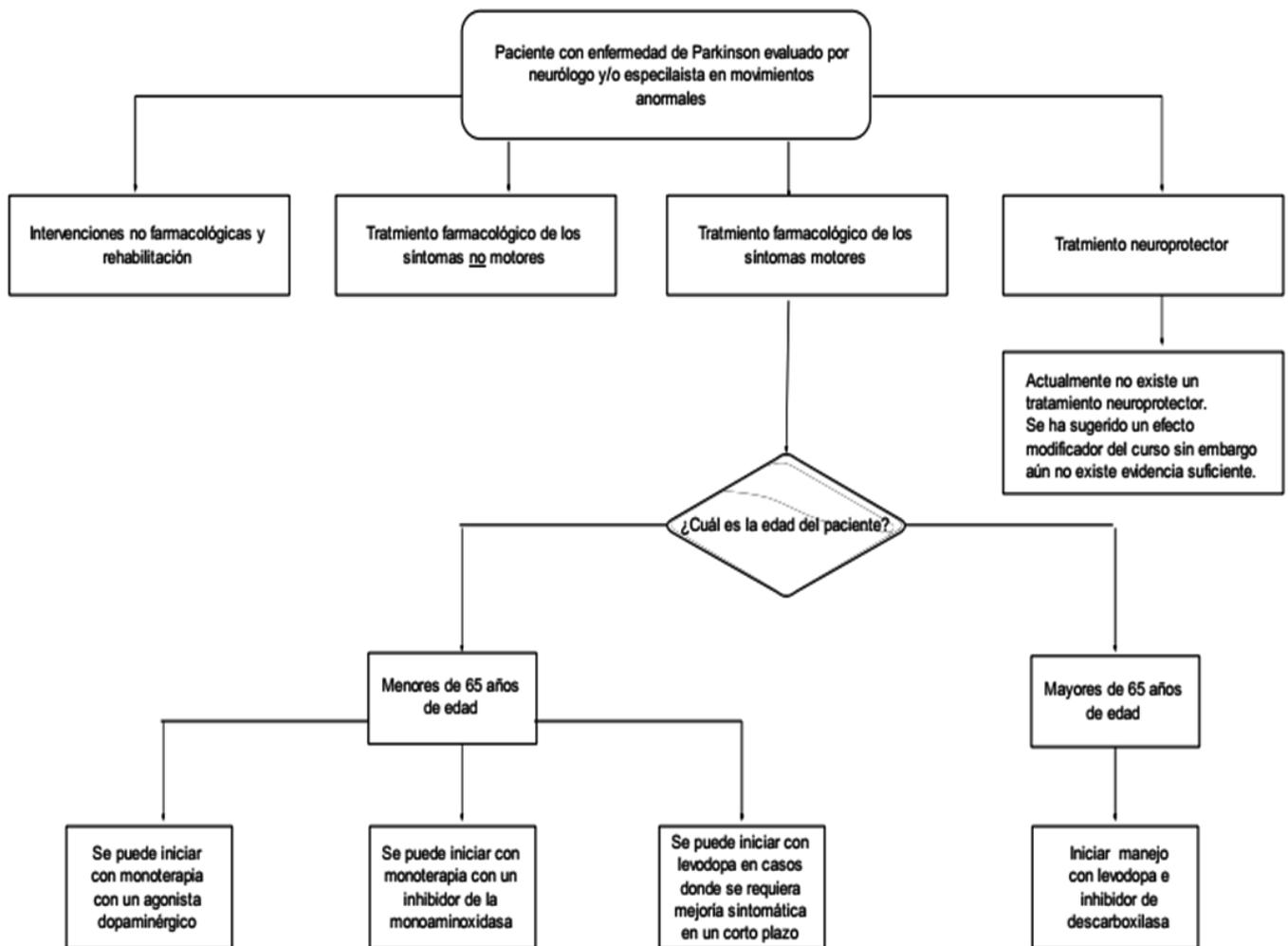


Figura 6. Esquema utilizado por la Secretaría de Salud de México, 2010, para la toma de decisión para el tratamiento a seguir en pacientes con EP. Tomada de

[http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/305\\_SSA\\_10\\_PARKINSON\\_3ER\\_NVL/GRR\\_Parkinson.pdf](http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/305_SSA_10_PARKINSON_3ER_NVL/GRR_Parkinson.pdf)



## **CAPÍTULO 2**

# **FUNCIONAMIENTO COGNITIVO Y ENFERMEDAD DE PARKINSON**

- 
- 2.1 Alteraciones cognitivas asociadas a la Enfermedad de Parkinson**
  - 2.2 Demencia y enfermedad de Parkinson**
-



## 2. Funcionamiento Cognitivo y enfermedad de Parkinson

La evaluación clínica de pacientes con EP ha permitido clarificar con mayor precisión aquella primera descripción que realizaron Charcot y Vulpian a finales del siglo XIX en la que referían que existían no sólo alteraciones motoras en los pacientes con "*parálisis agitante*", sino que también existían alteraciones cognitivas, refiriendo que: "*en un momento dado, la mente se nubla y la memoria se pierde*" (Parkinson, 1817, p. 5.).

Hoy día, se reconoce a la EP como una enfermedad heterogénea con características clínicas específicas, con una patofisiología determinada y con correlaciones genéticas específicas, permitiendo aseverar que la atrofia multisistémica provocada por la falta de dopamina, no sólo produce alteraciones motoras (rigidez, temblor, bradicinesia y alteración en los reflejos posturales), sino que simultáneamente se pueden presentar alteraciones sensoriales (pérdida del sentido del olfato, disminución de la visión y aumento al umbral del dolor e hipoacusia) autonómicas (salivación excesiva, trastornos gastrointestinales, intolerancia ortostática, alteraciones genitourinarias así como disfunción sexual), trastornos del sueño (apneas, insomnio, somnolencia, trastornos de la conducta en fase REM) alteraciones cognitivas y psicopatológicas. La investigación de las alteraciones cognitivas que aparecen en el curso de la EP muestran que el 15% - 20% de pacientes, presentan deterioro cognitivo leve y puede llegar a una demencia (Agosta, *et al.*, 2013; Baig, *et al.*, 2017; Chávez-León, Ontiveros-Urbe y Carrillo-Ruiz, 2013; Clarke y Moore 2005; Cooper, Sagar, Jordan, Harvey y Sullivan, 1991; Lee *et al.*, 2003;

Lelos, 2016; Santos-García *et al.*, 2009; Velázquez, Vázquez, Valverde y Vergara, 2016).

## **2.1 Alteraciones cognitivas asociadas a la Enfermedad de Parkinson**

Aunque el interés por el estudio de las alteraciones cognitivas que acompañan o preceden al síndrome motor clásico en la EP, surgió desde la época de Charcot, es hasta los años sesenta del siglo XX cuando se usan de forma sistematizada pruebas de evaluación del funcionamiento cognitivo. La mayor parte de los estudios realizados en esa época, concluían que los pacientes con EP podrían desarrollar demencia y que la magnitud de las alteraciones cognitivas se correlacionaba con la gravedad de los síntomas motores (Castro-García, *et al.*, 2006; Factor y Weiner 2008; Jellinger, 2003; Lucas-Jiménez, *et al.*, 2016; Putcha, Ross, Cronin, Janes y Stern, 2015).

Hoy día, se reconoce que los pacientes con EP pueden presentar desde el inicio de la enfermedad, alteraciones en el funcionamiento cognitivo, especialmente en las habilidades visuoespaciales, en la memoria operativa, en el aprendizaje, dificultades en el cambio del contenido mental, reducción del contenido verbal, dificultades para la iniciación de un pensamiento (Ferrer, *et al.*, 2013; Foo, *et al.*, 2016; Lawson, *et al.*, 2016; Macleod, Goddard y Counsell, 2016; Pandya, Kubu y Giroux, 2008; Riedel, *et al.*, 2008; Robottom y Weiner, 2009; Stoessl, 2011). Se ha observado, que conforme se instaura la EP, las alteraciones cognoscitivas se agravan, lo cual muestra que la condición *tiempo* ayuda para el desarrollo de demencia (DEP). Algunos estudios epidemiológicos han mostrado que entre un 30 a 40 % de los pacientes con enfermedad de

Parkinson desarrollan un proceso demencial (Aarsland, Zaccai y Brayne, 2005; Emre, et al., 2007; Chaudhuri, Healy y Schapira, 2006; Macleod, Goddard y Counsell, 2016).

Sin embargo, los cuadros clínicos neuropsicológicos hallados a la fecha en pacientes con EP, no tienen un patrón homogéneo durante el curso de la enfermedad, ya que existen casos que muestran un deterioro cognitivo generalizado y otros más que presentan alteraciones específicas, como por ejemplo en el funcionamiento ejecutivo, en los procesos atencionales, en la velocidad de procesamiento, en las funciones mnésicas, en las funciones visuoespaciales o del lenguaje expresivo (Perea y Ladera, 2012; Rana, Yousuf, Naz y Qa'aty, 2012). No existen tests neuropsicológicos (cuantitativos, cualitativos o semicualitativos) que determinen el curso de la enfermedad así como las alteraciones cognitivas que surgirán en la misma (Caballol, Martí y Tolosa, 2007; Demakis, 2007; Weintraub, et al., 2011; Weintraub, Moberg, Culbertson, Duda y Stern, 2004) ya que muchas alteraciones pueden estar presentes en el momento de diagnóstico en algunos pacientes y en otros no (Athey, Porter y Walker, 2005; Bronnick, Alves, Aarsland, Tysnes y Larsen, 2011; Brown y Marsden, 1990; Grün, Pieri, Vaillant, y Diederich, 2016; Pfeiffer, Løkkegaard, Zoetmulder, Friberg y Werdelin, 2014;).

La falta de homogeneidad en los datos descriptivos del funcionamiento cognitivo de los pacientes con EP, puede deberse probablemente a las diferencias metodológicas entre los distintos estudios. Por ejemplo, muchos investigadores no han tomado en cuenta algunas variables importantes, tales

como las condiciones culturales, de salud, de educación formal (Ardila, Ostrosky-Solis, Rosselli, y Gómez, 2000; Ardila y Solís, 2008), de la actividad que realizaba el paciente antes de enfermedad así como la duración y severidad de la enfermedad, el apego al tratamiento que siguen los pacientes o la existencia de depresión o demencia asociada; condiciones todas ellas con un reconocido efecto sobre nivel de funcionamiento de las funciones cognitivas (Alonso, Esteban, Trujillo, Lara, Roussó y Cordero, 2003; Ardila, 2008; Ardila y Surloff; 2005).

La base neurofisiológica que subyace a las diversas alteraciones cognitivas que surgen a lo largo de la EP es poco conocida. Se ha demostrado que en la EP existe pérdida neuronal y de pigmentación en la sustancia nigra y en otros núcleos subcorticales pigmentados, tales como el *locus ceruleus* (Brück, Kurki, Kaasinen, Vahlberg y Rinne, 2004; Burton, McKeith, Burn, Williams y O'Brien, 2004; Chávez-León, Ontiveros-Urbe y Carrillo-Ruiz, 2013; Filoteo, Reed, Litvan y Harrington, 2013; Velázquez, Vázquez, Valverde y Vergara, 2016).

Neuroanatómicamente, la denervación del estriado afecta la salida de los sistemas estriado-palido-tálamo-cortical (corteza motora) y al sistema nigro (pars reticular) tálamo-cortical (corteza premotora y prefrontal), por lo que se ha propuesto el concepto de circuitos “*motor*” y “*complejo*” con respecto a la relación entre los ganglios basales y los lóbulos frontales (Ponsen, Stam, Bosboom, Berendse y Hillebrand, 2013).

La severidad de los cambios de la sustancia nigra es paralela a la reducción de dopamina en el estriado, lo que sugiere que la vía dopaminérgica nigroestriatal se encuentra lesionada en la EP (Fasano, et al., 2010). El análisis somatotópico de las proyecciones nigroestriadas, ha mostrado que la depleción dopaminérgica es mayor en el estriado dorsolateral que incluye la mayor parte del putamen (región motora del estriado), intermedia en el estriado dorsal rostral o central que abarca el caudado dorsolateral (región de asociación del estriado) y menor en el estriado ventral que incluye al *núcleo accumbens*, al *caudado ventromedial* y al *putamen ventral* (región límbica del estriado). Estas tres zonas reciben aferencias, de la corteza motora y promotora, de la corteza prefrontal dorsolateral y de la corteza prefrontal orbitofrontal-medial y del cíngulo (Cavanna y Trimble, 2006; Chacón, 2010; Dalaker, et al., 2010; Santos, et al., 2012; Tinaz, Lauro, Ghosh, Lungu, y Horovitz, 2016). La figura 7 muestra de forma esquemática las vías aferentes eferentes nigroestriadas.

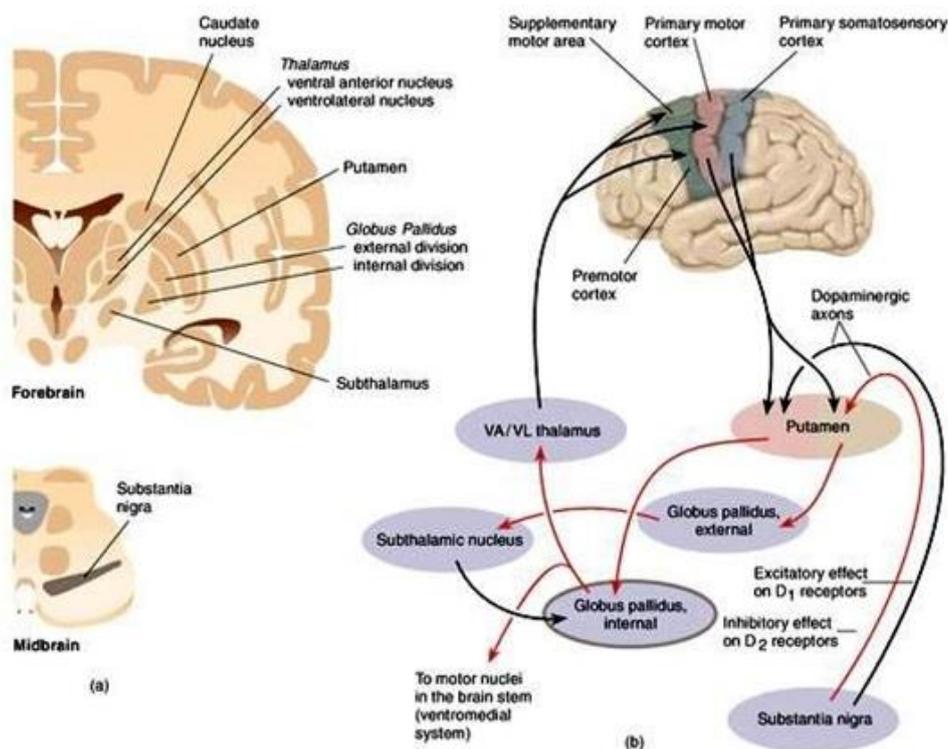


Figura 7. Vía dopaminérgica nigroestriatal. Tomada de <http://slideplayer.es/slide/97294/>

Asimismo, las zonas estriadas que reciben aferencias corticales y nigricas organizadas somatotópicamente proyectan de forma segregada e independiente, a las zonas eferentes del estriado: *el globo pálido* (GP) y *la parte reticular de la sustancia nigra* (SNpr), que a su vez, vía tálamo, vuelven a conectar con las mismas zonas corticales de las que recibieron sus aferencias. Esta conformación produce *una organización de las conexiones corteza-ganglios basales-corteza formada por circuitos paralelos independientes* (Apostolova, et al., 2010; Ávila y Bueno, 2014; Gervais, et al., 2009; Horvath, Herrmann, Burkhard, Bouras y Kövari, 2013).

Las neuronas dopaminérgicas de la SNpc, a través de los circuitos estriado-nigroestriado, cumplirían un papel fundamental para que la información independiente conducida a través de cada uno de los circuitos paralelos pueda compartirse por los otros circuitos para *mediar las respuestas conductuales* (Braak, Del y Tredici, 2009; Braak, et al., 2003; Chong, et al., 2015; Kulisevsky, et al., 2013b; Xu, et al., 2017).

La bradicinesia/acinesia, el temblor en reposo, la rigidez y las alteraciones posturales, signos característicos de la EP serían producto de la depleción dopaminérgica del putamen y de la disfunción del circuito motor de los ganglios basales (Goldman, Stebbins, Bernard, Stoub, Goetz, y deToledo-Morrell, 2012; Goldman, Weis, Stebbins, Bernard y Goetz, 2012; Gómez y Roldan, 2012; Hagell, et al., 2002; Perumal, Sankar, 2016) mientras que el déficit dopaminérgico del caudado dorsolateral y ventral, se relacionarían con los problemas de planificación, de memoria de trabajo, de secuenciación y del

funcionamiento las estructuras fronto-subcortical, de los ganglios basales, de los cambios en el espesor de la sustancia gris y de la atrofia cerebral (Hartmann, Agid y Schapira, 2009; Hirshorn y Thompson-Schill, 2006; Kulisevsky, et al., 2013a; Young, Shreve, Quinn, Craig y Bronte-Stewart, 2016).

Algunos estudios han logrado determinar que el compromiso del *núcleo accumbens* afectan el funcionamiento de los *circuitos corticoestriados-corticales* de las regiones prefrontales dorsolaterales, orbitofrontales y mediales, lo cual contribuiría a las alteraciones cognitivas, emocionales y psicopatológicas de la enfermedad (Higginson, King, Levine, Wheelock, Khamphay y Sigvardt, 2003; Ibarretxe-Bilbao, et al., 2008; Ibarretxe-Bilbao, et al., 2011; Ibarretxe-Bilbao, Junque, Marti, y Tolosa, 2011; Molina, 2016; Schienle, Ille, y Wabnegger, 2015).

### **Funciones ejecutivas**

Las funciones ejecutivas (FE) son consideradas desde la neuropsicología como las responsables de llevar a cabo los procesos cognitivos más complejos de la actividad humana, ya que permiten anticipar, organizar-regular la conducta dirigida a un objetivo (Cock, Matute y Jurado, 2008). Las FE se relacionan estrechamente con los procesos de atención y memoria de trabajo y con la capacidad de inhibir respuestas inadecuadas (Ardila y Solís, 2008; Flores, 2008). El sustrato anatómico de las FE se relaciona con la corteza prefrontal, con los ganglios basales, con el sistema temporal medial, con el hipocampo, con el parahipocampo y con la corteza entorrinal (Ardila y Surloff, 2005; Filoteo, 2013; Lucas-Jiménez, et al., 2016;

Muñoz-Céspedes y Tirapú-Ustárroz, 2004; Putchá, Ross, Cronin-Golomb, Janes y Stern, 2015; Silva, et al., 2008;).

La evaluación neuropsicológica de pacientes con EP sin demencia ha evidenciado alteraciones en el funcionamiento ejecutivo, particularmente en *la iniciación de tareas, en la planificación, en la formación de nuevos conceptos y en el cambio o mantenimiento de categorías*, comprometiendo su desempeño en tareas que evalúan la flexibilidad cognitiva, en el establecimiento de cambios del set mental, en tareas de inhibición, en la atención selectiva/memoria de trabajo y en la formación de conceptos (Ashrafi, Zali, Pakdaman y Johari, 2012; Cárdenas, 2013; Foo, et al., 2016; Poletti y Bonuccelli, 2013; Tröster et al., 1998).

Algunos investigadores han correlacionado estos déficits con la disfunción dopaminérgica nigroestriatal, lo que genera un mal nivel de funcionamiento de la corteza frontal y de los ganglios basales (George, et al., 2013; Mak, et al., 2013; Poletti y Bonuccelli, 2013; Sawamoto, Piccini, Hotton, Pavese, Thielemans, y Brooks, 2008). Los pacientes con EP tienden a presentar alteraciones en tareas de planificación motora, cambio de tareas, acción intencionada y ejecución eficiente (Dirnberger y Jahanshahi, 2013; Henley, et al., 2104; Lezak, Howieson y Loring, 2004; Monchi, Petrides, Mejía-Constain y Strafella, 2007; Muslimovic, Post, Speelman, De Haan, y Schmand, 2007; Stefanova, Kostic, Ziropadja, Ocic y Markovic, 2001).

Uno de los instrumentos más utilizados para valorar las FE en pacientes con EP es el Test de Clasificación de Cartas de Wisconsin (WCST) que mide la habilidad para formar conceptos abstractos, generar estrategias y utilizar el feedback del entorno para mantener o cambiar el set mental en función del objetivo (Lezak, Howieson, Bigler y Tranel, 2012; Nomura, Tanaka, Tajiri, Kishi, y Nakashima, 2016; Stuss et al., 2000). Las ejecuciones de los pacientes con EP son deficitarias, en comparación con las ejecuciones realizadas por sujetos sanos. Se presentan perseveraciones, dificultades para cambiar el set mental y es reducido el número de categorías (*por color, forma o número*) que logra realizar (Muslimovic, Post, Speelman y Schmand., 2005; Stefanova, Kostic, Ziropadja, Ocic y Markovic, 2001; Witt, Nuhsman y Deuschl, 2002). Sin embargo, algunos trabajos no apoyan estos hallazgos y aseguran que no existen diferencias significativas entre el rendimiento de pacientes con EP y grupos controles (Duchesne, et al., 2016; Kalbe, et al., 2008; Levin, et al., 1991).

Otro de los instrumentos frecuentemente utilizados para evaluar las funciones ejecutivas en pacientes con EP son las tareas de fluidez verbal ante consignas fonéticas y semánticas. Este tipo de pruebas se consideran una medida de flexibilidad cognitiva y de la capacidad para acceder a la información almacenada (Bellebaum, et al., 2016; Henry y Crawford, 2004a, 2004b; Herrera, Cuetos y Ribacoba, 2012; Lawson, 2016; Nomura, Tanaka, Tajiri, Kishi y Nakashima, 2016). Los resultados hallados muestran que la tarea de fluidez fonética se encuentra fuertemente alterada en la EP, sin embargo, existen otro tanto de trabajos que muestran que no existen diferencias en la producción

lingüística entre pacientes con EP y grupos control (Bouquet, Bonnaud y Gil, 2003; Brand *et al.*, 2004; Mimura *et al.*, 2006; Muslimovic *et al.*, 2007; Sarazin, *et al.*, 2002; Schneider, 2003; Uc *et al.*, 2006).

En cuanto a la evaluación de la fluidez verbal semántica, algunos trabajos han encontrado una ejecución pobre en pacientes con EP (Bouquet, Bonnaud y Gil, 2003; Muslimovic *et al.*, 2007; Tirapu, Cordero, Luna y Hernández-Goñi, 2017). Henry y Crawford (2004) revelaron que en la EP se afecta más la fluidez semántica en comparación con la fonética, particularmente en las tareas en que se alternan las consignas y concluyen que el bajo rendimiento en las tareas de fluidez no se explica por el nivel de inteligencia previo, ni por la velocidad de procesamiento y ni tampoco por un déficit del funcionamiento ejecutivo exclusivamente, ya que la tarea se afecta por otros mecanismos fisiológicos.

Según estos autores, la EP está asociada con un déficit en la recuperación de la información proveniente de la memoria semántica. Por otra parte, algunos autores han señalado la posibilidad de optimizar la información suministrada por las pruebas de fluidez verbal, analizando no sólo la producción total, sino también las estrategias de producción utilizadas por el paciente (Ríos, Del Valle, Ramírez, Montoya y Londoño, 2016). Sin embargo, algunos autores no han encontrado diferencias significativas entre pacientes con EP y sujetos con envejecimiento normal. Es muy probable que las diferencias que existen entre los diversos autores se deban a las condiciones metodológicas empleadas para la interpretación de los resultados, así como el

análisis de los signos y síntomas que se encuentran presentes en los pacientes (Javin y Larsen, 2006; Miranda, et al., 2015).

## **Memoria**

La evaluación neuropsicológica de los rendimientos mnésicos en pacientes con EP ha permitido concluir que no todos los componentes de ésta se encuentran afectados, logrando identificar la conservación relativa de la *memoria verbal y de codificación visual y auditiva* (McDonald, Richard y DeLong 2003; Weintraub, Moberg, Culbertson, Duda, y Stern, 2004; Winderet al., 2015), así como la alteración de *la memoria de trabajo, a largo plazo, la memoria inmediata visuoespacial, la memoria prospectiva, el aprendizaje implícito de secuencias, el aprendizaje de pares de palabras, asociadas y el aprendizaje visoespacial*. Según algunos autores, estas alteraciones pueden estar presentes desde el inicio de la enfermedad hasta las etapas finales de la misma (Lucas-Jiménez, et al, 2016; McKinlay, Dalrymple, Grace y Roger, 2009; Nazem *et al.*, 2009; Whittington, Podd y Stewart, 2006). Sin embargo, no existe un común acuerdo en la literatura para determinar que sí estos déficits representan una alteración primaria de la memoria o representan el efecto secundario de un mal funcionamiento ejecutivo frontal (Bartés, et al., 2014; Muñiz y Osuna, 2007; Muñiz y Rodríguez, 2007).

Algunos investigadores hipotetizan que las alteraciones en la memoria de trabajo se deben no a una afectación de la memoria en sí misma, sino a una falta de regulación y control interno de los procesos cognitivos, en la falta de planificación, en la elaboración de estrategias para conseguir una meta y en la

falta de inhibición de estímulos internos/externos. Estos elementos actúan de manera interferente y determinante para que el paciente con EP fracase durante la ejecución de tareas específicas en las que requiere retener y evocar información (Budson y Price, 2005; Cabeza, Ciaramelli, Olson y Moscovitch, 2008; Sitek, Sołtan, Wieczorek, Robowski y Sławek, 2011;). Se ha observado que los rendimientos de la memoria en tareas del Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense (TAVEC) o del test de Wechsler (Benedet y Alejandre, 1998), se ven afectadas por que los pacientes con EP no logran inhibir estímulos que no se relacionaban a las tareas propuestas por los evaluadores, así como la imposibilidad de generar estrategias para codificar la información presentada de una forma más elaborada (Chade, et al., 2008; Ruiz-Sánchez de León, Pedrero-Pérez y Lozoya-Delgado, 2014; Winder-Rhodes, et al., 2015).

Asimismo, se ha observado en grupos de pacientes con EP un bajo desempeño en tareas que evalúan la memoria de trabajo espacial, sin embargo, el análisis de los resultados muestra que los errores cometidos por los pacientes se debe a un déficit ejecutivo más que a un déficit mnésico puro, ya que pacientes de novo y sin medicación, suelen presentar dificultades en tareas visoespaciales que implican procesos estratégicos, de organización y manipulación activa de información almacenada temporalmente (Guijo, Villarreal, y Lozano, 2017; Moustafa, Sherman y Frank, 2008; Rudkin, Pearson y Logie, 2007; Sawamoto, et al., 2007; Stefanova, Kostie, Ziropadja, Ocic y Markovic, 2001). De igual forma, otros estudios han mostrado que la valoración de la memoria a largo plazo de tipo declarativo (episódica y/o semántica), se ve afectada conforme avanza la enfermedad (Aarsland, Zaccai y Brayne, 2005;

Caballol, Martí y Tolosa, 2007; Lewis, Slabosz, Robbins, Barker y Owen, 2005; Luna-Lario, Azcárate-Jiménez, Seijas-Gómez, y Tirapu-Ustárrroz, 2015; Teixeira-Arroyo, et al., 2014), sin embargo para otros autores estas alteraciones se deben a un déficit en el control ejecutivo, atencional y organizativo (Nobili et al, 2009; Karrasch, et al., 2006).

Por otro lado, algunos estudios han encontrado que, en tareas de recuerdo libre diferido, los pacientes en fases iniciales o moderadas, preservan su capacidad de almacenamiento, pero suelen presentar problemas a la hora de codificar y recuperar la información, es decir el carácter selectivo del funcionamiento ejecutivo es abolido, provocando por ende alteraciones específicas en el recuerdo (Janvin, Aarsland, Larsen y Hugdahl, 2003; Karrasch, et al., 2010; Toribio-Díaz, y Carod-Artal, 2015). En tareas de reconocimiento no se han encontrado diferencias significativas en el rendimiento entre grupos con EP y sanos, algunos autores hipotetizan que las tareas de reconocimiento son llevadas con éxito por pacientes con EP porque no debe generar estrategias de recuperación de la información previamente almacenada (Dos Santos, et al, 2010; Galtier, Nieto y Lorenzo, 2009; Miranda, et al., 2015).

También se ha encontrado en pacientes en fases iniciales y moderadas un déficit en la fase de aprendizaje de localizaciones espaciales, respetándose el almacenamiento y la recuperación, aunque este déficit puede estar condicionado en parte por el enlentecimiento en la velocidad del procesamiento de la información y los déficit visuoperceptivos que presentan estos pacientes

(Bruna, Roig, Junqué, Vendrell, y Grau-Veciana, 2000; Garzón-Giraldo, Montoya-Arenas y Carvajal-Castrillón, 2015; Pereira, et al., 2009). Los pacientes de larga evolución sin demencia suelen también presentar dificultades en memoria semántica, probablemente debido a problemas en el acceso al almacén semántico (Krebs, 2011; Kulisevsky y Pagonabarraga, 2011; Maïga, et al., 2016). Los pacientes con demencia presentan alteraciones en todos los ámbitos de la memoria, tanto a corto plazo como a largo, estando probablemente su reconocimiento menos deteriorado que en otros tipos de demencia (Aarsland, et al., 2003; Arriagada, 2016; Ballard, et al., 2002; Caviness et al, 2007; Humphries, Holler, Crawford, Herrera, y Poliakoff, 2016; Levy y Marder, 2003).

Existe evidencia clínica que muestra que no todas las alteraciones mnésicas son producto del mal funcionamiento ejecutivo. Se ha observado que en pacientes con EP inicial, sin demencia y con menos de 5 años de evolución de la enfermedad, a pesar de que suelen presentar cierto aprendizaje verbal de una lista de palabras, éste es inferior al de los obtenidos por grupos controles (Muñiz y Rodríguez, 2007). Asimismo, conforme avanza la enfermedad, los pacientes suelen presentar alteraciones en tareas de recuerdo libre, tanto a corto como a largo plazo y, tanto con material visual como verbal, así como déficits en la memoria de trabajo verbal. Cuando la EP evoluciona a demencia se observa un déficit en memoria inmediata, memoria semántica e incluso en tareas de reconocimiento de material concreto (Bocanegra, Trujillo-Orrego y Pineda, 2014; Beigi, Wilkinson, Gobet, Parton, y Jahanshahi, 2016; Brown, et al., 2003; Galtier, Nieto y Lorenzo, 2009).

Cabe señalar como parte del diagnóstico diferencial entre pacientes con EP y pacientes con enfermedades neurodegenerativas tipo Alzheimer, es que las alteraciones mnésicas que manifiestan los pacientes con EP suelen ser superadas sí el evaluador presenta claves externas que favorezcan la evocación espontánea de información, lo cual permite hipotetizar que el déficit mnésico de los pacientes con EP, sobre todo en fases iniciales, como un déficit en la evocación de la información almacenada, (Higginson, et al., 2003; Lewis, Slabosz, Robbins, Barker y Owen, 2005; Stefanova, Kostie, Ziropadja, Ocic y Markovic, 2001; Verbaan *et al*, 2007; Weintraub, Moberg, Duda y Katz, 2004). El sustrato neurológico de las alteraciones de la memoria en la EP ha sido poco estudiado. Algunos investigadores han hipotetizado que en los estadios iniciales de la enfermedad, las alteraciones de la memoria se deben a afectaciones de núcleos del tronco cerebral y otras estructuras subocorticales (Braak, *et al.*, 2003; Ibarretxe-Bilbao, Junqué, Martí, y Tolosa, 2011; Nürnberger, et al., 2016; Reiman y Jagust, 2012; Weintraub et al, 2011; Weintraub, Moberg, Culbertson, Duda y Stern, 2004).

En tareas de aprendizaje, los pacientes con EP muestran dificultades para llevar a cabo tareas de reconocimiento moderado, estas alteraciones se han llegado a relacionar con un mal funcionamiento del lóbulo temporal medial izquierdo, con los funcionamientos de la corteza prefrontal izquierda, las áreas premotora y frontal dorsolateral, con los circuitos neuronales del cuerpo estriado, con diversos nucleos de los ganglios de la base (Duchesne, 2016; Gobel, et al., 2013; Martin, Wieler, Gee y Camicioli, 2009; Squire, Stark, y Clark, 2004). Asimismo, se ha correlacionado a la corteza entorrinal y la formación

hipocampal, con el procesamiento y consolidación de la información, lo cual compromete diversos aspectos de la memoria así como del aprendizaje (Beigi, Wilkinson, Gobet, Parton y Jahanshahi, 2016; Middleton y Strick, 2003; Niures y Caramelli, 2012).

A pesar de los hallazgos sobre las alteraciones en los diversos tipos de aprendizajes en pacientes con EP, los datos obtenidos en diferentes investigaciones no son generalizables en todos los pacientes con EP (Stephan, Meier, Zaugg y Kaelin-Lang, 2011). Es probable que las diferencias en los resultados obtenidos en cada una de las investigaciones, se deben a diferentes aspectos metodológicos utilizados en los diferentes estudios, como es la muestra homogénea y el tipo de pruebas utilizadas para evaluar los diversos tipos de memoria (Bellebaum, et al., 2016; Higginson, et al., 2003; Weiermann, Stephan, Kaelin y Meier, 2010).

## **Lenguaje**

Los pacientes con EP presentan serias dificultades en los procesos fonarticulatorios del habla, mostrándose como parafasias fonológicas aferentes (*sustituciones de fonemas cercanos por su punto y modo de articulación*), perseveraciones (*inercia patológica*), disminución en la velocidad para la expresión verbal, entonación monótona (*aprosodia*) y en el volumen de la voz (atonía) (Giannaula, 2010; Harris, Leenders y de Jong, 2016; Leiva-Santana, 2006; Martínez-Sánchez, 2010; Michalland, 2008,).

Algunos investigadores han reunido estos síntomas en el síndrome denominado “*disartria hipocinética*”, que consiste en un déficit articulatorio junto a una pérdida de entonación melódica, causando un habla hipofónica (bajo volumen al hablar) y con velocidad de salida variable, comprometiendo la correcta producción de fonemas, palabras, frases así como oraciones, agravándose conforme evoluciona la enfermedad (Argandoña, Perona, Hernández, Días y García, 2010; Fuiza y Mayán, 2005; Guevara y Alarcón, 2015).

Las tareas que con mayor frecuencia son empleadas para la valoración de la fluidez verbal en pacientes con EP (Birn, et. al., 2010), son aquellas que evalúan el conocimiento del almacén semántico a través de la producción del mayor número de palabras de una determinada categoría en un minuto (*fluidez verbal semántica*); otra tarea consiste en emitir palabras que inicien por una determinada letra comprobándose así la preservación del acceso al almacén léxico-fonológico de los pacientes (*fluidez verbal fonológica*) y por último, aquellas que solicitan al paciente la mayor cantidad posible de verbos en infinitivo en un determinado tiempo (*fluencia de acciones*) (Beyer, et al., 2013; Bruna, Subirana, Villalta y Junqué, 2008; Costafreda, et al., 2006; Custodio, 2013; Guevara, 2015; Martínez-Sánchez, 2010, Verbaan *et al.*, 2007;).

Por lo general, los resultados muestran que el vocabulario, la gramática y la sintaxis se mantienen relativamente intactos en fases iniciales de la enfermedad, aunque suelen presentar ocasionalmente problemas en tareas con un nivel complejo de análisis sintáctico y gramatical, que en parte dependen del buen funcionamiento atencional, ejecutivo y de memoria de

trabajo (Alonso, 2013; Altmann y Troche, 2011; Cooper, Sagar, Jordan, Harvey y Sullivan, 1991; Cooper y Sagar, 1993; Fine, Delis, Paul y Filoteo, 2011; Garzón, Montoya y Carvajal, 2015; Muslimovic et al, 2005). En los primeros diez años de la enfermedad, se ha observado que la longitud de la frase tiende a ser reducida y se aprecia un déficit ocasional en la comprensión de órdenes complejas, en el procesamiento de frases y en comprensión gramatical compleja (Guillermina, 2016; Gurd, 2002; Martínez, et al., 2016; Merino, 2016; Thames, et al., 2012; Verbaan, et al., 2007).

Cummings y cols. (Cummings, *et al.* 1988), hallaron en pacientes con EP con y sin demencia, dificultades para llevar a cabo órdenes complejas, así como resolver tests de complejidad gramatical. Sin embargo, no explican en su investigación el grado de escolaridad y actividad a la cual se dedicaban los pacientes evaluados (Ackermann y Ziegler, 1991; Custodio, et al., 2016; Ostrosky-Solís, 2000 Pagonabarraga, et al., 2008).

Es posible que las diferencias que existen entre las investigaciones citadas, pueden deberse a cuestiones metodológicas como la selección de la muestra y sus variables demográficas, la sensibilidad de las pruebas utilizadas, el grado de deterioro cognitivo de los pacientes y variables clínicas de la propia enfermedad (Estanga, 2015; Quebradas, 2017; Verbaan, *et al.*, 2007).

La lectura en voz alta desde fases iniciales de la enfermedad se ve enlentecida y las alteraciones de la escritura tienden a ser paralelas a las de la producción del habla. Por tanto, la escritura desde el debut de la enfermedad se caracteriza por empequeñecerse al final de cada línea y progresivamente en

líneas sucesivas, observándose una tendencia a superponer letras y palabras entre sí, y disminuyendo el tamaño de las letras (*micrografía*). A medida que la enfermedad avanza, se produce un desorden general en la escritura (Argandoña, Perona, Hernández, Díaz y García, 2010; Ashrafi, Zali, Pakdaman y Johari 2012; García-Lorenzo, 2016; Osterbg, Fernaeus, Hellstrom, Bogdanovic y Wahlund, 2005; Riaño y Castellanos, 2015).

La base psicofisiológica con las que se le ha relacionado a las alteraciones del lenguaje en la EP, señalan a un mal funcionamiento del lóbulo frontal, el cual a su vez se relaciona con un mal funcionamiento ejecutivo (*déficit en la planificación y uso de estrategias de forma sistematizada para la búsqueda de las palabras solicitadas*) y con el mal funcionamiento de los ganglios basales (*rigidez y acinesia*) (Delgado-Mejía, y Etchepareborda, 2013; Lipina y Segretín, 2015; Pedrero, 2016). Asimismo, se debe de considerar que existen variables que pueden influir de manera directa en los rendimientos cognitivos. La escolaridad y la actividad en la que se empleó el mayor tiempo de la vida, representan un gradiente de vital importancia para la formación, desarrollo y consolidación de todo proceso psicológico superior (Ledesma-González, 2017; Luria, 1984,1995; Mckinlay y Grace, 2010; Vigotsky, 1978).

### **Habilidades visuoespaciales**

Las alteraciones visuoespaciales (AVE) son una constante en la mayoría de los reportes de investigación neuropsicológica (Almeida, Stough, Thompson, Singarayer y Jog, 2004; Bruna, Roig, Junqué, Vandrell y Veciana, 2000; Garrido, Martín, Mallada y Llorens, 2013; Johnson, et al., 2005; Schneider,

2016) en pacientes con EP. Las AVE que se han reportado se caracterizan por *afectar el sistema de percepción visual del propio cuerpo y su relación a otros (distancia), el reconocimiento de rostros, la posición relativa entre varios objetos, la visión en tres dimensiones, la claridad de las imágenes y en algunos casos se han manifestado síntomas de perseveración de las percepciones visuales llegando a interferir una imagen visual previamente percibida con otras sensaciones visuales nuevas*, concluyendo que los pacientes con EP presentan dificultades para llevar a cabo tareas que requieran de la percepción, estructuración y manejo mental de objetos o figuras (Pesonen, Hämäläinen y Krause, 2007; Villa-Bonomo, et al., 2013).

Las AVE que se han reportado en pacientes con EP se evidencian en los test de figuras superpuestas, de discriminación de formas o el de Hooper (Pereira, et al., 2009), así como en tareas de localización de la posición espacial de estímulos para que sean integrados de forma coherente con otros (Galtier, Nieto, Barroso y Lorenzo, 2009; Kemps, Szmalec, Vandierendonck y Crevits, 2005; Owen, 2004; Sánchez-Rodríguez, 2002). Asimismo, la ejecución de operaciones mentales que implican conceptos espaciales, lo cual se asocia a una progresión del déficit cognitivo y alteraciones de la marcha (Uc, et al., 2005). En un estudio de pacientes con EP, más del 60% presentó un desempeño en la evaluación de praxias peor que los sujetos control, siendo atribuido por la mayoría de los autores a disfunción frontal (Verleden, et al., 2007).

Para algunos autores, el reconocimiento facial (*prosopagnosia*) es una de las funciones visuoperceptiva que más precozmente se altera (Amick et al,

2006; Crucian y Okun, 2003; Galtier, Nieto, Barroso y Lorenzo, 2009; Gronin-Golomb, 2010; Kemps, Szmalec, Vandierendonck y Crevits, 2005; Owen 2004; Schapira et al., 2009), sin embargo Villa-Bonomo *et al.*, (2013) no encontraron alteraciones estables en pacientes con EP, considerando que la explicación de dicho síntoma estaría relacionado con el deterioro crónico producido por el envejecimiento.

Respecto a la función visuoconstructiva, se ha considerado que los pacientes con EP de más de 5 años de evolución, presentan un bajo rendimiento al intentar llevar a cabo las tareas: copia de la *figura compleja de Rey* (Cooper, Sagar, Jordan, Harvey y Sullivan, 1991; Lee, Harris, Atkinson y Fowler, 2001; Owen, 2004), *figuras incompletas, cubos y rompecabezas* del WAIS, (Filoteo, Reed, Litvan y Harrington, 2013) y que no pueden ser consecuencia de torpeza motora. Cabe señalar que estas alteración se hace más evidente con la evolución de la enfermedad (Aarsland, et al., 2010).

Se ha sugerido que los déficits que presentan los pacientes con EP en los rendimientos visuoespaciales, pueden estar relacionados con un mal funcionamiento en los movimientos oculares que regulen la refijación entre dos puntos, así como en los de seguimiento de un objeto en movimiento sobre la fóvea retiniana. Los déficits sacádicos más frecuentes consisten en incrementos en las latencias y la respuesta hipométrica, especialmente en paradigmas de sacádicos predictivos. Asimismo, se ha comprobado mediante datos de neuroimagen funcional una reducción metabólica en el córtex frontal y parieto-occipital en pacientes en fases iniciales, asociada al pobre rendimiento en tareas visuoespaciales (Gronin-Golomb, 2010; Kemps, Szmalec,

Vandierendonck y Crevits, 2005; Kemps, Szmalec, Vandierendonck y Crevits, 2005).

Al igual que ocurre con otras áreas cognitivas, se han hallado también resultados contradictorios en la preservación o alteración de las capacidades visoespaciales, debido a los problemas metodológicos, como la falta de una muestra homogénea de pacientes, la ausencia de criterios en el uso de pruebas y a la hora de interpretar las causas de los déficits visoperceptivos y espaciales (Ostrosky-Solís, 2000; Pagonabarraga y Kulisevsky, 2008; Perea, 2001).

## **2.2 Demencia y enfermedad de Parkinson**

Como se ha descrito anteriormente, las alteraciones que surgen en la EP no se manifiestan de la misma forma, ni al mismo tiempo de evolución entre los aquejados por la enfermedad, asimismo, en algunos pacientes se puede agravar su deterioro y llegan a convertirse en un síndrome demencial (DEP) (Giannula, 2010; Hanna-Pladdy, Jones, Cabanban, Pahwa, y Lyons, 2013; Michalland, 2008; Sarro, 2016). La DEP se ha descrito como una *demencia de características subcorticales*, con predominio de apatía, enlentecimiento generalizado en el procesamiento de las funciones cognitivas (particularmente en las funciones ejecutivas y visoespaciales), olvidos frecuentes, deterioro en la habilidad para manejar conocimientos adquiridos y trastornos en la conducta que van desde el abandono a su persona hasta depresión profunda (Aarsland, Andersen, Larsen, Lolk y Kragh-Sørensen, 2003; Buter, et al., 2008; Cuevas, Campayo, Haro, Guerrero y Lobo, 2016;

Dujardin y Laurent, 2003; Foo, 2016; Putchá, Ross, Cronin, Janes y Stern, 2015).

A diferencia de la demencia tipo Alzheimer (DTA), el sustrato anatómo-patológico de la DEP avanza desde el tronco del cerebro a los ganglios basales y de éstos a la corteza cerebral, (donde con frecuencia se encuentran abundantes Cuerpos de Lewy desde fases moderadas); además de no presentar la clásica tríada afasia-apraxia-agnosia (Burton, McKeith, Burn, Williams y O'Brien, 2004; Cahn-Weiner, Grace, Ott, Fernandez y Friedman, 2002; Cairns, 2016; Dujardin, et al., 2013; Galvin, 2015; Guerreiro, 2016; Knopman, 2016).

El tiempo de evolución para desarrollar DEP es de 15-20 años después de haberse diagnosticado la enfermedad, aunque existen investigaciones que afirman que puede haber demencia a partir de los primeros 10 años. Los factores de riesgo para que la EP evolucione a una DEP son *la edad avanzada, la severidad de los síntomas parkinsónicos, el predominio de rigidez, la inestabilidad postural, la aparición de alucinaciones, el perfil de las alteraciones neuropsicológicas que se han registrado desde la instauración de la patología y la genética* (Aarsland, Andersen, Larsen, et al., 2003; Michalland, 2008; Giannoula, 2010; Levy y Marder, 2003; Levy, et al., 2000; Miranda, et al., 2015; Isais-Millán, Piña-Fuentes, Guzmán-Astorga, Cervantes-Arriaga y Rodríguez-Violante, 2016).

Respecto a los elementos genéticos y su relación con la DEP es poco lo que se conoce, sin embargo, se ha logrado identificar algunas variaciones

génicas eventualmente proveedoras de DEP, mostrando a la  $\alpha$ -sinucleína (PARK1/PARK) como la principal precursora de la patología, además de sufrir mutaciones en el gen de la glucocerebrosidasa (GBA). El gen de la  $\alpha$ -sinucleína (SNCA) es una proteína que se encuentra en las terminales presinápticas del cerebro y se relaciona con la liberación de vesículas presinápticas. La  $\alpha$ -sinucleína anormal tiende a formar los agregados encontrados en los cuerpos de Lewy (CL). Estas inclusiones citoplasmáticas típicas de la EP (aunque no patognomónicas) influyen en la muerte de las neuronas dopaminérgicas (Shulman, De Jager y Feany, 2010; Coppédé, 2012; Inzelberg, et al., 2004; Rittman, 2016; Somme, Gómez-Esteban, Molano, Tijero, Lezcano y Zarranz, 2011).

Algunos estudios han demostrado que los pacientes con una mayor cantidad de CL tienen 20 veces más probabilidad de desarrollar demencia contra aquellos pacientes con EP sin o con poca enfermedad de CL ( $p = 0.002$ ) (Apaydin, Ahlskog, Parisi, Boeve y Dickson, 2002; Hurtig, Trojanowski, Galvin, et al., 2000; Lawson, 2014; Lucas-Jiménez, 2016;).

Los estudios comparativos de variaciones genéticas han evidenciado que los pacientes con EP que portan triplicación de SNCA tienen un progreso de la enfermedad más grave y con peor déficit cognoscitivo que los que tienen SNCA duplicado (Singleton, et al., 2003; Levy, Schupf, Tang, et al., 2002; Irwin, White, Toledo y Xie, 2012) aunque por sí misma la duplicación de SNCA implica un alto riesgo de desarrollo de demencia (Chartier-Harlin, et al., 2004; Obi, et al. 2008). Este hecho permite correlacionar al desarrollo de DEP con la

cantidad de SNCA mutada o de CL, tanto en casos de formas familiares como en casos esporádicos (Coppedé, 2012; Cairns, 2016; Somme, et al., 2011).

Por otra parte, el locus PARK8, que se localiza el gen LRRK-2 (leucine-rich repeat kinase 2) y se encuentra en el brazo largo del cromosoma 12 (12q12), presenta una herencia autosómica dominante. El gen LRRK-2 codifica la proteína *dardarina* que tiene un dominio con actividad tirosina cinasa y sus mutaciones son la causa más común de EP autosómica dominante de inicio tardío. La mutación más frecuente es la G2019S, la cual está presente en el 1-2% de los pacientes con EP de origen europeo, en el 20% en EP de origen judío-asquenazí y hasta en el 40% en EP de origen árabe-bereber (Coppedé, 2012; De Lau, et al., 2004; Guerreiro, 2016; Sánchez, de la Casa, Chicote y Pérez, 2015).

Las mutaciones en PARK2 (*parkina*) se asocian con un índice de frecuencia mayor (77%) en comparación a las demás formas de EP de inicio temprano y con herencia autosómica recesiva (Lücking, Dürr, Bonifati, et al., 2000). PARK2, cuyo locus está en 6q25.2-6q27, la proteína *parkina*, la cual es una ligasa de ubiquitina E3 encargada de marcar ciertas proteínas para su degradación adecuada y algunos estudios han mostrado que también interviene en el mantenimiento y la reparación del ADN mitocondrial (Meamar, et al., 2016; Poole, et al., 2008; Rothfuss, Fischer, Hasegawa, et al., 2009; Turner, 2016).

La Tabla 13 muestra los genes asociados positiva o negativamente con el desarrollo de la DEP.

**Tabla 13. Genes Asociados positiva o negativamente con el desarrollo de la DEP (Romo-Gutiérrez, Petra-Yescas, López-López y Boll, 2015)**

Símbolo	Gen	Localización	Tipo de herencia	Fuerza de asociación	Referencia
<i>PARK1/PARK 4</i>	$\alpha$ - sinucleína	4q21	AD	+++	16
Park 8	LRRK-2	12q12	AD	+	27
Park 2	Parkina	6q25 2-q27	AR	-	71
Park 6	PINK 1	1p35-6	AR	-	71
Park 7	DJ-1	1p36	AR	-	71
Park 9	ATP13A2	1p36	AR	++	51
Park 14	PLA2G6	22q13.1	AR	+	56
APOE	APOE2 y 4	19q16.3	Riesgo	?/+	13
GBA	Beta-glucocerebrosidasa	1q22	AD/Riesgo	++	61
MAPT	Tau	17q21.1	Riesgo*	Inveersión +++	67

**AD:** Autosómica dominante; **AR:** autosómica recesiva  
**+**: Relacionado  
**-**: No asociado a la DEP

**\***: Polimorfismos de riesgo  
**+++**: Definitivamente asociado con DEP  
**++**: Fuertemente asociado

### Características clínicas

La demencia asociada a la enfermedad de Parkinson (DEP) es aquella que surge una vez establecida y diagnosticada la EP (lo cual la hace diferente a otras demencias, tales como la de Alzheimer o por cuerpos de Lewy), se compromete de forma grave a más de un dominio cognitivo, principalmente la atención, la función ejecutiva y/o visuoespacial y se considera que debe haber transcurrido al menos un año entre el inicio del parkinsonismo y la aparición de la demencia. (Cairns, 2016; Carbutt, Duff, Yarnall, Burn y Hudson, 2015; Garzón, Montoya y Carvajal, 2015; Giannaula, 2010; Guerreiro, 2016; Inzelberg, et al., 2004; Levy, et al., 2002; Nussbaum y Ellis, 2003; Rodríguez, Cabo, Bellas y Cebrián, 2010; Sarro, 2016). Existen estudios longitudinales que demuestran que del 60-80% de los pacientes con EP acababan desarrollando demencia en el seguimiento a 8 años, dependiendo de la edad del paciente

(Bayer et al., 2013; Horvath, Herrmann, Burkhard, Bouras y Kövari, 2013; Krebs, 2011; Levy, et al., 2000; Merino, 2016; Nürnberger, 2016;).

La prevalencia de la DEP varía en cada una las investigaciones realizadas a nivel mundial, por lo general van desde un 23% hasta un 83% de los casos que sobreviven 20 años con la enfermedad (De Lau, et al., 2004; Hely, Reid, Adena, Halliday y Morris, 2008; Isais-Millan, et al., 2016). De los pacientes valorados sólo un 5-10% de los casos presenta una herencia autosómica dominante o recesiva, mendeliana o compleja donde los factores genéticos actúan combinados con causas ambientales (De Lau, et al., 2004; Levy, et al., 2002; Liu, et al., 2016;). Algunas investigaciones han postulado que la tasa media de deterioro cognitivo en pacientes con EP es de 1 punto del MMSE por año.

A nivel conductual se observa que los pacientes con DEP frecuentemente presentan alucinaciones (en entre el 45 y el 65% de los casos), delusiones (en el 25-30%), depresión (13-58 %), trastornos por ansiedad (30-49%) y apatía (23-54%) (Emre *et. al.*, 2007). Las alucinaciones son tanto visuales como auditivas, predominando las primeras, aunque pueden presentarse de manera mixta (Hely, Reid, Adena, Halliday y Morris 2008; Reid, Hely, Morris, Loy y Halliday, 2011).

Las alucinaciones visuales en pacientes con DEP suelen ser bastante elaboradas, llegando a formar figuras complejas de muchos colores, tamaños, formas e incluso olores. Es habitual que las alucinaciones visuales sean

recurrentes y que los pacientes las perciban como situaciones desagradables. Respecto a las delusiones se ha puntualizado que suelen ser más graves, ya que los pacientes con DEP presentan cuadros de paranoia con ideas de perjuicio o celotípicas, lo que provoca que su relación social para con los demás se torne conflictiva y en muchos casos agresiva (Martínez y Prieto, 2009).

Debido a la creciente aparición de pacientes con EP alrededor de todo el mundo, ha sido necesario establecer criterios que guíen al diagnóstico y a la intervención temprana en este tipo de poblaciones. Para tal efecto se han considerado criterios que permitan diferenciar los síntomas característicos que surgen en la EP y en la DEP de otros padecimientos, analizando detalladamente los tipos de alucinaciones visuales, ilusiones y/o delusiones; el momento de instauración posterior al comienzo de la EP; la recurrencia de las manifestaciones y la ausencia de otras causas (Jankovic, 2008).

La Sociedad de Trastornos del Movimiento desarrolló una guía en la que se definen los criterios clínicos para el diagnóstico de la DEP probable y posible, destacándose en los mismos la necesidad de que el síndrome demencial haya aparecido en el contexto de una EP idiopática ya establecida (características principales), contando también con características clínicas de apoyo y en contra de dichos diagnósticos (Tabla 14).

**Tabla 14. Rasgos y criterios diagnósticos de la demencia asociada a la enfermedad de Parkinson, traducción y adaptación de Emre et al., (2007).**

**I. Rasgos esenciales o nucleares**

Diagnóstico de enfermedad de Parkinson conforme a los criterios del Queen Square Brain Bank u otros aceptados a nivel mundial.

La presencia de un síndrome de demencia de aparición insidiosa y progresión lenta, que se desarrolla en el contexto de una EP establecida, diagnosticado por anamnesis y examen clínico y mental, definido como:

- a) Afectación de más de un dominio cognitivo.
- b) Declive desde el nivel premórbido.
- c) Intensidad de los déficits suficiente como para alterar la vida diaria (social, ocupacional o de cuidado personal) independientemente de la que pueda deberse a los síntomas autonómicos o motores.

**II. Rasgos clínicos asociados**

**Rasgos cognitivos:**

- Atención alterada. Afectación de la atención espontánea y focalizada. Pobre realización de tareas que requieran atención; la realización puede fluctuar durante el día y de un día a otro.
- Funciones ejecutivas alteradas. Afectación de tareas que requieren iniciación, planificación, formación de conceptos, hallazgo de reglas, mantenimiento o cambio de series. Velocidad mental alterada (bradifrenia).
- Funciones visuoespaciales alteradas. Afectación en tareas que requieren orientación visuoespacial, percepción o construcción.
- Memoria alterada. Afectación del recuerdo libre o de eventos recientes o en tareas que requieren aprendizaje de material nuevo, memoria que usualmente mejora con claves. Reconocimiento mejor que recuerdo libre.
- Funciones esenciales del lenguaje preservadas durante mucho tiempo. Puede darse dificultad para encontrar palabras o alteración de la comprensión de frases complejas.

**Rasgos conductuales:**

- Apatía: espontaneidad disminuida; pérdida de motivación y de interés.
- Cambios en la personalidad y el humor, incluidos rasgos depresivos y ansiedad.
- Alucinaciones mayoritariamente visuales, generalmente complejas, con visiones de personas, animales u objetos.
- Delirios habitualmente paranoides, como infidelidad o delirio del intruso “fantasma” (huéspedes no invitados que viven y se mueven por la casa).
- Somnolencia diurna excesiva.

**Tabla 14 (Continuación). Rasgos y criterios diagnósticos de la demencia asociada a la enfermedad de Parkinson, traducción y adaptación de Emre et al., (2007).**

**III. Rasgos que no excluyen demencia asociada a la enfermedad de Parkinson, pero que hacen el diagnóstico dudoso**

- Coexistencia de cualquier otra anomalía que puede por sí misma originar alteración cognitiva pero que se juzga que no es la causa de la demencia (p.e.e enfermedad vascular importante en la imagen).
- Desconocimiento del tiempo entre la aparición de síntomas motores y cognitivos.

**IV. Rasgos que sugieren otras alteraciones como causa del trastorno mental y que imposibilitan el diagnóstico de demencia asociada a la enfermedad de Parkinson**

- Síntomas cognitivos o conductuales que aparecen aisladamente en el contexto de otras patologías, como:
  - Síndrome confusional agudo debido a:
    - Enfermedades o anomalías sistémicas
    - Intoxicación por drogas
    - Depresión mayor conforme a la clasificación DSM-IV.
  - Rasgos compatibles con criterios NINDS-AIREN de demencia vascular probable.

**Demencia asociada a la enfermedad de Parkinson probable**

- A. Rasgos esenciales o nucleares: ambos deben estar presentes.
- B. Rasgos clínicos asociados:
  - Perfil típico de déficits cognitivos, incluida la alteración de al menos dos o más de los cuatro dominios cognitivos (atención alterada que puede fluctuar, funciones ejecutivas afectadas, alteración de las funciones visuoespaciales y alteración de la memoria de recuerdo libre que generalmente mejora con claves).
  - La presencia de al menos un síntoma conductual (apatía, humor depresivo o ansioso, alucinaciones, delirios, somnolencia excesiva diurna) apoya el diagnóstico de demencia asociada a la enfermedad de Parkinson probable. La ausencia de síntomas conductuales, sin embargo, no excluye el diagnóstico.
- C. Ninguno de los rasgos del grupo III.
- D. Ninguno de los rasgos del grupo IV.

**Demencia asociada a la enfermedad de Parkinson posible**

- A. Rasgos esenciales o nucleares: ambos deben estar presentes.
- B. Rasgos clínicos asociados:
  - Perfil atípico de alteración cognitiva en uno o más dominios, como afasia prominente o de tipo receptivo (fluyente), o amnesia pura de fallo de almacenamiento (amnesia que no mejora con claves o con tareas de reconocimiento) con atención preservada.

- Los síntomas conductuales pueden estar o no presentes.
- C. Uno o más rasgos del grupo III.
- D. Ningún rasgo del grupo IV.

Asimismo, se ha establecido una guía de recomendaciones sobre los procedimientos para llegar al diagnóstico de PDD, en la cual divide los test a realizar en 2 niveles. El primer nivel (nivel I) está dirigido principalmente a profesionales sin un conocimiento particular en métodos neuropsicológicos, e implica llevar a cabo procedimientos simples y que no demanden una cantidad de tiempo excesiva, utilizándose como una herramienta de búsqueda de DEP. Las pruebas incluidas en el nivel I pueden utilizarse de manera aislada o en conjunto con las del nivel II, que involucra test más descriptivos que permiten una mejor definición del patrón y de la severidad del cuadro demencial. Los procedimientos del nivel II también pueden ser útiles cuando luego de utilizar los del nivel I el diagnóstico de la DEP no puede realizarse con certeza.

**I nivel de diagnóstico, se basa en los siguientes criterios:**

- 1) Diagnóstico de EP, según los criterios del Queen's Square Brain Bank, excepto el ítem que implica ausencia de demencia.
- 2) El cuadro de EP se desarrolló previamente al inicio de la demencia.
- 3) La EP se asocia con una eficiencia cognitiva global disminuida, medida a través del MMSE con un puntaje menor a 26, debiendo el valor obtenido correlacionarse también con la edad y la escolaridad del individuo considerado.
- 4) Los trastornos cognitivos tienen una intensidad suficiente como para provocar dificultades en la vida cotidiana.
- 5) Afectación de 2 o más de las siguientes 4 funciones cognitivas:

**a) Funciones atencionales, evaluadas por medio de alguna de las siguientes pruebas:**

- Sustracción al 100 de 7 del Minimental State de Folstein y Folstein (Folstein, Folstein, McHugh y Fanjiang, 2001), se considera alterado si el paciente presenta 2 o más errores.
- Meses del año en orden inverso, se considera alterado si el paciente presenta 2 o más errores, si el orden no es adecuado o si demora más de 90 segundos en completar el test.

**b) Funciones ejecutivas, evaluadas por medio de alguna de las siguientes pruebas:**

- Fluencia fonológica, palabras que comiencen con una letra determinada en 1 minuto, se considera alterado si el paciente menciona < de 10 palabras
- Test del reloj, se considera alterado si el paciente no puede colocar los números o la hora indicada por medio de agujas.

**c) Habilidades visuoespaciales, evaluadas por:**

- Copia de intersección de pentágonos (del MMSE), se considera alterado si el paciente no puede copiarlos correctamente.

**d) Memoria, evaluada por:**

- Recuerdo de las 3 palabras (del MMSE), se considera alterado si olvida 1 o más palabras.



## **PARTE II**

### **ESTUDIO EMPÍRICO**

---

**CAPÍTULO 3. OBJETIVOS E HIPÓTESIS**

**CAPÍTULO 4. METODOLOGÍA**

**CAPÍTULO 5. RESULTADOS**

**CAPÍTULO 6. DISCUSIÓN**

**CAPÍTULO 7. CONCLUSIONES**

---



## **CAPÍTULO 3**

### **OBJETIVOS E HIPÓTESIS**

---

**3.1. Objetivo general**

**3.2. Objetivos específicos e hipótesis**

---

### 3. Objetivos e Hipótesis

#### 3.1. Objetivo general

Analizar los rendimientos cognitivos en pacientes con EP sin demencia, comparando los resultados con los obtenidos por sujetos sin deterioro neurocognitivo, con características sociodemográficas similares.

#### 3.2. Objetivos específicos e hipótesis

##### **Objetivo 1.**

Estudiar y analizar la **capacidad de orientación** (temporal, espacial y de personas) en pacientes con EP sin demencia comparando los resultados con los obtenidos por sujetos sin deterioro neurocognitivo, con características sociodemográficas similares.

##### Hipótesis 1.

Los pacientes con EP sin demencia presentan rendimientos más bajos en tareas que evalúan la capacidad de orientación (temporal, espacial y en personas) en comparación con los sujetos sin deterioro neurocognitivo.

##### **Objetivo 2.**

Estudiar y analizar **la atención y concentración** en pacientes con EP sin demencia comparando los resultados con los obtenidos por sujetos sin deterioro neurocognitivo, con características sociodemográficas similares.

##### Hipótesis 2.

Los pacientes con EP sin demencia presentan rendimientos más bajos en tareas que evalúan atención y *concentración* en comparación con los sujetos sin deterioro neurocognitivo.

**Objetivo 3.**

Estudiar y analizar la **capacidad de codificar información** (curva de memoria espontánea y procesos visuoespaciales) en pacientes con EP sin demencia comparando los resultados con los obtenidos por sujetos sin deterioro neurocognitivo, con características sociodemográficas similares.

**Hipótesis 3.**

Los pacientes con EP sin demencia presentan rendimientos más bajos en tareas que evalúan el proceso de codificación de información (curva de memoria espontánea y procesos visuoespaciales) en comparación con los sujetos sin deterioro neurocognitivo

**Objetivo 4.**

Estudiar y analizar el **lenguaje** (denominación, repetición, comprensión y fluidez verbal) en pacientes con EP sin demencia comparando los resultados con los obtenidos por sujetos sin deterioro neurocognitivo, con características sociodemográficas similares.

**Hipótesis 4.**

Los pacientes con EP sin demencia presentan rendimientos más bajos en tareas que evalúan diferentes componentes del lenguaje (denominación, repetición, comprensión y fluidez verbal) en comparación con los sujetos sin deterioro neurocognitivo.

**Objetivo 5.**

Estudiar y analizar la **lectura** en pacientes con EP sin demencia comparando los resultados con los obtenidos por sujetos sin deterioro neurocognitivo, con características sociodemográficas similares.

Hipótesis 5.

Los pacientes con EP sin demencia presentan rendimientos más bajos en tareas que evalúan la capacidad de lectura en comparación con los sujetos sin deterioro neurocognitivo.

**Objetivo 6.**

Estudiar y analizar **la escritura** (a la copia y al dictado) en pacientes con EP sin demencia comparando los resultados con los obtenidos por sujetos sin deterioro neurocognitivo, con características sociodemográficas similares.

Hipótesis 6.

Los pacientes con EP sin demencia presentan rendimientos más bajos en tareas que evalúan la escritura (al dictado y a la copia) en comparación con los sujetos sin deterioro neurocognitivo.

**Objetivo 7.**

Estudiar y analizar **las funciones ejecutivas en** pacientes con EP sin demencia comparando los resultados con los obtenidos por sujetos sin deterioro neurocognitivo, con características sociodemográficas similares.

Hipótesis 7.

Los pacientes con EP sin demencia presentan rendimientos más bajos en tareas que evalúan las funciones ejecutivas en comparación con los sujetos sin deterioro neurocognitivo.

**Objetivo 8.**

Estudiar y analizar la **memoria visuoespacial y verbal** en pacientes con EP sin demencia comparando los resultados con los obtenidos por sujetos sin deterioro neurocognitivo, con características sociodemográficas similares.

*Hipótesis 8.*

Los pacientes con EP sin demencia presentan rendimientos más bajos en tareas que evalúan memoria visuoespacial y memoria verbal en comparación con los sujetos sin deterioro neurocognitivo



# **CAPITULO 4**

## **METODOLOGIA**

---

**4.1 Diseño**

**4.2 Descripción de variables**

**4.3 Participantes**

**4.4 Instrumentos de medida**

**4.5 Procedimiento**

**4.6 Análisis estadístico**

---



## **4. Metodología**

### **4.1 Diseño**

Observacional transversal.

### **4.2 Descripción de variables**

#### **4.2.1 Variables dependientes**

Como variables dependientes, se han evaluado:

- a) Puntuación obtenida en las tareas de Orientación (Tiempo, Espacio y Persona) de la Batería Neuropsicológica Breve en Español NEUROPSI (Ostrosky-Solís, Ardila y Rosselli, 1994). Puntuación máxima = 4 puntos.
- b) Puntuación obtenida en las tareas de Atención y Concentración (Dígitos en regresión, Detección Visual y Resta Sucesiva 20-3-3) de la Batería Neuropsicológica Breve en Español NEUROPSI (Ostrosky-Solís, Ardila y Rosselli, 1994). Puntuación máxima = 27 puntos.
- c) Puntuación obtenida en las tareas de Codificación (Curva de Memoria Espontánea y Procesos Visuoespaciales) de la Batería Neuropsicológica Breve en Español NEUROPSI (Ostrosky-Solís, Ardila y Rosselli, 1994). Puntuación máxima = 18 puntos.
- d) Puntuación obtenida en las tareas de Lenguaje (Denominación, Repetición, Comprensión y Fluidez Verbal) de la Batería Neuropsicológica Breve en Español NEUROPSI (Ostrosky-Solís, Ardila y Rosselli, 1994). Puntuación máxima = 24 puntos.
- e) Puntuación obtenida en las tareas de Lectura (Lectura en voz alta de un texto) de la Batería Neuropsicológica Breve en Español NEUROPSI

- (Ostrosky-Solís, Ardila y Rosselli, 1994). Puntuación máxima = 3 puntos.
- f) Puntuación obtenida en las tareas de Escritura (A la Copia y al Dictado) de la Batería Neuropsicológica Breve en Español NEUROPSI (Ostrosky-Solís, Ardila y Rosselli, 1994). Puntuación máxima = 2 puntos.
- g) Puntuación obtenida en las tareas de evaluación de las Funciones Ejecutivas (conceptual, cálculo y secuenciación) y de las funciones motoras (cambio de la posición de las manos, movimiento alterno de las manos y reacción opuesta) de la Batería Neuropsicológica Breve en Español NEUROPSI (Ostrosky-Solís, Ardila y Rosselli, 1994). Puntuación máxima = 18 puntos.
- h) Puntuación obtenida en las tareas de Funciones de Evocación (memoria espacial, memoria verbal, por claves y por reconocimiento) de la Batería Neuropsicológica Breve en Español NEUROPSI (Ostrosky-Solís, Ardila y Rosselli, 1994). Puntuación máxima = 24 puntos.

#### **4.2.2 Varibles independientes:**

- a) Grupo de pacientes con EP sin demencia.
- b) Grupo de sujetos sin EP.

#### **4.3 Participantes**

Formarán parte de la presente investigación 2 grupos de sujetos de ambos géneros:

1.- Grupo de pacientes con EP sin demencia (n=40, 20 hombres y 20 mujeres)

2.- Grupo de sujetos sin EP (n=40, 20 hombres y 20 mujeres) con características sociodemográficas similares al grupo con EP (grupo de comparación).

### **Grupo 1. Pacientes con EP sin demencia**

Los participantes son usuarios del Servicio de Neurología del Hospital General Manuel Ávila Camacho del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) y de la Unidad de Gerontología Casa del Abue, del DIF Estatal Puebla.

Par formar parte de este grupo los sujetos debían de cumplir los siguientes criterios:

a) Diagnóstico de EP realizado por un especialista del servicio de Neurología del Hospital General Manuel Ávila Camacho del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).

b) Encontrarse en los Estadios I y II de Hoehn y Yahr (1967).

c) No presentar demencia:

- Obtener en la the Parkinson's Disease-Cognitive Rating Scale (PDCRS), (Pagonobarraga y Kulisevsky, 2008), una puntuación igual o superior a 114.

- Obtener en la Escala Dementia Rating Scale (Mattis, 1988) una puntuación igual o superior a 135.

d) El tiempo de evolución de la EP deberá estar comprendida en un rango de 4 a 14 años de instauración.

- e) No presentar en su historia clínica antecedentes de alteraciones neurológicas, neuropsicológicas ni psicopatológicas clínicamente demostrable.
- f) No presentar historia de alcoholismo y/o consumo de sustancias tóxicas.
- g) Los sujetos no deben de haber estado sometidos a ningún tipo de neurocirugía funcional para el tratamiento de la EP.
- h) Poseer una edad mínima de 60 años y una máxima de 80.
- i) Presentar un nivel de escolaridad de 4 años como mínimo.
- j) Ser mexicano y ser monolingüe (sólo español mexicano).

La Tabla 15 muestra las características sociodemográficas del grupo 1, sujetos con EP.

**Tabla 15. Características sociodemográficas del grupo 1. Pacientes con EP sin demencia**

		Media	Desviación Estándar	Rango
<b>Edad</b>		69.15	5.011	60-77
		<b>N</b>	<b>%</b>	
<b>Escolaridad</b>	<b>Primaria</b>	8	20	
	<b>Secundaria</b>	17	42.5	
	<b>Universitarios</b>	15	37.5	
		<b>N</b>	<b>%</b>	
<b>Género</b>	<b>Masculino</b>	20	50	
	<b>Femenino</b>	20	50	
		<b>N</b>	<b>%</b>	
<b>Preferencia Manual</b>	<b>Diestra</b>	40	.000	

Los pacientes con EP sin demencia llevan un tiempo de diagnóstico entre 5 a 14 años, con mediana 1.50, la media es 9.83 y una desviación estándar de 2.908. En cuanto al estadio de la EP en la escala de Hoehn y Yahr, un 65% (n= 26) de los casos se encuentran en estadio II y el restante 35% (n= 14) en el estadio I. La Tabla 16 muestra las características clínicas de la muestra.

**Tabla 16. Características clínicas del grupo 1. Pacientes con EP sin demencia.**

		Media $\bar{x}$	Desviación estandar
<b>Tiempo de Diagnóstico</b>		9.83	2.908
<b>Estadio de Hoehn y Yahr</b>	<b>Estadio I</b>	26	65%
	<b>Estadio II</b>	14	35%
		<b>N</b>	
<b>Tratamiento farmacológico</b>	<b>Levodopa/Carbidopa</b>	5	
	<b>Agonistas dopaminérgicos</b>	2	
	<b>Levodopa/Carbidopa/Agonistas</b>	33	
	<b>Levodopa/Carbidopa/ MAO</b>	1	
	<b>Levodopa/Carbidopa/Entacatapona/Agonistas</b>	8	
	<b>Levodopa/Carbidopa/Anticolinérgicos</b>	1	

### **Grupo 2. Grupo de sujetos sin EP (de comparación)**

Este grupo se encuentra conformado por los familiares, amigos y compañeros de los pacientes que son usuarios del Servicio de Neurología del Hospital General Manuel Ávila Camacho del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) y de la Unidad de Gerontología Casa del Abue, del DIF Estatal Puebla.

- a) No tener enfermedad de Parkinson
- b) No presentar demencia:
  - Obtener en la the Parkinson's Disease-Cognitive Rating Scale (PD-CRS), (Pagonobarraga et. al. 2008), una puntuación igual o superior a 114.
  - Obtener en la Escala Dementia Rating Scale (Mattis, 1988) una puntuación igual o superior a 135.
- c) No presentar en su historia antecedentes de alteraciones neurológicas, neuropsicológicas ni psicopatológicas clínicamente demostrable.
- d) No presentar historia de alcoholismo o consumo de drogas.
- e) Poseer una edad mínima de 60 años y una máxima de 80.
- f) Presentar un nivel de escolaridad de 6 años como mínimo.
- g) Ser mexicano y ser monolingüe (sólo español mexicano).

La Tabla 17 muestra las características sociodemográficas del grupo de sujetos normales, sujetos sin EP (grupo de comparación).

**Tabla 17. Características sociodemográficas del grupo 2.  
Grupo de sujetos sin EP (de comparación).**

	Media	Desviación Estándar	Rango
<b>Edad</b>	69.25	4.705	61-80
<b>Escolaridad</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	
<b>Primaria</b>	12	30	
<b>Secundaria</b>	21	52	
<b>Universitario</b>	7	17.5	
<b>Género</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	
<b>Masculino</b>	20	50	
<b>Femenino</b>	20	50	
<b>Preferencia Manual</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	
<b>Diestra</b>	40	.000	

En la Tabla 18 se presentan los datos de la comparación de las variables sociodemográficas entre ambos grupos. Para el estudio se ha contado con 80 participantes que cumplen con los criterios de inclusión/exclusión ya descritos anteriormente. Están divididos en 2 grupos: 40 son casos con EP sin demencia y 40 con sujetos normales, grupo de comparación. El grupo 1, pacientes con EP sin demencia ( $n=40$ ) está compuesto por un 50% de varones ( $n=20$ ) más un 50% ( $n=20$ ) de mujeres. La edad media es de  $69.15 \pm 5.011$  años (IC 95% para la  $\mu$ : 67.55-70.75) dentro de un rango 60-77 con mediana 69.15 años. El grupo 2, sujetos sanos sin EP ( $n=40$ ) está formado por un 50% ( $n=20$ ) de varones frente a un 50% ( $n=20$ ) de mujeres. La edad media es de  $69.25 \pm 4.705$  (IC 95% para la media: 67.75-70.75) dentro del rango Rango: 61-80 (Mediana: 69.25). No existen diferencias estadísticamente significativas en relación a la edad entre ambos grupos ( $t = -0.92$ ;  $p = 0.927$ ). En relación al género, ambos grupos cuentan con el mismo número de hombres y de mujeres por lo que no existen diferencias

estadísticamente significativas ( $Ch^2= 0.00$ ;  $p\leq 1.000$ ) entre ambos grupos de participantes. Tabla 19. Respecto a la escolaridad, en el grupo de pacientes con EP, el 20% ( $n=8$ ) tienen estudios básicos, un 42.5% ( $n= 17$ ) tiene un nivel medio de estudios y el 37.5% ( $n=15$ ) restante, cuenta con educación superiores. En el grupo de sujetos sin Parkinson (grupo de comparación) el 30% ( $n=12$ ) tienen estudios básicos, un 52.5% ( $n= 21$ ) tiene un nivel medio de estudios y el 17.5% ( $n= 7$ ) restante posee un nivel de estudios superiores. Las diferencias entre ambos grupos no son estadísticamente significativas ( $Ch^2=3.425$ ;  $p\leq 0.064$ ). Y finalmente al respecto a la preferencia manual, todos los casos de ambos grupos con excepción de 1 sujeto, son diestros, por lo cual no hay diferencias entre estos.

**Tabla 18. Diferencias entre grupos en variables sociodemográficas**

Variables	Grupo con EP sin demencia	Grupo de sujetos sin EP	Test de contraste		
			Valor	g.l.	P-sig
<b>Edad</b>	69.15±5.011	69.25 ±4.705	T= -0.92	78	.927
	I.C. 95% 67.55-70.75	I.C. 95% 67.75-70.75			
	Rango: 60-77 (Mediana 69)	Rango: 61-80 (Mediana: 69)			
<b>Género</b>	Varones	20 (50%)	Chi <sup>2</sup> = .000	1	1.000
	Mujeres	20 (50%)			
<b>Estado Civil</b>	Casados	30 (75%)	Chi <sup>2</sup> = .068	1	.794
	Solteros	0			
	Viudos	10 (25%)			
	Divorciados	0			
<b>Escolaridad</b>	Est. Básicos	8 (20%)	Chi <sup>2</sup> = 3.425	1	.064
	Est. Medios	17 (42.5%)			
	Est. Altos	15 (37.5%)			

\* = Significativo al 5% ( $p\leq 0.05$ ). Abreviaciones: Prueba T (T); Grado de libertad (gl); Ji cuadrado (Chi<sup>2</sup>).

Ya que se han utilizado como criterios de inclusión obtener en la Parkinson's Disease-Cognitive Rating Scale (PD-CRS), (Pagonobarraga et. al. 2008), una puntuación igual o superior a 79 y en la Dementia Rating Scale (DRS), (Mattis, 1988) una puntuación igual o superior a 135, se realizó un análisis estadístico que comparó las ejecuciones de ambos grupos (Tabla 19). Para la prueba PD-CRS, el grupo de pacientes con EP (sin demencia) obtuvo un puntaje medio de 118.4 y el grupo de sujetos sanos sin EP un puntaje de 120. En la DRS el grupo de pacientes con EP obtuvo un puntaje medio de 138.37 y el grupo de sujetos sanos un puntaje de 138.77. Por lo anterior, ambos grupos satisfacen los criterios de inclusión establecidos. El análisis comparativo de ambas pruebas no mostró diferencias significativas entre ambos grupos.

**Tabla 19. Análisis U de Mann. Rendimientos cognitivos: Punt. Total en PD-CRS y DRS.**

Variable	Factor	Media EP±D.S.	U de Mann	gl	Z	P
PD-CRS total	Grupo EP/	96.73 ± 2.298	719.000	78	-.788	.430
	Grupo de comparación	97.15±2.46				
DRS total	Grupo EP/	138.37 ±2.156	727.5	78	-.708	.479
	Grupo de comparación	138.77 ±1.954				

\* = Significativo al 5% ( $p \leq .05$ ). Abreviaciones: Prueba U de Mann Whitney; Grado de libertad (gl); P= grado de significancia. Parkinson's Disease-Cognitive Rating Scale (PD-CRS) y Dementia Rating Scale (DRS).

#### 4.4 Instrumentos de medida

**I) Batería Neuropsicológica en Español NEUROPSI, (Ostrosky-Solís, Ardila y Rosselli, 1994).** Es una batería cognitiva de evaluación que incluye medidas para evaluar dominios específicos que se ven alterados diferencialmente ante

algún daño cerebral. Esta batería incluye procedimientos estandarizados tanto de administración como de la calificación de las subpruebas. Se encuentra conformada por los siguientes apartados:

**I.- Orientación.** Comprende una serie de preguntas que tienen como propósito examinar al sujeto con relación a su orientación personal y espacio-temporal.

## **II.- Atención y Concentración**

### **A.- Dígitos en regresión (Orden inverso)**

“Le voy a leer una serie de números, cuando termine, usted me los repite al revés (hacia atrás, del último hacia el primero). Por ejemplo, si yo le digo 2, 4, usted me dice: 4, 2”.

### **B.- Detección visual**

Se coloca la hoja de figuras anexa al protocolo frente al sujeto y se le pide que marque con una “X” todas las figuras que sean iguales a la contenida en una lámina determinada, la cual se presentará durante 3 segundos. Posteriormente se le pide que inicie la tarea y a partir de ese momento se contabiliza el tiempo suspendiendo la actividad una vez transcurridos 60 segundos.

### **C.- Conteo 20-3**

Se le pide al sujeto que a 20 le reste 3 y que continúe hasta que se le indique que se detenga. Detenerlo al llegar a 5. (Esta tarea debe ser realizada por el sujeto mentalmente sin ninguna ayuda).

## **III.- Codificación**

### **A.- Memoria verbal espontánea**

“A continuación le voy a nombrar una lista de palabras, las cuales debe repetir inmediatamente después de que yo termine”. En la realización de esta actividad

se proporcionarán tres ensayos sin considerar si la persona completó o no la lista de palabras durante el primero o segundo ensayo. Cada palabra deberá presentarse con un intervalo de un segundo entre una y otra.

#### B.- Proceso visoespacial (Copia de una figura semicompleja)

Se coloca la figura presentada en la lámina 1 del material anexo, frente al sujeto como lo ilustra la figura 8:

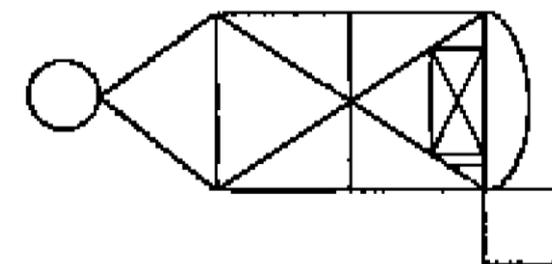


Figura 8. Copia de figura semicompleja (Ostrosky-Solís, Ardila y Rosselli, 1994)

### IV.- Lenguaje

#### A.- Denominación

Se presenta una serie de figuras y se solicita al sujeto que las identifique y las nombre.

#### B.- Repetición

Para la realización de esta actividad, se le proporcionará la siguiente instrucción: “Repita lo siguiente”, y a continuación se le leerán cada una de las palabras y frases que comprende esta tarea, las cuales sólo pueden presentarse en una ocasión.

#### C.- Comprensión

Se coloque frente al evaluado una lámina en donde se encuentran dibujados dos cuadrados y dos círculos, tal como se muestra en la figura 9 y se le solicitan diversas instrucciones.

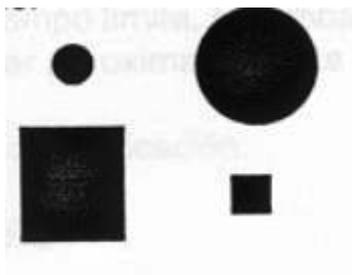


Figura 9. Figuras geométricas con las que deben realizar diversas instrucciones

#### D.- Fluidez verbal

El aplicador le proporcionará al sujeto las siguientes instrucciones: **“Mencione (nombre) durante un minuto todos los animales que conozca”** Sólo se califican las respuestas correctas. En esta tarea también se reporta el número de perseveraciones e intrusiones evocadas por el sujeto.

#### V.- Lectura

Se proporciona al sujeto una lectura breve y se le pide que la lea en voz alta prestándole atención, ya que se le harán preguntas relacionadas con la misma. Una vez concluida la lectura, prosiga con las preguntas correspondientes, las cuales se leerán una sola vez.

#### VI.- Escritura

Se proporciona al sujeto una hoja blanca y un lápiz y se le dice: **“Escriba lo que a continuación le voy a dictar”**. El aplicador leerá la oración que se encuentra en el protocolo de evaluación. Concluida la actividad anterior, se coloca frente al sujeto una lámina que contiene la oración: **“Las naranjas crecen en los árboles”** y se le pide que la copie. No hay límite de tiempo.

## VII.- Funciones ejecutivas

### A.- Conceptual

#### 1.- Semejanzas

Se le proporciona al sujeto la siguiente instrucción: *“A continuación le mencionaré una serie de palabras pares y quiero que me diga en qué se parecen”*.

#### 2.- Cálculo

Se le pide al sujeto que resuelva mentalmente las correspondientes operaciones y problemas aritméticos.

#### 3.- Secuenciación

El examinador le presenta la lámina 13 del material anexo en donde le muestra el modelo que deberá seguir para continuar con la secuencia de círculos y cruces, por ejemplo: 0 + 00 + 000...Se suspende la secuencia en cuando llegue a los cinco círculos. La respuesta será calificada de la siguiente manera:

### B.- Funciones motoras

#### 1.- Cambio de la posición de la mano

El examinador realiza tres movimientos en secuencia, con su mano derecha colocada sobre la mesa: puño (mano empuñada, con el dorso hacia arriba), filo (mano extendida horizontalmente, en posición parasagital) y palma (mano extendida con el dorso hacia arriba), el sujeto debe repetirlo a continuación; si no lo logra, el examinador presenta de nuevo la secuencia hasta un total de tres intentos (Figura 10). Posteriormente, con su mano izquierda realiza los mismos tres movimientos, pero en secuencia inversa a la anterior.

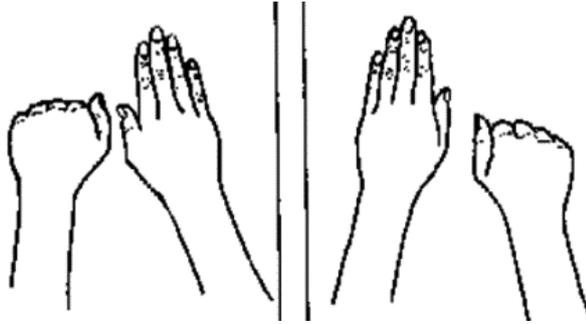


Figura 10. Movimientos alternos de ambas manos.

## **2.- Reacciones opuestas**

Se indica al sujeto que cuando el examinador muestre su dedo índice, el sujeto debe mostrar su mano empuñada; y cuando el examinador muestre su mano empuñada, el sujeto debe mostrar su dedo índice. Una vez hechos los ensayos previos y comprendidas las instrucciones, la tarea se repite cinco veces, mostrando al azar el dedo índice o el puño.

## **VIII.- Funciones de evocación**

### **A.- Memoria visoespacial**

Después de haber transcurrido 20 minutos aproximadamente de la tarea de copia de la figura semicompleja, el examinador solicitará al sujeto que recuerde dicha figura y trate de dibujarla nuevamente, pero en esta ocasión sin el apoyo del modelo; para ello se le proporcionará una hoja blanca y un lápiz. La calificación se realizará con los mismos criterios utilizados en la tarea de copia.

### **B.- Memoria verbal**

#### **1.- Espontánea**

El examinador solicitará al sujeto que recuerde la lista de palabras que anteriormente memorizó y le pedirá que las mencione nuevamente. Se calificará con un punto cada palabra recordada.

## **2.- Por claves**

Al finalizar la evocación de las palabras, el examinador le solicitará que las agrupe nuevamente de acuerdo a las siguientes categorías:

- partes del cuerpo
- frutas
- animales

## **3.- Reconocimiento**

El examinador proporcionará la siguiente instrucción: “Le voy a leer una lista de palabras, si alguna de ellas pertenece a las palabras que usted memorizó anteriormente me dirá SI, y en caso contrario responderá NO”.

## **II) The Parkinson’s Disease-Cognitive Rating Scale (PD-CRS)**

**(Pagonabarraga et al., 2008).** La PD-CRS es una escala cognitiva específica para EP, está formada por nueve ítems en total, siete para la evaluación de funciones subcorticales (atención, memoria inmediata, de trabajo y diferida, fluencia verbal de acción y alternante, y dibujo espontáneo de un reloj) y dos para la evaluación de funciones corticales (denominación y copia de un reloj). Las puntuaciones máximas son: memoria inmediata, 10; denominación, 20; atención sostenida, 10; memoria de trabajo, 10; dibujo de un reloj, 10; copia de un reloj, 10; memoria diferida, 12; fluencia verbal de acción y alternante no tienen puntuaciones máximas. Se obtienen, por suma, puntuaciones para las

---

subescalas subcortical, la cortical y la PD-CRS total. A mayor puntuación, mejor nivel cognitivo. Las puntuaciones para identificar deterioro cognitivo son las siguientes:  $p \leq 64$  para demencia;  $p \leq 78$  para deterioro cognitivo leve.

**III) Dementia Rating Scale – DRS (Mattis, 1988).** La Dementia Rating Scale - DRS- es una escala que tiene como objetivo valorar aspectos cognitivos generales, es un instrumento con una alta validez para detectar cuadros clínicos de demencia. Tiene una puntuación total de 144 puntos, agrupada en 5 subapartados: atención (37 puntos); iniciativa/perseveración (37 puntos); construcción (6 puntos); conceptualización (39 puntos); memoria (25 puntos).

#### **4.5 Procedimiento**

Ambos grupos fueron valorados por el médico especialista en neurología con el objetivo de confirmar aquellos casos que cuentan con el diagnóstico de EP y determinar, en el caso de los participantes del grupo de comparación que no presentan ningún padecimiento neurológico y/o neuropsiquiátrico clínicamente demostrable.

Una vez seleccionados los sujetos de ambos grupos, se le informó al participante y a sus familiares la finalidad de este estudio, y se solicitó por escrito su consentimiento para participar en el mismo. Posterior a la firma del consentimiento, se realizó la historia clínica, la anamnesis y se aplicaron las pruebas, PD-CRS y la DRS, con la finalidad de comprobar si cumplen o no los criterios de inclusión expuestos en el apartado de participantes. Finalmente, se aplicó la Batería Neuropsicológica Breve en Español NEUROPSI, (Ostrosky-Solís, Ardila y Rosselli, 1994) de manera individual, en una sesión de una hora

de duración. Tras la obtención de los datos, se realizó el análisis estadístico pertinente, teniendo en cuenta los objetivos planteados. Las sesiones fueron individuales, y no sobrepasaron los 60 minutos de duración. Se realizaron en las instalaciones de la Unidad de Gerontología Casa del Abue, del DIF Estatal Puebla y en las instalaciones de la Maestría en Diagnóstico y Rehabilitación Neuropsicológica, adscrita a la Facultad de Psicología de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, en salones acondicionados especialmente para llevar a cabo la valoración neuropsicológica.

### **Consideraciones éticas para la realización del presente estudio**

En la investigación no existió ningún tipo de riesgo para los participantes de ambos grupos, sólo se usaron papel y lápiz para llevar a cabo la valoración neuropsicológica. Por motivos de privacidad los nombres y datos personales de los evaluados fueron sustituidos por un número de identificación. A los participantes y familiares se les pidió que firmaran un consentimiento para participar en el presente proyecto de investigación. Asimismo, en una reunión especial, se les informó de manera detallada el propósito del estudio así como los procedimientos; la participación de los sujetos es voluntaria, por lo cual, en cualquier momento podían abandonar la evaluación sin mayor explicación; se destacó que no existe el concepto de remuneración económica, se mencionó que en el proceso de evaluación no se expondría a algún peligro o situación estresante a los participantes y finalmente, se les informó que todos los datos obtenidos serían de carácter confidencial y sólo el evaluador sabría de los mismos.

#### 4.6 Análisis estadísticos

Para el análisis estadístico se empleó la aplicación IBM del Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versión 22. Las herramientas y técnicas estadísticas utilizadas fueron: Tablas de frecuencias y porcentajes para variables dependientes. Asimismo, se utilizó una estadística no paramétrica a través de la prueba U de Mann de Whitney por que los puntajes recabados de la evaluación neuropsicológica de los participantes no superaron la prueba de normalidad Kolmogorov-Smirnov ( $p \leq 0.05$ ) así como la prueba Levene de homogeneidad de varianza ( $p \leq 0.05$ ).

La Tabla 20 muestra los resultados de la prueba de normalidad aplicada en cada una de las tareas que componen al protocolo de evaluación neuropsicológica NEUROPSI. Se muestran los grados de significancia obtenidos en cada una de las variables dependientes.

**Tabla 20. Prueba de normalidad de las variables dependientes**

Tareas del apartado I. Orientación	Grupo	Kolmogorov-Smirnov		
		Estadístico	gl	Sig.
Orientación Espacio	EP sin Demencia	.540	40	.000
	Grupo de Comparación	.538	40	.000
Orientación Tiempo	EP sin Demencia	.377	40	.000
	Grupo de Comparación	.536	40	.000
Orientación Persona	EP sin Demencia	.530	40	.000
	Sin Parkinson	.538	40	.000

**\* = Significativo al 5% ( $p \leq 0.05$ ). Abreviaciones: Grado de libertad (gl); Sig.= Grado de significancia.**

Tabla 20. Prueba de normalidad de las variables dependientes (Continuación).

Tareas del apartado II. Atención y concentración.	Grupo	Kolmogorov-Smirnov		
		Estadístico	gl	Sig.
Dígitos regresión	EP sin Demencia	.414	40	.000
	Grupo de Comparación	.268	40	.000
Detección visual	EP sin Demencia	.166	40	.007
	Grupo de Comparación	.109	40	<b>.200*</b>
Resta consecutiva	EP sin Demencia	.297	40	.000
	Grupo de Comparación	.314	40	.000
<b>*No superó la prueba Levene de homogeneidad de varianza. Levene (14.243) gl1 (1) gl 2 (78) Sig. (.000)</b>				
Tareas del apartado III. Codificación.	Grupo	Kolmogorov-Smirnov		
		Estadístico	gl	Sig.
Memoria verbal espontánea	EP sin Demencia	.329	40	.000
	Grupo de Comparación	.273	40	.000
Proceso visoespacial	EP sin Demencia	.272	40	.000
	Grupo de Comparación	.254	40	.000
Tareas del apartado IV. Lenguaje.	Grupo	Kolmogorov-Smirnov		
		Estadístico	gl	Sig.
Denominación	EP sin Demencia	.414	40	.000
	Grupo de Comparación	.414	40	.000
Repetición	EP sin Demencia	.521	40	.000
	Grupo de Comparación	.521	40	.000
Comprensión	EP sin Demencia	.297	40	.000
	Grupo de Comparación	.266	40	.000
Fluidez verbal semántica	EP sin Demencia	.333	40	.000
	Grupo de Comparación	.351	40	.000
Fluidez verbal fonológica	EP sin Demencia	.453	40	.000
	Grupo de Comparación	.277	40	.000

Tabla 20. Prueba de normalidad de las variables dependientes (continuación).

Denominación	EP sin Demencia	.414	40	.000
	Grupo de Comparación	.414	40	.000
<b>Tareas del apartado V. Lectura.</b>	<b>Grupo</b>	<b>Kolmogorov-Smirnov</b>		
		Estadístico	gl	Sig.
Lectura	EP sin Demencia	.392	40	.000
	Grupo de Comparación	.276	40	.000
<b>Tareas del apartado VI. Escritura.</b>	<b>Grupo</b>	<b>Kolmogorov-Smirnov</b>		
		Estadístico	gl	Sig.
Copia	EP sin Demencia	.466	40	.000
	Grupo de Comparación	.536	40	.000
Dictado	EP sin Demencia	.466	40	.000
	Grupo de Comparación	.536	40	.000
* = Significativo al 5% ( $p \leq .05$ ). Abreviaciones: Grado de libertad (gl); Sig.= Grado de significancia.				
<b>Tareas del apartado VII. Funciones ejecutivas.</b>	<b>Grupo</b>	<b>Kolmogorov-Smirnov</b>		
		Estadístico	gl	Sig.
Semejanzas	EP sin Demencia	.227	40	.000
	Grupo de Comparación	.198	40	.000
Cálculo	EP sin Demencia	.272	40	.000
	Grupo de Comparación	.225	40	.000
Secuenciación	EP sin Demencia	.183	40	.002
	Grupo de Comparación	.109	40	.200
Cambio de posición de manos	EP sin Demencia	.365	40	.000
	Grupo de Comparación	.225	40	.000
Movimientos alternos de las dos manos	EP sin Demencia	.390	40	.000
	Grupo de Comparación	.377	40	.000
Reacciones opuestas	EP sin Demencia	.364	40	.000
	Grupo de Comparación	.390	40	.000

Tabla 20. Prueba de normalidad de las variables dependientes (continuación).

Tareas del apartado VIII. Funciones de evocación.	Grupo	Kolmogorov-Smirnov		
		Estadístico	gl	Sig.
Memoria visoespacial	EP sin Demencia	.227	40	.005
	Grupo de Comparación	.307	40	.004
Memoria verbal espontánea2	EP sin Demencia	.278	40	.000
	Grupo de Comparación	.321	40	.000
Memoria verbal por claves	EP sin Demencia	.314	40	.000
	Grupo de Comparación	.284	40	.000
Memoria verbal por reconocimiento	EP sin Demencia	.353	40	.000
	Grupo de Comparación	.281	40	.000

\* = Significativo al 5% ( $p \leq .05$ ). Abreviaciones: Grado de libertad (gl); Sig.= Grado de significancia.



## **CAPÍTULO 5**

### **RESULTADOS**

---

**5.1 Orientación**

**5.2 Atención y concentración**

**5.3 Codificación**

**5.4 Lenguaje**

**5.5 Lectura**

**5.6 Escritura**

**5.7 Funciones Ejecutivas**

**5.8 Memoria visuoespacial y verbal**



## 5. Resultados

Para una mejor comprensión, los resultados se presentarán en dos partes. En la primera, se muestra la estadística descriptiva de las *puntuaciones totales* obtenidas en el apartado. En la segunda, se analizan las puntuaciones obtenidos en cada una de las tareas que componen a cada uno de los apartados.

Ambos análisis se realizaron con el objetivo de identificar si existen diferencias significativas entre los grupos y se llevó a cabo a través de la prueba no paramétrica U de Mann de Whitney.

### 5.1. Orientación

En la **puntuación total en orientación** encontramos que existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ( $p \leq 0.05$ ). Ver Tabla 21. Son los participantes del grupo de comparación los que obtienen una puntuación media superior a la obtenida por los participantes del grupo 1, sujetos con EP sin demencia.

Tabla 21. Comparación entre grupos en "Orientación"

Tarea	Grupo	N	Media $\bar{x}$	Desviación típica	Error típ. de la media	U de Mann Whitney	Z	Sig asíntota (bilateral)
Orientación	EP sin Demencia	40	5.5250	0.59861	0.09464	526.500	-3.490	$p \leq 0.000^*$
	Grupo de Comparación	40	5.8750	0.51578	0.08155			
*Significativa al $p \leq 0.05$								

El análisis estadístico de cada una de las tareas (**temporal, espacial y en persona**) que componen al apartado de orientación, se observó que en las

tareas: *orientación en espacio y en persona*, no existen diferencias estadísticamente significativas ( $p \leq 0.05$ ) entre ambos grupos (Tabla 22). Sin embargo, las puntuaciones medias obtenidas por ambos grupos en la tarea *orientación en tiempo* presentan diferencias estadísticamente significativas ( $p \leq 0.05$ ).

Tabla 22. Comparación entre grupos en orientación temporal, espacial y en persona.

Tarea	Grupo	N	Media $\bar{x}$	Desviación típ.	Error típ. de la media	U de Mann Whitney	Z	Sig asíntota (bilateral)
Orientación en Tiempo	EP sin demencia	40	1.5750	0.50064	0.07916	520.000	-3.592	$p \leq 0.000^*$
	Grupo de Comparación	40	1.9250	0.26675	0.04218			
Orientación en Espacio	EP sin demencia	40	1.9500	0.22072	0.03490	780	-0.585	$p \leq -1.000$
	Grupo de Comparación	40	1.9750	0.15811	0.02500			
Orientación en Persona	EP sin demencia	40	2.0000	0.00000	0.00000	0.000	0.559	$p \leq 0.317$
	Grupo de Comparación	40	1.9750	0.15811	0.02500			

\*Significativa al  $p \leq 0.05$

## 5.2 Atención y concentración

En la **puntuación total en la tarea de atención y concentración** encontramos que existen diferencias estadísticamente significativas entre los participantes. Los sujetos del grupo 1, (pacientes con EP sin demencia), obtienen una puntuación ( $\bar{x}=20.0750$ ) superior a la obtenida por los participantes del grupo 2, grupo de comparación ( $\bar{x}=17.370$ ), reflejándose en un grado de significación de  $p \leq 0.001$  (Tabla 23).

Tabla 23. Comparación entre grupos en “Atención y concentración”.

Tarea	Grupo	N	Media $\bar{x}$	Desviación típica	Error típ. de la media	U de Mann Whitney	Z	Sig asíntota (bilateral)
Atención y Concentración	EP sin Demencia	40	<b>20.0750</b>	<b>2.56593</b>	0.40571	<b>533.000</b>	-	$p \leq 0.001^*$
	Grupo de Comparación	40	<b>17.3750</b>	<b>4.89211</b>	0.77351			

\*Significativa al  $p \leq 0.05$

En las tareas de “*Dígitos en regresión y Resta sucesiva*” no existen diferencias estadísticamente significativas ( $p \leq 0.05$ ) entre ambos grupos, es decir, las puntuaciones medias obtenidos por ambas poblaciones son similares. Sin embargo, las puntuaciones medias obtenidos en la tarea “*Detección visual*”, mostraron diferencias significativas ( $p \leq 0.05$ ), favoreciendo al grupo 1 (con EP). La Tabla 24 muestra las puntuaciones medias obtenidos por ambos grupos.

Tabla 24. Comparación entre grupos en los diferentes componentes de “Atención y concentración”.

Tarea	Grupo	N	Media $\bar{x}$	Desviación típica.	Error típ. de la media	U de Mann Whitney	Z	Sig asíntota (bilateral)
<b>Dígitos regresión</b>	EP sin Demencia	40	3.3750	0.58562	0.09259	698.500	-1.098	$p \leq 0.272$
	Grupo de Comparación	40	3.2000	0.85335	0.13493			
<b>Detección visual</b>	EP sin Demencia	<b>40</b>	<b>12.3750</b>	<b>2.51852</b>	<b>0.39821</b>	<b>484.000</b>	<b>-3.056</b>	<b><math>p \leq 0.002^*</math></b>
	Grupo de Comparación	<b>40</b>	<b>9.6000</b>	<b>4.08123</b>	<b>0.64530</b>			
<b>Resta consecutiva</b>	EP sin Demencia	40	4.3250	0.72986	0.11540	791.000	-0.095	$p \leq 0.925$
	Grupo de Comparación	40	4.0750	1.28876	0.20377			

\*Significativa al  $p \leq 0.05$

Sin embargo, aunque es cierto que el Grupo 1 (pacientes con EP sin demencia), tuvo un mejor rendimiento en la tarea “*Detección visual*”, el análisis de la frecuencia de los porcentajes de respuestas correctas, reveló que solamente el 7.5% (3 sujetos) lograron obtener el puntaje máximo (16 puntos) y el resto presentó algún tipo de error.

Por otra parte, de los participantes del grupo 2 (grupo de sujetos normales sin EP), solamente 1 sujeto logró conseguir el puntaje máximo (2.5%). Por lo anterior, podemos destacar que el rendimiento óptimo en ambas poblaciones en esta tarea es bajo. La Tabla 25 muestra la frecuencia del puntaje obtenido por los grupos 1 y 2 al llevar a cabo la tarea “*Detección visual*”.

**Tabla 25. Frecuencias. “Detección visual”**

Grupos	Puntaje Obtenido de		
	0 a 10 puntos	11 a 15 puntos	16 puntos
EP sin Demencia	25%	67.5%	7,5%
Grupo de Comparación	57.5%	40%	2.5%

\*Significativa al  $p \leq 0.05$

### 5.3 Codificación

En la puntuación total en el apartado de codificación, encontramos que no existen diferencias estadísticamente significativas entre los participantes ( $p \leq 0.05$ ). Ambos grupos obtuvieron puntuaciones medias similares (Tabla 26).

Tabla 26. Comparación entre grupos en “Codificación”

Tarea	Grupo	N	Media $\bar{x}$	Desviación típica	Error típ. de la media	U de Mann Whitney	Z	Sig asíntota (bilateral)
Codificación	EP sin Demencia	40	15.4000	1.29694	.20506	779.500	-.204	p≤ 0.839*
	Grupo de Comparación	40	15.0750	2.06792	.32697			

\*Significativa al p≤0.05

En cada una de las tareas, que integran el apartado de codificación (**memoria verbal espontánea y proceso visuoespacial**), no existen diferencias estadísticamente significativas en las puntuaciones medias entre ambos grupos. La Tabla 27 nos muestra los datos estadísticos obtenidos.

Tabla 27. Comparación entre grupos en memoria verbal espontánea y proceso visuoespacial.

Tarea	Grupo	N	Media $\bar{x}$	Desviación típica.	Error típ. de la media	U de Mann Whitney	Z	Sig asíntota (bilateral)
Memoria verbal espontánea	EP sin Demencia	40	4.2000	0.60764	0.09608	710.000	-0.971	p≤0.332
	Grupo de Comparación	40	4.3250	0.65584	0.10370			
Proceso visuoespacial	EP sin Demencia	40	11.2000	0.99228	0.15689	748.000	-0.529	p≤0.597
	Grupo de Comparación	40	10.7500	1.83624	0.29034			

\*Significativa al p≤0.05

Sin embargo, aunque no hay diferencias significativas entre los grupos valorados, el análisis específico de los porcentajes de respuestas correctas, reveló que el 100% de ambos grupos no logró conseguir el puntaje óptimo (6

puntos) en la tarea “*memoria verbal espontánea*”, hallándose el mayor índice de recuperación de palabras en un puntaje de 4 (respuestas con mayor número de errores).

Asimismo, el análisis de frecuencia del tipo respuesta observado en la tarea “*proceso visuoespacial*” (*copia de figura semicompleja*) mostró que menos de la mitad de ambas poblaciones (45% y 47%) lograron conseguir el puntaje máximo (12 puntos). La Tabla 28 muestra la frecuencia de las puntuaciones obtenidos en ambas tareas por parte de los grupos 1 y 2.

**Tabla 28. A) Frecuencias. Memoria verbal espontánea**

Tarea	Puntaje obtenido	Frecuencia de respuesta Grupos	
		EP sin Demencia	Grupo de comparación
Memoria verbal espontánea	De 3 a 4 puntos (Puntuación con mayor número de errores)	28 (70%)	23 (57.5%)
	5 puntos	12 (30%)	17 (42.5%)
	6 puntos (Puntuación máxima)	0	0
<b>B) Frecuencias. Proceso visuoespacial</b>			
Proceso visuoespacial	De 4 a 10 puntos (Puntuación con mayor número de errores)	10 (25%)	12 (30%)
	11 puntos	12 (30%)	9 (22.5%)
	12 puntos (Puntuación máxima)	18 (45%)	19 (47.5%)

## 5.4 Lenguaje

El análisis estadístico de **la puntuación total obtenida por ambos grupos en el apartado lenguaje** nos permitió concluir que no existen diferencias estadísticamente significativas entre los participantes. Los participantes del grupo 1, (sujetos con EP sin demencia), poseen una puntuación media ( $\bar{x}=20.600$ ) cercana a la obtenida por los participantes del grupo 2, grupo de comparación ( $\bar{x}=20.700$ ), reflejándose en un grado de significación de  $p\leq.380$ . La Tabla 29 resume los resultados generales de ambos grupos.

**Tabla 29. Comparación de ambos grupos en “Lenguaje”**

Grupo		N	Media	Desviación	Error típ.	U de Mann	Z	Sig asintota
Apartado IV			$\bar{x}$	típica	de la	Whitney		(bilateral)
			media					
Lenguaje	EP sin Demencia	40	<b>20.6000</b>	1.37375	0.21721	710.500	-0.878	$p\leq 0.380^*$
	Grupo de Comparación	40	<b>20.7000</b>	2.51355	0.39743			

\*Significativa al  $p\leq 0.05$

El análisis específico de cada una de las tareas (**Denominación, Comprensión, Fluidez Verbal Semántica y Fluidez Fonológica**) que componen al apartado lenguaje, se observó que en las tareas: “*Denominación*” y “*Repetición*”, existen diferencias estadísticamente significativas ( $p\leq 0.05$ ) a favor del grupo 1 (sujetos con EP sin demencia). En contraparte, se observó que las tareas: “*Fluidez verbal semántica*” y “*Fluidez verbal fonológica*”, existen

diferencias estadísticamente significativas ( $p \leq 0.05$ ) a favor del grupo 2, (de comparación). La Tabla 30 nos muestran los resultados obtenidos.

**Tabla 30. Comparación entre grupos en los diferentes componentes del “Lenguaje”**

Tarea	Grupo	N	Media $\bar{x}$	Desviación típica	Error típ. de la media	U de Mann Whitney	Z	Sig asíntota (bilateral)
Denominación	EP sin Demencia	40	8.0000	0.00000	0.00000	540.000	-3.907	p≤0.000*
	Grupo de Comparación	40	7.6250	0.58562	0.09259			
Repetición	EP sin Demencia	40	4.0000	0.00000	0.00000	700.000	-2.295	p≤0.022*
	Grupo de Comparación	40	3.8750	0.33493	0.05296			
Comprensión	EP sin Demencia	40	5.3750	0.83781	0.13247	714.000	-0.911	p≤0.362
	Grupo de Comparación	40	5.2250	0.86194	0.13629			
Fluidez verbal _semántica	EP sin Demencia	40	1.9500	0.59700	0.09439	567.000	-2.605	p≤0.009*
	Grupo de Comparación	40	2.3250	0.61550	0.09732			
Fluidez verbal _fonológica	EP sin Demencia	40	1.2750	0.45220	0.07150	447.000	-3.819	p≤0.000*
	Grupo de Comparación	40	1.8250	0.67511	0.10674			

\*Significativa al  $p \leq 0.05$

El análisis de las frecuencias de las respuestas obtenidos en las tareas de “Denominación” y “Repetición”, reveló que el 100% de los participantes con EP sin demencia, lograron llevar a cabo ambas tareas sin mayor problema, sin embargo, solamente el 67.5% y el 87.5% de los participantes del grupo 2 (de comparación), lograron llevar a cabo tales actividades de forma correcta. Sin embargo, ante las tareas de “Fluidez verbal semántica y Fluidez verbal

*fonológica*” se observaron resultados inversos. La Tabla 31 muestra los porcentajes obtenidos por los grupos 1 y 2.

**Tabla 31. Frecuencias. “Denominación”  
y “Repetición”**

Tarea	Puntaje Obtenido	Frecuencia de respuesta	
		EP sin Demencia	Grupo de Comparación
Denominación	6.00 (Puntuación con mayor número de errores)	0	2
	7.00	0	11
	8.00 (Puntuación máxima)	40	27
Repetición	3.00 (Puntuación con mayor número de errores)	0	5
	4.0 (Puntuación máxima)	40	35
Fluidez Verbal	1.00 (Puntuación con mayor número de errores)	8	2
	2.00	26	24
Semántica	3.00	6	13
	4.00 (Puntuación máxima)	0	1
	1.00 (Puntuación con mayor número de errores)	29	13
Fluidez verbal	2.00	11	21
	3.00 (Puntuación Máxima)	0	6

### 5.5 Lectura.

Las puntuaciones obtenidas por ambos grupos fueron valoradas en un sólo momento, ya que este apartado está compuesto solamente por una tarea (**Lectura de un texto en voz alta**). En el análisis estadístico no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ( $p \leq 0.05$ ), sin embargo, existe una discreta tendencia a ser significativa a favor del grupo 2 (grupo de comparación). La Tabla 32 muestra la estadística descriptiva de los grupos valorados.

**Tabla 32. Comparación entre grupos en los diferentes componentes del apartado “Lectura”**

Apartado V	Grupo	N	Media $\bar{x}$	Desviación típica	U de Mann Whitney	Z	Sig asintota (bilateral)
Lectura	EP sin Demencia	40	2.3500	0.89299	645.500	-1.844	p≤0.065
	Grupo de Comparación	40	2.7250	0.55412			

Estos resultados son nulos a la hipótesis planteada al inicio de nuestra investigación, ya que los participantes con EP sin demencia poseen rendimientos semejantes a los obtenidos por los participantes del grupo de comparación.

### 5.6 Escritura

En la **puntuación total en el apartado de escritura** encontramos que existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ( $p \leq 0.05$ ). Ver Tabla 33. Son los participantes del grupo 2 (de comparación) los que obtienen una puntuación media ( $\bar{x}= 1.9250$ ) superior a la obtenida por los participantes del grupo 1, sujetos con EP sin demencia ( $\bar{x}=1.7500$ ), reflejándose en un grado de significación de  $p= 0.035$ .

Tabla 33. Comparación entre grupos en “Escritura”

Tarea	Grupo	N	Media $\bar{x}$	Desviación típica	Error típ. de la media	U de Mann Whitney	Z	Sig asintota (bilateral)
Escritura	EP sin Demencia	40	1.7500	0.43853	0.06934	<b>66.000</b>	<b>-2.108</b>	<b>p≤0.035</b>
	Grupo de Comparación	40	1.9250	0.26675	0.04218			

\*Significativa al  $p \leq 0.05$

El análisis estadístico de cada una de las tareas (**escritura a la copia y escritura al dictado**) que componen del apartado escritura, se observó que en la tarea: *escritura a la copia*, no existen diferencias estadísticamente significativas ( $p \leq 0.05$ ) entre ambos grupos. Sin embargo, las puntuaciones medias obtenidas por ambos grupos en la tarea *escritura al dictado*, presentan diferencias estadísticamente significativas ( $p \leq 0.05$ ). Ver Tabla 34. Son los participantes del grupo 2 (de comparación) los que obtienen una puntuación media ( $\bar{x} = 1.9250$ ) superior a la obtenida por los participantes del grupo 1, sujetos con EP sin demencia ( $\bar{x} = 1.7500$ ), reflejándose en un grado de significancia de ( $p \leq 0.035$ ).

Tabla 34. Comparación entre grupos en los diferentes componentes de la “Escritura”

	Grupo	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	U de Mann- Whitney	Z	Sig. asintót. (bilateral)
Dictado	EP sin Demencia	40	<b>0.7500</b>	0.43853	0.06934	<b>660.000</b>	<b>-2.108</b>	<b>.035*</b>
	Grupo de Comparación	40	<b>0.9250</b>	0.26675	0.04218			
Copia	EP sin Demencia	40	1.0000	0.00000 <sup>a</sup>	0.00000	800.000	0.000	1.000*
	Grupo de Comparación	40	1.0000	0.00000 <sup>a</sup>	0.00000			

\*Significativa al  $p \leq 0.05$

El 25% (10 participantes) del grupo de EP sin demencia, no lograron llevar a cabo la tarea de escritura al dictado, sus ejecuciones se caracterizaron por presentar omisiones de grafemas, algunas perseveraciones y micrografía, provocando que el texto escrito perdiera en algunos casos su significado.

## 5.7 Funciones Ejecutivas

A fines de mayor claridad y por su extensión, el análisis de los resultados de la evaluación de las funciones ejecutivas se ha dividido en dos partes. La primera presenta el análisis estadístico de las puntuaciones medias obtenidas de las tareas que componen al apartado “*Conceptual*”; la segunda presenta los resultados de la evaluación de las tareas que componen al apartado ‘*Funciones motoras*’.

**En la puntuación total en el apartado conceptual** encontramos que no existen diferencias significativas entre ambos grupos ( $p \leq 0.05$ ). Ver Tabla 35.

Las puntuaciones medias obtenidas por ambos grupos (EP sin demencia= 7.300 y grupo de comparación=7.250), son cercanas entre sí, reflejándose en un grado de significación de  $p=0.941$ .

**Tabla 35. Comparación entre grupos “Conceptual”**

Tarea	Grupo	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	U de Mann Whitney	Z	Sig asintota (bilateral)
Concentración	EP sin Demencia	40	7.3000	1.09075	0.17246	792.500	-0.074	0.941*
	Grupo de Comparación	40	7.2500	1.83624	0.29034			
		*Significativa al $p \leq 0.05$						

El análisis estadístico de cada una de las tareas (**semejanza, cálculo y secuenciación**) que componen al apartado conceptual, se observó que en las tareas semejanza y cálculo, no existen diferencias estadísticamente significativas ( $p \leq 0.05$ ) entre ambos grupos, es decir, las puntuaciones medias de ambos grupos son similares (Tabla 36). Sin embargo, las puntuaciones medias obtenidas por ambos grupos en la tarea *secuenciación* presentan diferencias estadísticamente significativas ( $p \leq 0.05$ ) a favor del grupo de comparación.

**Tabla 36. Comparación entre grupos en los diferentes componentes de las “Funciones Ejecutivas”**

Tarea	Grupo	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	U de Mann Whitney	Z	Sig asíntota (bilateral)
Semejanzas	EP sin Demencia	40	4.3500	0.89299	0.14119	794.000	-0.059	0.953
	Grupo de Comparación	40	4.2500	1.53172	0.24219			
Cálculo	EP sin Demencia	40	2.1250	0.68641	0.10853	727.500	-0.757	0.449
	Grupo de Comparación	40	2.0000	0.75107	0.11875			
Secuenciación	EP sin Demencia	40	<b>0.8250</b>	<b>0.38481</b>	<b>0.06084</b>	660.000	-2.752	0.006
	Grupo de Comparación	40	<b>1.0000</b>	<b>0.00000</b>	<b>0.00000</b>			

\*Significativa al  $p \leq 0.05$

**En la puntuación total en el apartado funciones ejecutivas motoras** encontramos que no existen diferencias significativas entre ambos grupos ( $p \leq 0.05$ ). Ver Tabla 37. Las puntuaciones medias obtenidas por ambos grupos (EP sin demencia= 4.6750 y Grupo de comparación=5.3000), reflejándose en un grado de significación de  $p=0.071$ .

Tabla 37. Comparación entre grupos en “Funciones Ejecutivas Motoras”

Tarea	Grupo	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	U de Mann Whitney	Z	Sig asíntota (bilateral)
Función Ejecutiva Motora	EP sin Demencia	40	40	4.6750	0.99711	<b>618.000</b>	-1.804	0.071
	Grupo de Comparación	40	40	5.3000	1.53923			

\*Significativa al  $p < 0.05$

El análisis estadístico de cada una de las tareas (**cambio de posición de manos, movimientos alternos de las dos manos y reacciones opuestas**) que componen al apartado funciones ejecutivas motoras, se observó que en las tareas: *movimientos alternos de las dos manos y reacciones opuestas*, no existen diferencias estadísticamente significativas ( $p \leq 0.05$ ) entre ambos grupos (Tabla 40). Sin embargo, las puntuaciones medias obtenidas por ambos grupos en la tarea *cambio de la posición de las manos* presentan diferencias estadísticamente significativas ( $p \leq 0.05$ ) a favor del grupo de comparación.

**Tabla 38. Comparación entre grupos en los diferentes componentes de las “Funciones Ejecutivas motoras”**

Tarea	Grupo	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	U de Mann Whitney	Z	Sig asíntota (bilateral)
<b>Cambio de posición de manos</b>	EP sin Demencia	40	1.7250	0.55412	0.08761	616.000	-1.933	0.050*
	Grupo de Comparación	40	2.1250	0.99195	0.15684			
<b>Movimientos alternos de las dos manos</b>	EP sin Demencia	40	1.4000	0.49614	0.07845	660.000	-1.556	0.120
	Grupo de Comparación	40	1.5750	0.50064	0.07916			
<b>Reacciones opuestas</b>	EP sin Demencia	40	1.5500	0.50383	0.07966	760.000	-0.449	0.653
	Grupo de Comparación	40	1.6000	0.49614	0.07845			

\*Significativa al  $p \leq 0.05$

Los porcentajes obtenidos en las tareas “*cambio de posición de las manos*” “*movimientos alternos de las dos manos*” y “*reacciones opuestas*”, revelaron que los participantes del Grupo 1, tuvieron mayores porcentajes de respuestas con algún tipo de error en comparación por las ejecuciones realizadas por los participantes del Grupo 2. La Tabla 39 muestra los porcentajes obtenidos por ambos grupos.

Tabla 39. Frecuencias. “Funciones ejecutivas motoras”

Tarea	Puntaje obtenido	Grupo	
		EP sin demencia	Grupo de comparación
Cambio de posición de las manos	0 (Puntuación con mayor número de errores)	0	1
	1	13	10
	2	25	16
	3	2	9
	4 (Puntuación máxima)	0	4
Movimientos alternos de las dos manos	1 (Puntuación con mayor número de errores)	24	17
	2 (Puntuación máxima)	16	23
Reacciones opuestas	1 (Puntuación con mayor número de errores)	18	16
	2 (Puntuación máxima)	22	24

## 5.8 Memoria visuoespacial y verbal

En la **puntuación total en el apartado de memoria visuoespacial y verbal** encontramos que existen diferencias estadísticas significativas entre ambos grupos ( $p \leq 0.05$ ). Ver Tabla 40. Se destaca que el grupo de comparación sin Parkinson, posee una puntuación ( $\bar{x} = 20.1000$ ) superior a la obtenida por los participantes del grupo 1, sujetos con EP sin demencia ( $\bar{x} = 16.2500$ ), reflejándose en un grado de significación de  $p \leq 0.000$ .

Tabla 40. Comparación entre grupos “Evocación y Memoria Verbal”

Tarea	Grupo	N	Media $\bar{x}$	Desviación típica.	Error típ. de la media	U de Mann Whitney	Z	Sig asintota (bilateral)
Evocación y memoria verbal	EP sin Demencia	40	16.2500	2.37238	0.37511	<b>228.000</b>	-5.535	0.000*
	Grupo de Comparación	40	20.1000	2.67754	0.42336			

\*Significativa al  $p < 0.05$

El análisis estadístico de las tareas (**memoria verbal, memoria verbal espontánea, memoria verbal por claves y memoria verbal por reconocimiento**) que componen al apartado de evocación y memoria verbal, mostró que en todas las tareas existen diferencias estadísticamente significativas ( $p \leq 0.05$ ) entre ambos grupos (Tabla 41), a favor del grupo de comparación, sin EP.

Tabla 41. Comparación entre grupos “ Evocación”

	Grupo	N	Media $\bar{x}$	Desviación típica	Error típ. de la media	U de Mann- Whitney	z	Sig. asintót. (bilateral)
<b>Memoria visoespacial</b>	EP sin Demencia	40	6.4250	1.70801	0.27006	<b>540.000</b>	<b>-2.536</b>	<b>0.011*</b>
	Grupo de Comparación	40	7.5250	1.83956	0.29086			
<b>Memoria verbal espontánea</b>	EP sin Demencia	40	1.9000	0.74421	0.11767	<b>166.000</b>	<b>-6.409</b>	<b>0.000*</b>
	Grupo de Comparación	40	3.2500	0.66986	0.10591			
<b>Memoria verbal por claves</b>	EP sin Demencia	40	3.6250	0.58562	0.09259	<b>463.500</b>	<b>-3.562</b>	<b>0.000*</b>
	Grupo de Comparación	40	4.2000	0.72324	0.11435			
<b>Memoria verbal por reconocimie nto</b>	EP sin Demencia	40	4.3000	0.56387	0.08916	<b>323.000</b>	<b>-4.955</b>	<b>0.000*</b>
	Grupo de Comparación	40	5.1250	0.72280	0.11428			

\*Significativa al  $p < 0.05$

Las Tablas 42 y 43 muestran los porcentajes obtenidos por ambos grupos en las tareas que componen el apartado VIII “*funciones de evocación*” destacándose una diferencia en el porcentaje de respuestas correctas entre el Grupo 1 y el Grupo 2, mostrando que el porcentaje obtenido en las tareas “*memoria visoespacial*” y “*memoria verbal*” por los participantes del Grupo 1, es inferior a lo obtenido por los integrantes del Grupo 2.

Tabla 42. Frecuencias. "Evocación verbal"

	Puntaje	EP sin demencia	Grupo de comparación
Memoria verbal espontánea2	0 (Puntuación con mayor número de errores)	1 (2.5%)	0
	1	10 (25%)	0
	2	21 (52.5%)	4 (10%)
	3	8 (20%)	<b>23 (57.5%)</b>
	4	0	<b>12 (30%)</b>
	5 (Puntuación máxima)	0	<b>1 (2.5%)</b>
Memoria verbal por claves	3 (Puntuación con mayor número de errores)	17 (42.5%)	6 (15%)
	4	21 (52.5%)	21 (52.5%)
	5	2 (5%)	12 (30%)
	6 (Puntuación máxima)	0	1 (2.5%)
Memoria verbal por Reconocimiento	3 (Puntuación con mayor número de errores)	2 (5%)	1 (2.5%)
	4	24 (60%)	<b>5 (12.5%)</b>
	5	14 (35%)	<b>22 (55%)</b>
	6 (Puntuación máxima)	0	<b>12 (30%)</b>

Tabla 43. Frecuencias. "Evocación"

	Puntaje Obtenido	EP sin demencia	Grupo de comparación
<b>Memoria Visoespacial</b>	3 (Puntuación con mayor número de errores)	3 (7.5%)	0
	4	2 (5%)	3 (7.5%)
	5	6 (15%)	2 (5%)
	6	10 (25%)	7 (17%)
	7	7 (17.5%)	7 (17%)
	8	7 (17.5%)	9 (22.5%)
	9	5 (12.5%)	6 (15%)
	10	0	4 (10%)
	11 (Puntuación máxima)	0	2 (5%)



## **CAPITULO 6**

### **DISCUSIÓN**

---



## 6. Discusión

El objetivo general de nuestro trabajo fue el de analizar los rendimientos cognitivos en pacientes con EP sin demencia, comparando los resultados con los obtenidos por sujetos sin deterioro neurocognitivo, con características sociodemográficas similares.

Para el cumplimiento del objetivo general, se diseñaron una serie de objetivos específicos, el primero de ellos consistía en estudiar y analizar la **capacidad de orientación** (temporal, espacial y de persona) en pacientes con EP sin demencia comparando los resultados con los obtenidos por sujetos sin deterioro neurocognitivo, con características sociodemográficas similares, se plantearon hipótesis que señalan la existencia de diferencias significativas entre ambos grupos.

La capacidad **de orientación** evaluada por el NEUROPSI, mostró que en las tareas: *orientación en espacio y orientación en persona*, no existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, lo que lleva a inferir que la EP no influye como factor modulador determinante o de riesgo para desarrollar alteraciones en este tipo de tareas. Sin embargo, en la tarea *orientación en tiempo*, se observaron diferencias significativas a favor del grupo de comparación. Las respuestas de los pacientes con EP se caracterizaron por ser azarosas, confundiendo la mayoría de los casos la fecha por el nombre o número del día. Estos datos coinciden con otros estudios (Bocanegra, Trujillo-Orrego y Pineda, 2014; Broeders, et al., 2013; Custodio, 2016).

La falta de una adecuada ubicación en el aspecto temporal puede ser un indicador primario del inicio de otras alteraciones clínicas más severas, tales

como el deterioro cognitivo leve o moderado, correlacionándose con las estructuras prefrontales izquierdas (Garzón-Giraldo, Montoya-Arenas y Carvajal-Castrillón, 2015). Asimismo, la falta de *orientación temporal* en pacientes con EP puede estar estrechamente relacionados con las alteraciones del sueño, que son comunes, tanto en el anciano con envejecimiento normal y con EP (Ardila, Ostrosky-Solís, Rosselli y Gómez, 2000; Arriagada, 2016; Baig, 2017; Mestas y Salvador, 2013) o probablemente se trate de una condición clínica que está inserta en otro proceso neurodegenerativo de mayor gravedad (Aarsland, Andersen, Larsen, Lolk y Kragh-Sorensen, 2003; Ardila, 2008; Guillermina, 2016; Nomura, 2016).

Respecto a nuestra investigación, los rendimientos bajos en la tarea de *orientación temporal*, llama nuestra atención ya que el 92% de los participantes del grupo de comparación sí lograron llevar a cabo la tarea propuesta, lo cual nos permite suponer que el bajo rendimiento presentado por los pacientes con EP no puede ser atribuido a condiciones propias de la edad (Elgh, et al., 2009; Foltynie, Brayne, Robbins y Barker, 2004; Pedrero, et al., 2016; Sánchez, de la Casa, Chicote y Pérez, 2015). Asimismo, se debe considerar que la población de EP valorada posee al menos seis años de educación formal, lo cual favorece para crear un fondo de reserva cognitivo que le permita superar este tipo de preguntas (Guevara-Silva, 2015).

Para el segundo objetivo específico se planteó estudiar y analizar **la atención y concentración** en pacientes con EP sin demencia comparando los resultados con los obtenidos por sujetos sin deterioro neurocognitivo, con características sociodemográficas similares y se planteó la hipótesis que señala la existencia de diferencias significativas entre ambos grupos.

Las capacidades de **atención y concentración** evaluadas por el NEUROPSI, mostró que las tareas: *dígitos en regresión y resta sucesiva*, no guardan diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, lo que lleva a inferir que la EP no influye como factor modulador determinante o de riesgo para desarrollar alteraciones en este tipo de tareas. Sin embargo, las puntuaciones medias obtenidas en la tarea *detección visual*, mostraron diferencias significativas a favor del grupo de pacientes con EP.

Cabe señalar que a pesar del grado de significancia que existe entre los grupos, la puntuación obtenida máxima (correcta) es baja (grupo de pacientes con EP= 7.5%. y grupo de comparación= 2.5%), por lo tanto, los rendimientos de ambas poblaciones en tareas que requieren del proceso de atención y de mantener cierto grado de concentración durante la realización de una actividad, no son óptimos. Estos hallazgos coinciden con lo publicado en la literatura de evaluación neuropsicológica de poblaciones con EP y de sujetos con envejecimiento normal (Alonso-Prieto; 2003; Gagnon, et al., 2009; Garrido, Martín, Mallada y Llorens, 2013).

El compromiso de la atención sostenida y de la concentración en pacientes con EP, disminuye el funcionamiento cognitivo y conductual, repercutiendo con principal evidencia en su calidad de vida (Bartés, 2014; Mckinlay y Grace, 2010; Lawson, et al., 2016; Martínez y Prieto, 2009; Yu, et al., 2012). Los pacientes con EP no logran centrar su atención durante un lapso mayor de diez minutos, lo que condiciona su capacidad de aprendizaje (por procesos de deficiente codificación) y retener información nueva (Custodio, 2013; Lawson, et al., 2014; Yarnall, et al. 2014).

Asimismo, se ha reconocido como un elemento asociado a los problemas atencionales, a una adinamia generalizada (desmotivación emocional) para llevar a cabo diferentes tipos de tareas y por la aparición constante de estados de cansancio o fatiga. Esta fatiga puede deberse a cualquier esfuerzo extra del proceso cognitivo implicado, y, por otra parte, a la asociación de varias respuestas motoras y cognitivas, causando así una reducción en el fondo energético y de la velocidad del proceso de selección de la respuesta adecuada (Cooper, Sagar, Jordan, Harvey y Sullivan, 1991; Rowe *et al*, 2008; Schienle, Ille y Wabnegger, 2015).

Por otra parte, se ha reportado (Henley, 2014; Nobili, et al, 2009; Niures y Caramelli, 2012; Ostrosky-Solís, 2000) que en los pacientes con EP se produce un aumento en el tiempo de respuesta (reacción), un enlentecimiento general del procesamiento de la información, una disminución en la identificación de los estímulos y en la selección de respuestas ante situaciones determinadas. Estos síntomas en su conjunto se relacionan con el cuadro clínico de la bradifrenia, síntoma relacionado a las fases iniciales de la EP (Caviness et al, 2007; Delgado-Mejía y Etchepareborda, 2013; Foo, et al., 2016; Liu, 2016).

El tiempo de inspección del estímulo está alterado desde fases iniciales, y se ha sugerido que es independiente de las alteraciones oculomotoras y de los tiempos de reacción, deficitarios en la EP, y en los que influyen los déficits de velocidad motora presentados por los pacientes (Liu, 2016; Johnson, et al., 2004).

Asimismo, el rastreo visual implica una habilidad para identificar y detectar las propiedades físicas de los estímulos que son presentados dentro de un intervalo específico de tiempo, así como aprender secuencias verbales. Las

medidas de dicho tiempo proporcionan un indicador de la velocidad del procesamiento de información en sus fases iniciales, siendo un factor influyente en otras áreas cognitivas (Alonso, 2013; Beigi, Wilkinson, Gobet, Parton y Jahanshahi, 2016; Garrido, Martín, Mallada y Llorens, 2013; Johnson, et al, 2004; Pagonabarraga, et al., 2013).

Para el tercer objetivo específico se planteó estudiar y analizar la **capacidad de codificar información** en pacientes con EP sin demencia comparando los resultados con los obtenidos por sujetos sin deterioro neurocognitivo, con características sociodemográficas similares y se planteó la hipótesis que señala la existencia de diferencias significativas entre ambos grupos.

Las capacidades de codificación evaluadas por el NEUROPSI, mostró que en las tareas: *curva de memoria espontánea* y *procesos visuoespaciales*, no guardan diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, lo que lleva a inferir que la EP no influye como factor modulador determinante o de riesgo para desarrollar alteraciones en este tipo de tareas. Sin embargo, es necesario destacar que ambos grupos no lograron repetir (curva de memoria espontánea) en su totalidad una serie de 6 palabras, lo cual puede ser un indicador que la edad y la EP, pueden influir como un modulador de riesgo para desarrollar alteraciones en la recuperación de información verbal. Estos resultados constatan lo encontrado en otros estudios (Bartes, et al., 2013; Budson y Price, 2005; Ferrer, et al., 2013; Perea y Ladera, 2012; Ruiz, Pedrero y Lozoya, 2014). Lee y cols. (2003), reportaron que los pacientes con EP presentan dificultades para retener y evocar información de oraciones con una estructura gramatical

compleja además de alteraciones en la memoria lógica y en la reproducción de series verbales de forma inmediata.

Asimismo, respecto a la tarea *procesos visuoespaciales*, encontramos que (*copia de figura semicompleja*) menos de la mitad de ambas poblaciones (45% y 47%) lograron conseguir el puntaje máximo (12 puntos). A partir de este hallazgo, podemos suponer que la edad y la EP, pueden influir como un modulador de riesgo para desarrollar alteraciones en la apreciación de la posición relativa de los objetos en el espacio y en integrarlos de forma coherente, así como en la ejecución de operaciones mentales que implican conceptos espaciales, lo cual se asocia a una progresión del déficit cognitivo y alteraciones de la marcha (Uc et ál., 2005). Verleden et al (2007), demostraron en un estudio con pacientes con EP sin demencia, que más del 60% presentó un desempeño en la evaluación de praxias espaciales por debajo de la media que la obtenida por sujetos control, siendo atribuido a una disfunción frontal. Asimismo, coincide con otros estudios que sugieren que las alteraciones que presentan los sujetos con EP en funcionamiento visuoespacial, pueden estar relacionados con los procesos de control prefrontal que coordinan la atención y la integración de la información (Filoteo, Reed, Litvan y Harrington, 2014).

Para el cuarto objetivo específico se planteó estudiar y analizar **la capacidad del lenguaje** en pacientes con EP sin demencia comparando los resultados con los obtenidos por sujetos sin deterioro neurocognitivo, con características sociodemográficas similares y se planteó la hipótesis que señala la existencia de diferencias significativas entre ambos grupos. Las capacidades del **lenguaje** evaluadas por el NEUROPSI, mostró que las tareas: *denominación, repetición, fluidez verbal semántica y fluidez fonológica* guardan diferencias

estadísticamente significativas entre los grupos, lo que lleva a inferir que la EP influye como factor modulador determinante o de riesgo para desarrollar alteraciones en este tipo de tareas.

Estos resultados coinciden con los hallados por otros autores (Beyer, et al., 2013; Bruna, Subirana, Villalta y Junqué, 2008; Budson y Price, 2005), los cuales argumentan que al inicio de la enfermedad, el habla permanece relativamente intacta, sin embargo, conforme avanza la disminución de la concentración de la dopamina, se evidencia rigidez muscular de la laringe, induciendo al incremento de la tensión laríngea y el habla se vuelve más lenta o rápida, manifestándose en una clara imprecisión para la producción del lenguaje oral, la cual empeora conforme avanza la edad (Birn, et al., 2010; Brønnick, Alves, Aarsland, Tysnes y Larsen, 2011; Bruna, Subirana, Villalta y Junqué, 2008).

Las características acústicas del habla de los pacientes con EP se deben a los cambios fisiológicos y anatómicos clásicos causados por la pérdida de las células dopaminérgicas en el sistema nervioso central. La pérdida de células dopaminérgicas en el núcleo estriado y en los ganglios de la base, produce déficit motor que comprometen los subsistemas que permiten llevar a cabo el habla: *el sistema respiratorio, el sistema fonatorio y el sistema articulatorio*; afectando así el volumen de la voz y la coordinación motora (Caligiore, Mustile, Spalletta y Baldassarre, 2016; Harris, Leenders y de Jong, 2016, Martínez-Sánchez, 2010).

La rigidez asociada a la EP afecta al sistema respiratorio (permite el flujo y la presión del aire necesarios para generar la voz), produciendo que el tono de voz del paciente con EP gradualmente se vuelva grave y sin prosodia. Asimismo,

la inadecuada función respiratoria, compromete la velocidad de la fonoarticulación, alterando el tiempo para la pronunciación de fonemas y palabras significativamente, produciendo un alto porcentaje de tiempo entre ellas en comparación con sujetos controles (Argandoña-Palacios, Perona-Moratalla, Hernández-Fernández, Díaz-Maroto y García-Muñozguren, 2010; Calderón, Álvarez-Tostado, et al., 2010; Chaudhuri, Healy y Schapira, 2006; Fiuza y Mayán, 2005; Marínez-Sánchez, 2016).

Cabe destacar que la producción verbal es una función lingüística que requiere además de la conservación de los elementos motores, la participación de otras capacidades cognitivas tales como la atención focalizada y sostenida, una adecuada velocidad de procesamiento, el desarrollo del carácter selectivo de respuestas, de la memoria de trabajo, etc., las cuales se encuentran afectadas en su funcionamiento en la EP. Particularmente, respecto a la función denominativa del lenguaje, es necesario considerar que la relación entre la palabra y el objeto que denomina no es una simple relación asociacionista, entre estos elementos existe una relación estructural mucho más compleja (Christensen, et al., 2012; Cooper, y Sagar, 1993; Demakis, Sawyer, Fritz y Sweet, 2001; Dew y Cabeza, 2011; Fine, Delis, Paul y Filoteo, 2011; Martínez-Sánchez, 2010;).

La palabra refleja su contenido, su significado y su función generalizadora. Tanto la palabra como su significado no es permanente, sino que evoluciona con el desarrollo cultural del sujeto, esta evolución se manifiesta en la generalización que constituye el contenido de cada palabra, es su fundamento y su esencia (Luria 1980; Luria 1984; Luria 1995; Vigotsky, 1992).

Luria (1980) afirma, que la denominación de los objetos, de las acciones o cualidades mediante la palabra, es una de las principales cualidades del lenguaje; es a través de la palabra que se destacan todas las cualidades del objeto, esto es, se destacan las cualidades más específicas y esenciales del objeto y al mismo tiempo, ese objeto debe ser sometido al análisis y a la ubicación en una categoría determinada. Por lo anterior, la producción lingüística de palabras, ya sea por fonema o por campo semántico dependerá de variables no sólo motoras, sino que existen otras condiciones que influyen de manera determinante, como las variables demográficas, la edad, el sexo (Weiss, et. al, 2003) y el nivel educativo, el cual fortalece y amplía el almacén léxico o semántico, los mecanismos de recuperación y la memoria de trabajo de los alfabetos (Ostrosky-Solís y Lozano, 2012; Mathuranath, George, Cherian, Alexander, Sarma y Sarma, 2003; Ramírez, Ostrosky-Solís, Fernández y Ardila, 2005).

Asimismo, y de forma tradicional, se ha correlacionado la producción lingüística con algunos sectores anatómicos, concluyendo que la capacidad para generar palabras ante una consigna dada, se relaciona con el funcionamiento del lóbulo frontal (Baldo y Shimamura, 1998). Sin embargo, se ha postulado la existencia de sistemas neuronales diferenciados según se trate de tareas de fluidez verbal ante consigna fonética o ante consigna semántica (Cabeza, Ciaramelli, Olson y Moscovitch, 2008; Cabeza, Ciaramelli y Moscovitch, 2012; Herrera, Cuetos y Ribacoba, 2012). Con respecto a esta disociación, la fluidez ante consigna fonética se ha asociado al lóbulo frontal (Flores, 2010), mientras que en la fluidez ante consigna semántica intervendría mayoritariamente el lóbulo temporal, sin embargo, se ha evidenciado que el número de palabras

generadas en pruebas de fluidez semántica no son necesariamente sensibles a lesiones en una región específica del cerebro, sino a un daño difuso (Donovan, Siegert y McDowall, 1999; Martin, Wieler, Gee y Camicioli, 2009; Song, et al., 2011; Stokholm, Jørgensen y Vogel, 2013; Tirapu-Ustárrroz, Cordero-Andrés, Luna-Lario y Hernández-Goñi, 2017).

Del mismo modo, se ha reportado que en pruebas de fluidez verbal los pacientes con EP producen un número mayor de palabras que los pacientes con daño en los lóbulos frontales (Muñiz y Osuna, 2007). Asimismo, se ha encontrado que los pacientes con EP tienen un rango normal de fluidez verbal en pruebas que requieren la generación de palabras que comienzan con una letra en particular (Ostrosky-Solís, Lozano, Ramírez y Ardila, 2007; Thames, 2012). Sin embargo, la ejecución en tareas de fluidez que requieren de la generación de palabras dentro de una categoría semántica específica está afectada (Luna, Azcárate, Seijas y Tirapu, 2015).

Para el quinto objetivo específico se planteó estudiar y analizar **la escritura** en pacientes con EP sin demencia comparando los resultados con los obtenidos por sujetos sin deterioro neurocognitivo, con características sociodemográficas similares y se planteó la hipótesis que señala la existencia de diferencias significativas entre ambos grupos.

La capacidad de **Lectura** evaluada por el NEUROPSI, mostró que la tarea: *lectura en voz alta*, no existe diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. Los participantes de ambos grupos lograron llevar a cabo la lectura de un texto determinado, así como responder las preguntas planteadas al final del mismo. Estos resultados constatan lo encontrado en otros estudios,

donde argumentan que los pacientes con EP en etapas tempranas no presentan alteraciones cognitivas que repercutan en la funcionalidad de la lectura (Agosta et al., 2013; Fernández de Bobadilla, Pagonabarraga, Martínez-Horta, Pascual-Sedano, Campolongo y Kulisevsky, 2013; Hu et al., 2014; Martín et al., 2013). Sin embargo, a pesar de no se observaron alteraciones en este apartado, es necesario destacar que en el grupo de pacientes con EP, algunos de sus integrantes empezaron a mostrar una discreta disartria hipocinética, la cual afecta no sólo al proceso de la lectura en voz alta, sino a toda actividad que requiera la producción del lenguaje expresivo.

Para el sexto objetivo específico **se planteó estudiar y analizar la escritura** en pacientes con EP sin demencia comparando los resultados con los obtenidos por sujetos sin deterioro neurocognitivo, con características sociodemográficas similares y se planteó la hipótesis que señala la existencia de diferencias significativas entre ambos grupos.

La capacidad de Escritura evaluadas por el NEUROPSI, mostró que la tarea: **escritura a la copia** no guarda diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Sin embargo, las puntuaciones medias obtenidas por ambos grupos en la tarea **escritura al dictado**, presentan diferencias estadísticamente significativas a favor del grupo de comparación.

El grupo con EP mostró *micrografía, escritura ascendente, aglutinamiento y escritura descendente*. Estos resultados coinciden con los trabajos realizados por otros investigadores (Mestas y Salvador, 2013; García-Lorenzo, 2016; Rodríguez y Baquero, 2011; Scorticati y Michelli, 2006)

La disminución crónica de la concentración de la dopamina provoca rigidez muscular de las manos, imposibilitando la organización secuencial motora, misma que es indispensable para realizar los movimientos para el trazado de grafemas (Chong, 2015). El incremento de espasticidad de las manos provoca que la escritura se vuelva imprecisa, aglutinada y que la amplitud del movimiento sea corta, llegando a convertir el trazo gráfico en una línea discontinua, empeorando conforme avanza con la edad la enfermedad.

De esta forma, las producciones de estereotipos dinámicos motores se ven desfavorecidos durante la evolución de la EP. Sin embargo, existen condiciones como la escolaridad la cual fortalece a través de un adiestramiento especializado y dirigido, la conformación de estereotipos motores de nuevas habilidades motoras como la escritura. Luria (1984), afirmó que, en los estados iniciales de formación de un movimiento, este consiste en series de impulsos aislados; sin embargo, con el desarrollo de las habilidades motoras, los impulsos motores se sintetizan y cambian a estructuras cinestésicas integrales o melodías cinéticas, creando un fondo de reserva suficientemente estable capaz de garantizar procesos psicofisiológicos complejos, tales como el dibujo, la escritura, el lenguaje expresivo y la lectura. Por lo anterior, es necesario considerar que la escritura es un proceso mental complejo, el cual se puede desintegrar por múltiples causas.

I. M. Séchenov señaló que a pesar de que en el hombre las reacciones de disposición de la mano y del ojo son innatas, las capacidades para ver y tocar se desarrollan gradualmente, como desarrollo de su experiencia práctica que se acumula desde su infancia (Séchenov, 1978). Asimismo, investigadores como Ostrosky y Ardila, (1991), han mostrado que las ejecuciones de las poblaciones

con niveles socioculturales bajos, son más pobres en comparación con aquellas que son realizadas por sujetos procedentes de poblaciones socioculturales altas. Estos autores hipotetizan que el bajo rendimiento de las poblaciones con niveles de estudios inferiores se podría justificar porque la actividad escolarizada promueve el desarrollo de ejecución organizada de los movimientos voluntarios (Ostrosky-Solís y Lozano, 2012; Stephan, Meier, Zaugg y Kaelin-Lang, 2011). Esta estimulación permite desarrollar en los impulsos motores un destino preciso y diferenciado, recordemos que uno de los principales objetivos en la enseñanza escolar consiste en el desarrollo de la escritura, para la cual se exige una buena integración secuencial de movimientos voluntarios (Duchesne, 2016; Guevara-Silva, 2015; Toribio y Carod; 2015).

La escritura se constituye paulatinamente en un instrumento indispensable para todas las actividades de los grupos con niveles medios y altos de enseñanza, mientras que para las poblaciones analfabeta y con primaria incompleta no lo llega a ser (Ardila y Ostrosky, 1991). De esta forma, las poblaciones con EP tienen un desempeño más pobre en tareas que implican una serie de movimientos de secuencia compleja, en comparación con los sujetos sin EP. Además, Vigotsky (1978) se refiere al lenguaje escrito como una herramienta psicológica, que modifica la actividad y la estructura conjunta de las actividades mentales. El lenguaje escrito permite ver lo que se piensa, participa en la formación de conceptos, modifica la forma en que el sujeto realiza la recepción de los eventos externos y cambia el lenguaje (Ardila y Ostrosky, 1991; Miranda, et al., 2015; Quebradas, 2017; Riaño y Castellanos, 2015).

Para el séptimo objetivo específico se planteó **estudiar y analizar las funciones ejecutivas** en pacientes con EP sin demencia comparando los

resultados con los obtenidos por sujetos sin deterioro neurocognitivo, con características sociodemográficas similares y se planteó la hipótesis que señala la existencia de diferencias significativas entre ambos grupos.

Las capacidades de **funciones ejecutivas** evaluadas por el NEUROPSI, mostró que las tareas: *semejanzas, cálculo, secuenciación, cambio de posición de las manos, movimientos alternos de las dos manos y reacciones opuestas* no existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, lo que lleva a inferir que la EP no influye como factor modulador determinante o de riesgo para desarrollar alteraciones en este tipo de tareas. Sin embargo, las puntuaciones medias obtenidas por ambos grupos en las tareas *secuenciación y cambio de posición de las manos*, presentan diferencias estadísticamente significativas a favor del grupo de comparación. Son los participantes del grupo de comparación los que obtienen una puntuación media superior a la obtenida por los participantes del grupo 1, sujetos con EP sin demencia.

Estos hechos coinciden con los obtenidos por otras investigaciones (Chade, et al., 2008; Lipina y Segretín, 2015; Muñiz y Osuna, 2007), las cuales señalan que los pacientes con EP presentan alteraciones en el funcionamiento ejecutivo, reconociendo que las funciones ejecutivas son habilidades que requieren para un adecuado funcionamiento procesos de planificación y ejecución de actividades, incluyendo la formulación de la intención para iniciar una actividad, de atención selectiva, de un nivel óptimo de concentración para llevar a cabo una tarea, de habilidades de abstracción, de flexibilidad atencional que le permita cambiar el foco atencional, dividir los recursos atencionales entre varias tareas e inhibir información irrelevante, control mental, una autorregulación, una memoria de trabajo e por supuesto una inhibición de

impulsos (Flores, 2010; Cárdenas, 2013; Ledesma-González, 2017; Wagner, Shannon, Kahn y Buckner, 2005).

Muchas investigaciones han reportado que las alteraciones de las funciones ejecutivas que se presentan en pacientes con EP, se deben a los problemas de conexión de los ganglios basales a la parte inferior de los lóbulos frontales y al decremento de salidas dopaminérgicas y de neuronas colinérgicas, glutamatérgicas, triptaminérgicas, gabaérgicas, adrenérgicas, noradrenérgicas y serotoninérgicas (Delgado-Mejía, y Etchepareborda, 2013; Michalland, 2008; Silva-Tavares, et al., 2008).

Desde esta perspectiva, se sugiere que las desconexiones fronto-talámicas explican la pérdida de espontaneidad, de imaginación, la falta de iniciativa para realizar diferentes tipos de actividades, así como la presencia de conductas estereotipadas, de indiferencia ante situaciones específicas, de desinterés para llevar a cabo actividades de la vida diaria, de dependencia social y de falta de control intelectual (Almeida, Correa y Mencaroni, 2010; Brück, Kurki, Kaasinen, Vahlberg, y Rinne, 2004; Hirshorn y Thompson-Schill, 2006; Lipina, y Segretín, 2015; Miranda, et al, 2015).

El enlentecimiento para dar respuestas y la tendencia a verbalizar, pero no ejecutar movimientos correctos puede también dar evidencia de la implicación de los lóbulos frontales en la EP (Christensen, 2012; García-Peña, 2006; Henley, 2014; Muñiz y Osuna, 2007; Olde, Stoffers, Deijen, Stam y Berendse, 2013).). Existen también otras evidencias que señalan deficiencias en funciones mediadas por los lóbulos frontales, como son las respuestas demoradas y cambios en el set mental.

Sin embargo, a pesar de toda la diversidad con que se manifiestan las perturbaciones de la conducta en la EP como alteración secundaria de las desconexiones fronto-talámicas. La conducta del paciente deja de ser dirigida por un programa verbal consciente, es decir la función reguladora del lenguaje deja de ejercer su influencia sobre la actividad en general del sujeto.

El lenguaje no sólo sirve de medio de comunicación y de instrumento de codificación de la experiencia, es asimismo una de las formas más sustanciales de regulación de la conducta humana, elevando las distintas reacciones involuntarias al nivel de los complejos actos voluntarios y realizando el control sobre el transcurso de las formas conscientes, superiores de la actividad humana. Por otro lado, se ha observado que el paciente con EP no confronta (verifica) la acción realizada con la intención inicial, aunque es consciente (y en otros casos no lo es) de los errores cometidos, no los corrige por sí mismo. Los déficits en estas clases de tareas están asociados con patología en las proyecciones principales de los núcleos dorsomediales del tálamo a los sistemas frontales dorsolaterales y orbitales (Flores, 2010; Pedrero-Pérez, 2016, Sawamoto, et al., 2008).

Por lo anterior, a partir de los resultados obtenidos de la valoración neuropsicológica, podemos mencionar que el cuadro clínico que se presenta en los pacientes con EP, no sólo tiene una degradación motora diferente en cada uno de los sujetos que la padece, sino que se vuelve más heterogénea en cuanto a las alteraciones neuropsicológicas que se presentan, lo cual imposibilita realizar un cuadro clínico neuropsicológico general de la EP (Cárdenas, 2013; Delgado-Mejía, y Etchepareborda, 2013).

Sin embargo, las alteraciones que presentaron en su mayoría los pacientes con EP, mostraron que el compromiso de las desconexiones de los circuitos frontoestriados que unen a los ganglios basales con la corteza prefrontal dorsolateral, afecta de forma sistémica el adecuado funcionamiento de la actividad psicológica superior en los sujetos, manifestándose en alteraciones para la retención de información (*imposibilidad para inhibir estímulos externos, el carácter selectivo de los procesos atencionales se disminuyen, dificultades para regular, programar y verificar su actividad a través de su propio lenguaje externo, falta de control motor y perseveraciones*).

Asimismo, también podríamos decir que existen alteraciones que se relacionan con el inadecuado funcionamiento de las regiones posteriores cerebrales, concretamente las regiones temporo-parieto-occipitales (TPO), las cuales regulan la síntesis espacial simultánea, tanto en la percepción global como analítica así como alteraciones del lóbulo temporal, no en cuanto a la comprensión auditiva, sino en la memoria audioverbal y de las regiones occipitales que se relacionan con la retención visual (Schneider, 2016).

Las ejecuciones de algunos pacientes con EP de nuestra investigación, se caracterizaron por presentar errores en la copia y evocación de la figura semicompleja (rotación de elementos en espejo y falta de integración global de los elementos que componen la figura) y por presentar errores en la evocación de información verbal, mejorando cuando se realizan ayudas fonológicas y semánticas.

De esta forma, como se ha descrito en diversos trabajos (Cárdenas, 2013; Delgado-Mejía, y Etchepareborda, 2013; Christensen, 2012; García-Peña, 2006; Henley, 2014; Muñiz y Osuna, 2007;) podemos considerar que la falta de

sustancia nigra en las regiones de los ganglios basales, provoca al inicio de la enfermedad de Parkinson, alteraciones neurológicas relacionadas al funcionamiento motor, sin embargo, conforme progresa la disminución de dopamina, aparecerán alteraciones neuropsicológicas, relacionadas al funcionamiento frontal y/o al funcionamiento de regiones posteriores; por lo cual, el evaluador neuropsicológico debe considerar la posibilidad de llevar a cabo un análisis sindrómico del cuadro clínico manifiesto en el paciente, que le permita no sólo enumerar los síntomas que se presentan, sino hallar la base psicofisiológica de los defectos, permitiendo la realización de un mejor diagnóstico neuropsicológico y hallara sí, la posible superación (manejo/parcial) de los síntomas que presenta el paciente con EP.

Para el octavo objetivo específico se planteó estudiar y analizar **la memoria visuoespacial y verbal** en pacientes con EP sin demencia comparando los resultados con los obtenidos por sujetos sin deterioro neurocognitivo, con características sociodemográficas similares y se planteó la hipótesis que señala la existencia de diferencias significativas entre ambos grupos.

Las capacidades de tarea memoria visuoespacial y verbal, evaluadas por el NEUROPSI, mostró que las tareas: *memoria verbal*, *memoria verbal espontánea*, *memoria verbal por claves* y *memoria verbal por reconocimiento*, guardan diferencias estadísticamente significativas a favor del grupo de comparación sin EP. Estos resultados coinciden con los hallados por otros investigadores (Bartes, et al., 2013; Budson y Price, 2005; Ferrer, et al., 2013; Perea y Ladera, 2012; Ruiz, Pedrero y Lozoya, 2014), los cuales argumentan que existen múltiples alteraciones en la memoria en pacientes con EP, pero no

en todas sus formas y los síntomas varían en cada uno de los casos (Cabeza, et al., 2011; Ríos, Del Valle, Ramírez, Montoya y Londoño, 2016; Ruiz, Pedrero y Lozoya, 2014).

Es probable que la diversidad de los cuadros clínicos patológicos estén determinados no sólo por el tiempo de evolución de la enfermedad, sino por otras variables, tales como el carácter heterogéneo de las pruebas de evaluación de la memoria empleadas (*prueba de dígitos de Weschler, curva de memoria, pares de palabras, figura compleja de Rey, etc.*), enfermedades asociadas a la edad, la existencia de familiares con otro tipo de patologías degenerativas, la escolaridad formal, la actividad predominante a la que más tiempo se dedicó el paciente antes de la aparición de la enfermedad, pero sobre todo, al marco teórico-metodológico del que hace uso el grupo de investigación, ya que sus resultados pueden ser coincidentes o totalmente diferentes a lo hallado por otros (Folstein, Folstein, McHugh y Fanjiang, 2001; Galvin, 2015; Molina, 2016; Wechsler, 1997a; Wechsler, 1997b).

Lee y cols. (2003), reportaron que los pacientes con EP presentan dificultades para retener y evocar información de oraciones con una estructura gramatical compleja además de alteraciones en la memoria lógica, en la reproducción inmediata pero no así en la evocación de información con interferencia heterogénea. Estos autores proponen que al inicio de la EP se conservan funciones de codificación multimodal, permitiendo la reproducción de información sin mayores dificultades, sin embargo, conforme envejece el paciente con EP es probable que aparezca un deterioro cognitivo de mayor peso que aquel que surge en ancianos normales sin EP, lo que provoca que se agraven diversas funciones, entre ellas las mnésicas (Bellebaum, et al., 2016;

Levy, 2012; Weintraub, Moberg, Culbertson, Duda y Stern, 2004; Whittington, Podd y Stewart-Williams, 2006; Winder-Rhodes, 2015).

Posiblemente una explicación a las alteraciones de memoria que se observan en los pacientes con EP, la podríamos hallar en la relación que existe entre los frontales, los ganglios de la base y el tallo cerebral, la zona talámicas de la formación reticular, así como sus tractos (Beyer, et al., 2013; Castro-García, et al., 2006; Foo, 2016; Lichter y Cummings, 2001).

En la práctica clínica neurológica se ha observado que las alteraciones del archicortex pueden conducir a una disminución del tono cortical y por ende a una alteración de la impresión selectiva y en la retención de huellas, provocando una alteración general, involuntaria y modalmente inespecífica de la memoria (Luria, 1974). Asimismo, el proceso de retención y evocación de información tiene como base una intención (motivo/necesidad) estable que le permite recibir y codificar la información, para luego integrarla a zonas corticales específicas y finalmente clasificar la información recibida en datos elementales modalmente específicos (*visuales, auditivos o táctiles*), seleccionar los datos relevantes y finalmente reunirlos dentro de estructuras integrales y dinámicas (Ardila y Solís, 2008; Ardila y Surloff, 2005)

Como se expuso anteriormente, los pacientes con EP cursan con estados de desmotivación emocional para llevar a cabo diferentes tipos de tareas y por la aparición constante de estados de cansancio o fatiga, repercutiendo no sólo en los procesos atencionales sino también en la retención de información. Asimismo, se han hallado pacientes con EP que presentan una hipoactivación de áreas prefrontales dorsolaterales durante la ejecución de tareas que evalúan

funciones mnésicas y de ejecución (Henley, 2014; Muñiz y Osuna, 2007; Muñiz y Rodríguez, 2007; Sánchez, de la Casa Fages, Chicote y Pérez, 2015).

De esta forma, el análisis neuropsicológico de la actividad mnésica en pacientes con EP debe considerar que la memoria es un proceso activo y complejo, y que está determinado por motivos especiales y por las condiciones de la tarea para recordar; utiliza cierta estrategia y métodos apropiados que incrementan el volumen del material recordable, aumentan el tiempo durante el cual pueden retenerse y algunas veces llegan a abolir la acción inhibitoria de agentes irrelevantes e interferentes, los cuales pueden provocar el olvido del material propuesto (Brück, Kurki, Kaasinen, Vahlberg y Rinne, 2004; Luria, 1977).



---

**CAPITULO 7**

**CONCLUSIONES**

---



## 7. Conclusiones

- 1- Los sujetos con EP sin demencia presentan rendimientos por debajo de lo esperado en tareas que evalúan orientación temporal.
- 2- La orientación espacial y en persona, son normales.
- 3- Los sujetos con EP sin demencia presentan rendimientos superiores en tareas que evalúan la detección visual. La capacidad para expresar dígitos en regresión y realizar restas sucesivas, son normales.
- 4- En los sujetos con EP sin demencia la capacidad para codificar nueva información verbal y visoespacial, son normales.
- 5- La capacidad para encontrar palabras por vía visual, la repetición y comprensión verbal, son normales en pacientes con EP sin demencia.
- 6- Los rendimientos en tareas que evalúan fluidez verbal semántica y fluidez verbal fonológica, se encuentran por debajo de lo esperado.
- 7- La capacidad de lectura en voz alta y comprensión lectora en sujetos con EP sin demencia, son normales.
- 8- Los rendimientos en tareas de escritura al dictado se encuentran por debajo de lo esperado en sujetos con EP sin demencia.
- 9- La escritura a la copia es normal.
- 10- El razonamiento abstracto en pacientes con EP se encuentra dentro de los límites de normalidad.
- 11- Los sujetos con EP sin demencia presentan rendimientos por debajo de lo esperado en tareas que evalúan secuenciación.
- 12- La programación motora en pacientes con EP sin demencia es normal.

- 13- La memoria verbal en pacientes con EP sin demencia se encuentra por debajo de los límites de normalidad. El recuerdo se ve afectado tanto si la evocación de la información es espontánea, como con la ayuda de claves o en tareas de reconocimiento.
- 14- En memoria visoespacial los rendimientos en pacientes con EP sin demencia se encuentran por debajo de lo esperado.



---

## REFERENCIAS

---



## REFERENCIAS

- Aarsland, D., Andersen, K., Larsen, J. P., y Lolk, A. (2003). Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: An 8-year prospective study. *Archives of Neurology*, 60(3), 387-392. doi: [10.1001/archneur.60.3.387](https://doi.org/10.1001/archneur.60.3.387).
- Aarsland, D., Bronnick, K., Williams-Gray, C., Weintraub, D., Marder, K., Kulisevsky, J.,... y Santangelo, G. (2010). Mild cognitive impairment in Parkinson disease: A multicenter pooled analysis. *Neurology*, 75(12), 1062-1069. doi: [10.1212/WNL.0b013e3181f39d0e](https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181f39d0e)
- Aarsland, D., Litvan, I., Salmon, D., Galasko, D., Wentzel-Larsen, T., y Larsen, J. P. (2003). Performance on the dementia rating scale in Parkinson's disease with dementia and dementia with Lewy bodies: Comparison with progressive supranuclear palsy and Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery y Psychiatry*, 74(9), 1215-1220. doi: [10.1136/jnnp.74.9.1215](https://doi.org/10.1136/jnnp.74.9.1215)
- Aarsland, D., Brønnick, K., Larsen, J. P., Tysnes, O. B., Alves, G., y Norwegian ParkWest Study Group. (2009). Cognitive impairment in incident, untreated Parkinson disease the Norwegian ParkWest study. *Neurology*, 72(13), 1121-1126. doi: [10.1212/01.wnl.0000338632.00552.cb](https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000338632.00552.cb)
- Aarsland, D., y Kurz, M. W. (2010). The epidemiology of dementia associated with Parkinson disease. *Journal of the Neurological Sciences*, 289(1), 18-22. doi: [10.1016/j.jns.2009.08.034](https://doi.org/10.1016/j.jns.2009.08.034)
- Aarsland, D., Zaccai, J., y Brayne, C. (2005). A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 20(10), 1255-1263. doi: [10.1002/mds.20527](https://doi.org/10.1002/mds.20527)

- Ackermann, H. y Ziegler, W. (1991). Articulatory deficits in Parkinsonian dysarthria: An acoustic analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery y Psychiatry*, 54(12), 1093-1098.
- Agid, Y. (1987). Biochemistry of neurotransmitters in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2.
- Agosta, F., Canu, E., Stojković, T., Pievani, M., Tomić, A., Sarro, L., ... y Filippi, M. (2013). The topography of brain damage at different stages of Parkinson's disease. *Human Brain Mapping*, 34(11), 2798-2807. doi: 10.1002/hbm.22101.
- Aguilera, J. F. C. (2012). Charcot y su legado a la Medicina. *Gaceta Médica de México*, 148(3), 321-326.
- Agúndez, J. A., García-Martín, E., Alonso-Navarro, H., y Jiménez-Jiménez, F. J. (2013). Anti-Parkinson's disease drugs and pharmacogenetic considerations. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 9(7), 859-874. doi: [10.1517/17425255.2013.789018](https://doi.org/10.1517/17425255.2013.789018)
- Aharon-Peretz, J., Rosenbaum, H., y Gershoni-Baruch, R. (2004). Mutations in the glucocerebrosidase gene and Parkinson's disease in Ashkenazi Jews. *New England Journal of Medicine*, 351(19), 1972-1977. doi [10.1056/NEJMoa033277](https://doi.org/10.1056/NEJMoa033277)
- Akinyemi, R. O., Okubadejo, N. N., Akinyemi, J. O., Owolabi, M. O., Owolabi, L. F., y Ogunniyi, A. (2008). Cognitive dysfunction in Nigerians with Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 23(10), 1378-1383. doi:10.1002/mds.22087
- Tedrus, G. M. A. S., Fonseca, L. C., y Kange, P. M. (2010). Parkinson's disease: Impact of clinical and cognitive aspects on quality of life. *Dementia &*

- Neuropsychologia*, 4(2), 131-137. doi: org/10.1590/S1980-57642010DN40200010.
- Alonso-Recio, L., Martín, P., Carvajal, F., Ruiz, M., y Serrano, J.M. (2013). A holistic analysis of relationship between executive function and memory in Parkinson's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 35(2), 147-159. doi: 10.1080/13803395.2012.758240.
- Alonso-Prieto, E., Esteban, E. M., Trujillo-Matienzo, C., Lara-Fernández, G. E., Roussó-Viota, T., y Cordero-Eiriz, A. (2003). Alteraciones específicas de la atención en estadios tempranos de la enfermedad de Parkinson. *Revista de Neurología*, 36(11), 1015-1018.
- Altmann, L. J., y Troche, M. S. (2011). High-level language production in Parkinson's disease: A review. *Parkinson's Disease*, 2011. doi: 10.4061/2011/238956.
- Amick, M. M., Schendan, H. E., Ganis, G., y Cronin-Golomb, A. (2006). Frontostriatal circuits are necessary for visuomotor transformation: Mental rotation in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 44(3), 339-349. doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2005.06.002
- Apaydin, H., Ahlskog, J. E., Parisi, J. E., Boeve, B. F., y Dickson, D. W. (2002). Parkinson disease neuropathology: Later-developing dementia and loss of the levodopa response. *Archives of Neurology*, 59(1), 102-112. doi: 10.1001/archneur.59.1.102
- Apostolova, L. G., Beyer, M., Green, A. E., Hwang, K. S., Morra, J. H., Chou, Y. Y., ... y Cummings, J. L. (2010). Hippocampal, caudate, and ventricular changes in Parkinson's disease with and without dementia. *Movement Disorders*, 25(6), 687-695. doi: 10.1002/mds.22799

- 
- Ardila, A., y Surloff, C. (2012). Executive dysfunction. *San Diego: Medlink Neurology*.
- Ardila, A. (2008). On the evolutionary origins of executive functions. *Brain and Cognition*, 68(1), 92-99. doi:10.1016/j.bandc.2008.03.003
- Ardila, A., y Ostrosky-Solís, F. (2008). Desarrollo histórico de las funciones ejecutivas. *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias*, 8(1), 1-21.
- Ardila, A., Ostrosky-Solis, F., Rosselli, M., y Gómez, C. (2000). Age-related cognitive decline during normal aging: The complex effect of education. *Archives of clinical neuropsychology*, 15(6), 495-513. doi.org/10.1016/S0887-6177(99)00040-2
- Argandoña-Palacios, L., Perona-Moratalla, A., Hernández-Fernández, F., Díaz-Maroto, I., y García-Muñozguren, S. (2010). Trastornos no motores de la enfermedad de Parkinson: Introducción y generalidades. *Revista de Neurología*, 50(Supl. 2), 1-5.
- Arriagada, P. (2016). Neuropatología de las demencias neurodegenerativas. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 27(3), 297-308. doi: 10.1016/j.rmclc.2016.06.004
- Ashburner, J. (2007). A fast diffeomorphic image registration algorithm. *Neuroimage*, 38(1), 95-113. doi: 10.1016/j.neuroimage.2007.07.007
- Ashburner, J. y Friston, K. J., (2000). Voxel-based morphometry—the methods. *Neuroimage*, 11(6), 805-821. doi: 10.1006/nimg.2000.0582
- Ashburner, J., y Friston, K. J. (2005). Unified segmentation. *Neuroimage*, 26(3), 839-851. doi:10.1016/j.neuroimage.2005.02.018
-

- Ashrafi, F., Zali, A., Pakdaman, H., y Johari, K. (2012). Cognitive impairments in Parkinson's disease: Evidence from an Iranian population. *Iranian Journal of Neurology*, 11(4), 151.
- Athey, R. J., Porter, R. W., y Walker, R. W. (2005). Cognitive assessment of a representative community population with Parkinson's disease (PD) using the Cambridge Cognitive Assessment–Revised (CAMCOG-R). *Age and Ageing*, 34(3), 268-273. doi.org/10.1093/ageing/afi098
- Avila-Luna, A., y Bueno-Nava, A. (2014). Los ganglios basales: La participación dopaminérgica estriatal. *Investigación en Discapacidad*, 3(1), 19-24. <http://www.medigraphic.com/pdfs/invdiss/ir-2014/ir141c.pdf>
- Baig, F., Lawton, M. A., Rolinski, M., Ruffmann, C., Klein, J. C., Nithi, K., ... y Hu, M. T. (2017). Personality and addictive behaviours in early Parkinson's disease and REM sleep behaviour disorder. *Parkinsonism y Related Disorders*, 37, 72-78. doi: 10.1016/j.parkreldis.2017.01.017
- Ballard, C. G., Aarsland, D., McKeith, I., O'Brien, J., Gray, A., Cormack, F., ... y Brown, R. (2002). Fluctuations in attention PD dementia vs DLB with Parkinsonism. *Neurology*, 59(11),1714-1720. doi.org/10.1212/01.WNL.0000036908.39696.FD
- Barron KD. Pathology. In Factor SA, Weiner WJ, eds. Parkinson's disease. Diagnosis and clinical management. New York: Demos; 2002. p. 183-93. doi.org/10.1136/jnnp.2003.020800
- Bartés i Serrallonga, M., Adan, A., Solé-Casals, J., Caldú i Ferrus, X., Falcón, C., Pérez Pàmies, M., ... y Serra Grabulosa, J. M. (2014). Bases cerebrales de la atención sostenida y la memoria de trabajo: Un estudio de resonancia magnética funcional basado en el Continuous Performance Test.

- Baumann, C. R. (2012). Epidemiology, diagnosis and differential diagnosis in Parkinson's disease tremor. *Parkinsonism y Related Disorders*, 18, S90-S92. doi.org/10.1016/S1353-8020(11)70029-3
- Bayer, A. (1998). Diagnosis and management of cognitive disorders. *Principles and Practice of Geriatric Medicine*, 2, 999-1006.
- Beigi, M., Wilkinson, L., Gobet, F., Parton, A., y Jahanshahi, M. (2016). Levodopa medication improves incidental sequence learning in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 93, 53-60. doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2016.09.019
- Beiske, A. G., Loge, J. H., Rønningen, A., y Svensson, E. (2009). Pain in Parkinson's disease: Prevalence and characteristics. *PAIN®*, 141(1-2), 173-177. doi.org/10.1016/j.pain.2008.12.004
- Beitz, J. M. (2014). Parkinson's disease: A review. *Front Biosci*, S6, 65 – 74. doi: 10.2741/S415.
- Bejjani, B. P., Arnulf, I., Demeret, S., Damier, P., Bonnet, A. M., Houeto, J. L., y Agid, Y. (2000). Levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: Is sensitization reversible? *Annals of Neurology*, 47(5), 655-658. doi.org/10.1002/1531-8249(200005)47:5<655::AID-ANA16>3.0.CO;2-#
- Benedet Álvarez, M. J., y Alexandre, M. A. (1998). Test de aprendizaje verbal España Complutense. *Madrid: TEA*.
- Bellebaum, C., Kobza, S., Ferrea, S., Schnitzler, A., Pollok, B., y Südmeyer, M. (2016). Strategies in probabilistic feedback learning in Parkinson patients OFF medication. *Neuroscience*, 320, 8-18. doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.01.060

- 
- Beyer, M. K., Bronnick, K. S., Hwang, K. S., Bergsland, N., Tysnes, O. B., Larsen, J. P., ... y Apostolova, L. G. (2013). Verbal memory is associated with structural hippocampal changes in newly diagnosed Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *84*(1), 23-28. doi: 10.1136/jnnp-2012-303054
- Biglan, K. M., Schwid, S., Eberly, S., Blindauer, K., Fahn, S., Goren, T., ... y Stern, M. (2006). Rasagiline improves quality of life in patients with early Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *21*(5), 616-623. doi: 10.1002/mds.20764
- Birn, R. M., Kenworthy, L., Case, L., Caravella, R., Jones, T. B., Bandettini, P. A., y Martin, A. (2010). Neural systems supporting lexical search guided by letter and semantic category cues: A self-paced overt response fMRI study of verbal fluency. *Neuroimage*, *49*(1), 1099-1107. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.07.036
- Biundo, R., Weis, L., Facchini, S., Formento-Dojot, P., Vallelunga, A., Pilleri, M., y Antonini, A. (2014). Cognitive profiling of Parkinson disease patients with mild cognitive impairment and dementia. *Parkinsonism y Related Disorders*, *20*(4), 394-399. doi:10.1016/j.parkreldis.2014.01.009
- Bocanegra, Y., Trujillo-Orrego, N., y Pineda, D. (2014). Demencia y deterioro cognitivo leve en la enfermedad de Parkinson: Una revisión. *Revista de Neurología*, *59*(12), 555-569.
- Bokura, H., Yamaguchi, S., y Kobayashi, S. (2005). Event-related potentials for response inhibition in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, *43*(6), 967-975. doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2004.08.010
- Cédric A. Bouquet, Véronique Bonnaud y Roger Gil (2010) Investigation of supervisory attentional system functions in patients with Parkinson's disease

- 
- Using the Hayling Task. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 25:6, 751-760. doi: 10.1076/jcen.25.6.751.16478
- Braak, H., y Del Tredici, K. (2009). *Neuroanatomy and Pathology of Sporadic Parkinson's Disease (Advances in anatomy, embryology and cell biology; 201)*. Springer Berlin Heidelberg.
- Braak, H., Del Tredici, K., Rüb, U., De Vos, R. A., Steur, E. N. J., y Braak, E. (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging*, 24(2), 197-211. doi.org/10.1016/S0197-4580(02)00065-9
- Brand, M., Labudda, K., Kalbe, E., Hilker, R., Emmans, D., Fuchs, G., ... y Markowitsch, H. J. (2004). Decision-making impairments in patients with Parkinson's disease. *Behavioural Neurology*, 15(3-4), 77-85. doi.org/10.1155/2004/578354
- Brefel-Courbon, C., Payoux, P., Thalamas, C., Ory, F., Quelven, I., Chollet, F., ... y Rascol, O. (2005). Effect of levodopa on pain threshold in Parkinson's disease: A clinical and positron emission tomography study. *Movement Disorders*, 20(12), 1557-1563. doi.org/10.1002/mds.20629
- Brighina, L., Riva, C., Bertola, F., Saracchi, E., Fermi, S., Goldwurm, S., ... y Ferrarese, C. (2013). Analysis of vesicular monoamine transporter 2 polymorphisms in Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging*, 34(6), 1712-e9. doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2012.12.020
- Broeders, M., Velseboer, D. C., de Bie, R., Speelman, J. D., Muslimovic, D., Post, B., ... y Schmand, B. (2013). Cognitive change in newly-diagnosed patients with Parkinson's disease: A 5-year follow-up study. *Journal of the International*
-

- Neuropsychological Society*, 19(6), 695-708.  
doi.org/10.1017/S1355617713000295.
- Bronnick, K., Emre, M., Lane, R., Tekin, S., y Aarsland, D. (2007). Profile of cognitive impairment in dementia associated with Parkinson's disease compared with Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery y Psychiatry*, 78(10), 1064-1068. doi.org/10.1136/jnnp.2006.108076.
- Brønneck, K., Alves, G., Aarsland, D., Tysnes, O. B., y Larsen, J. P. (2011). Verbal memory in drug-naive, newly diagnosed Parkinson's disease. The retrieval deficit hypothesis revisited. *Neuropsychology*, 25(1), 114. doi.org/10.1037/a0020857.
- Brown, R. G., y Marsden, C. D. (1990). Cognitive function in Parkinson's disease: From description to theory. *Trends in Neurosciences*, 13(1), 21-29. doi.org/10.1016/0166-2236(90)90058-I.
- Brück, A., Kurki, T., Kaasinen, V., Vahlberg, T., y Rinne, J. O. (2004). Hippocampal and prefrontal atrophy in patients with early non-demented Parkinson's disease is related to cognitive impairment. *Journal of Neurology, Neurosurgery y Psychiatry*, 75(10), 1467-1469. doi: 10.1136/jnnp.2003.031237.
- Bruna, O., y Roig, C., y Junqué, C., y Vendrell, P., y Grau Veciana, J. (2000). Relación entre las alteraciones visoespaciales y los parámetros oculomotores en la Enfermedad de Parkinson. *Psicothema*, 12 (2), 187-191.
- Bruna, O., Subirana, J., Villalta, V., Virgili, C., y Junqué, C. (2008). Alteraciones neuropsicológicas y de la fluencia verbal en la Enfermedad de Parkinson. *Revista de Logopedia, Foniatría y Audiología*, 28(1), 8-14. doi.org/10.1016/S0214-4603(08)70041-X

- 
- Budson, D.A.E. y Price, H.B. (2005). Disfunción de Memoria. *New Englan. Journal of Medicine*, 352, 692-699.
- Buervenich, S., Carmine, A., Galter, D., Shahabi, H. N., Johnels, B., Holmberg, B., ... y Tienari, P. J. (2005). A rare truncating mutation in ADH1C (G78Stop) shows significant association with Parkinson disease in a large international sample. *Archives of Neurology*, 62(1), 74-78. doi:10.1001/archneur.62.1.74
- Burton, E. J., McKeith, I. G., Burn, D. J., Williams, E. D., y 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(4), 791-800. doi.org/10.1093/brain/awh088
- Buter, T. C., Van den Hout, A., Matthews, F. E., Larsen, J. P., Brayne, C., y Aarsland, D. (2008). Dementia and survival in Parkinson disease A 12-year population study. *Neurology*, 70(13), 1017-1022. doi.org/10.1212/01.wnl.0000306632.43729.24
- Caballol, N., Martí, M. J., y Tolosa, E. (2007). Cognitive dysfunction and dementia in Parkinson disease. *Movement Disorders*, 22(S17). doi.org/10.1002/mds.21677
- Cabeza, R., Ciaramelli, E., Olson, I. R., y Moscovitch, M. (2008). The parietal cortex and episodic memory: An attentional account. *Nature Reviews Neuroscience*, 9(8), 613. doi:10.1038/nrn2459.
- Cabeza, R., Ciaramelli, E., y Moscovitch, M. (2012). Cognitive contributions of the ventral parietal cortex: An integrative theoretical account. *Trends in Cognitive Sciences*, 16(6), 338-352. doi.org/10.1016/j.tics.2012.04.008
- Cabeza, R., Mazuz, Y. S., Stokes, J., Kragel, J. E., Woldorff, M. G., Ciaramelli, E., ... y Moscovitch, M. (2011). Overlapping parietal activity in memory and

- perception: Evidence for the attention to memory model. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 23(11), 3209-3217. doi.org/10.1162/jocn\_a\_00065
- Cahn-Weiner, D. A., Grace, J., Ott, B. R., Fernandez, H. H., y Friedman, J. H. (2002). Cognitive and behavioral features discriminate between Alzheimer's and Parkinson's disease. *Cognitive and Behavioral Neurology*, 15(2), 79-87.
- Cairns, N. J. (2016). Genome-wide analysis of genetic correlation in dementia with Lewy bodies, Parkinson's and Alzheimer's diseases. doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2015.10.028
- Calderón, J. L., Bolaños-Jiménez, R., Carrillo-Ruiz, José y Rivera-Silva, G. (2010). Interpretación neuroanatómica de los principales síntomas motores y no motores de la enfermedad de Parkinson. *Revista Mexicana de Neurociencias* 11(3), 218-225.
- Caligiore, D., Mustile, M., Spalletta, G., y Baldassarre, G. (2017). Action observation and motor imagery for rehabilitation in Parkinson's disease: A systematic review and an integrative hypothesis. *Neuroscience y Biobehavioral Reviews*, 72, 210-222. doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.11.005
- Campdelacreu, J. (2014). Enfermedad de Parkinson y enfermedad de Alzheimer: factores de riesgo ambientales. *Neurología*, 29(9), 541-549. doi.org/10.1016/j.nrl.2012.04.001
- Carbutt, S., Duff, J., Yarnall, A., Burn, D. J., y Hudson, G. (2015). Variation in complement protein C1q is not a major contributor to cognitive impairment in Parkinson's disease. *Neuroscience Letters*, 594, 66-69. doi.org/10.1016/j.neulet.2015.03.048

- Cárdenas, A. (2013). *Características de las funciones ejecutivas en la enfermedad de Parkinson*. Universidad Nacional Autónoma de México, México, 1-190.
- Castro, A. y Buriticá, O. (2014). Enfermedad de Parkinson: Criterios diagnósticos, factores de riesgo y de progresión, y escalas de valoración del estadio clínico. *Acta Neurológica de Colombia*; 30(4), 300-306.
- Castro Toro, Aracelly, y Buriticá, Omar Freddy. (2014). Enfermedad de Parkinson: Criterios diagnósticos, factores de riesgo y de progresión, y escalas de valoración del estadio clínico. *Acta Neurológica Colombiana*, 30(4), 300-306.
- Castro, A., Valdeoriola, F., Linazaroso, G., Rodríguez-Oroz, M.C., Stochi, F., Marín, C., y Cols., (2005). Optimización del uso de la levodopa en la enfermedad de Parkinson: Papel de la combinación levodopa-carbidopa-entacapona, *Neurología*, 20(4) 180-188.
- Castro-García, A., Sesar-Ignacio, A., Ares-Pensado, B., Relova-Quinteiro, J. L., Gelabert-González, M., Martínez-Rumbo, R., y Noya-García, M. (2006). Complicaciones psiquiátricas y cognitivas de la estimulación subtalámica en la enfermedad de Parkinson. *Revista de Neurología*, 43(4), 218-22.
- Cavanna, A. E., y Trimble, M. R. (2006). The precuneus: A review of its functional anatomy and behavioural correlates. *Brain*, 129(3), 564-583. doi.org/10.1093/brain/awl004
- Caviness, J. N., Driver-Dunckley, E., Connor, D. J., Sabbagh, M. N., Hentz, J. G., Noble, B., ... y Adler, C. H. (2007). Defining mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 22(9), 1272-1277. doi.org/10.1002/mds.21453

- 
- Caviness, J. N., Hentz, J. G., Evidente, V. G., Driver-Dunckley, E., Samanta, J., Mahant, P., ... y Adler, C. H. (2007). Both early and late cognitive dysfunction affects the electroencephalogram in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 13(6), 348-354. doi.org/10.1016/j.parkreldis.2007.01.003
- Caviness, J. N., Lue, L., Adler, C. H., y Walker, D. G. (2011). Parkinson's disease dementia and potential therapeutic strategies. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 17(1), 32-44. doi.org/10.1111/j.1755-5949.2010.00216.x
- Cersosimo, M. G., Scorticati, M. C., y Micheli, F. E. (2000). Amantadina en el tratamiento de las diskinesias inducidas por levodopa en la enfermedad de Parkinson. *MEDICINA (Buenos Aires)*, 60(3), 321-325.
- Cervantes-Arriaga, A., Rodríguez-Violante, M., Bazán-Rodríguez, L., De La Cruz-Landero, A. Camacho-Ordoñez, A., González-Latapi y Velázquez-Osuna, S. (2014). Adherencia y percepción del tratamiento antiparkinsoniano en pacientes mexicanos con enfermedad de Parkinson. *Revista Mexicana de Neurociencias Enero-Febrero*, 15(1), 11-17.
- Cervantes-Arriaga, A., Rodríguez-Violante, M., López-Ruiz, M., Estrada-Bellmann, I., Zuñiga-Ramírez, C., Otero-Cerdeira, E., ... y Martínez-Ramírez, D. (2013). Caracterización de la enfermedad de Parkinson en México: Estudio ReMePARK. *Gaceta Médica de México*, 149(5), 497-501.
- Chacón de Antonio, J. (2010). Concepto de enfermedad de Parkinson. Enfermedad multisistémica: ¿Todos los núcleos son iguales? *Revista de Neurología*, 50(Supl. 4), 2-3.
- Chade, A., Roca, M., Torralva, T., Gleichgerrcht, E., Fabbro, N., Gómez Arévalo, G., ... & Manes, F. (2008). Detecting cognitive impairment in patients with Parkinson's disease using a brief cognitive screening tool: Addenbrooke's

- Cognitive Examination (ACE). *Dementia & Neuropsychologia*, 2(3), 197-200. doi.org/10.1590/S1980-57642009DN20300006.
- Chartier-Harlin, M. C., Kachergus, J., Roumier, C., Mouroux, V., Douay, X., Lincoln, S., ... y Waucquier, N. (2004). Alfa-synuclein locus duplication as a cause of familial Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, 364(9440), 1167-1169. doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17103-1
- Chaudhuri, K. R., Healy, D. G., y Schapira, A. H. (2006). Non-motor symptoms of Parkinson's disease: Diagnosis and management. *The Lancet Neurology*, 5(3), 235-245. doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70373-8
- Chávez-León, Enrique, Ontiveros-Uribe, Martha Patricia, y Carrillo-Ruiz, José Damián. (2013). La enfermedad de Parkinson: Neurología para psiquiatras. *Salud Mental*, 36(4), 315-324.
- Chong, T. T. J., Bonnelle, V., Manohar, S., Veromann, K. R., Muhammed, K., Tofaris, G. K., ... y Husain, M. (2015). Dopamine enhances willingness to exert effort for reward in Parkinson's disease. *Cortex*, 69, 40-46. doi.org/10.1016/j.cortex.2015.04.003
- Christensen, T. A., Almryde, K. R., Fidler, L. J., Lockwood, J. L., Antonucci, S. M., y Plante, E. (2012). Modulating the focus of attention for spoken words at encoding affects frontoparietal activation for incidental verbal memory. *Journal of Biomedical Imaging*, 2012, 3. doi.org/10.1155/2012/579786
- Clarke C. y Moore AP. (2005). Parkinson's Disease. *Clinic Evidence*, 13,1-4.
- Cock, M. R., Matute, E., y Jurado, M. B. (2008). Las funciones ejecutivas a través de la vida. *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias*, 8(1), 23-46. ISSN-e 0124-1265.

- 
- Collado-Vázquez, S., Cano-de-la-Cuerda, R., y Carrillo, J. M. (2014). La enfermedad de Parkinson en la literatura, el cine y la televisión. *Revista de Neurología*, 58(3), 133-141.
- Cooper, J. A., Sagar, H. J., Jordan, N., Harvey, N. S., y Sullivan, E. V. (1991). Cognitive impairment in early, untreated Parkinson's disease and its relationship to motor disability. *Brain*, 114(5), 2095-2122. doi.org/10.1093/brain/114.5.2095
- Cooper, J. A., y Sagar, H. J. (1993). Incidental and intentional recall in Parkinson's disease: An account based on diminished attentional resources. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 15(5), 713-731. doi.org/10.1080/01688639308402591
- Coppedè, F. (2012). Genetics and epigenetics of Parkinson's disease. *The Scientific World Journal*, 2012. doi.org/10.1100/2012/489830
- Costafreda, S. G., Fu, C. H., Lee, L., Everitt, B., Brammer, M. J., y David, A. S. (2006). A systematic review and quantitative appraisal of fMRI studies of verbal fluency: Role of the left inferior frontal gyrus. *Human Brain Mapping*, 27(10), 799-810. doi.org/10.1002/hbm.20221
- Cummings, J. L. (1988). The dementias of Parkinson's disease: Prevalence, characteristics, neurobiology, and comparison with dementia of the Alzheimer type. *European Neurology*, 28, 15-23.
- Cuevas-Esteban, J., Campayo, A., Haro, J. M., Guerrero-Morcillo, A., y Lobo, A. (2016). Parkinsonismo, depresión y demencia: Una tríada asoladora que debe investigarse.
- Custodio, N., Alva-Díaz, C., Becerra-Becerra, Y., Montesinos, R., Lira, D., Herrera-Pérez, E., ... y Valeriano-Lorenzo, E. (2016). Rendimiento en

- pruebas cognitivas breves, de adultos mayores con demencia en estadios avanzados, residentes de una comunidad urbana de Lima, Perú. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, 33, 662-669. doi.org/10.17843/rpmesp.2016.334.2549
- Custodio, N., Bendezú, L., Castro-Suárez, S., Herrera-Pérez, E., Lira, D., Montesinos, R., ... y Núñez del Prado, L. (2013). Características neuropsicológicas de pacientes con deterioro cognitivo leve y demencia asociada a la enfermedad de Parkinson. *Revista de Neuro-Psiquiatría*, 76(4).
- Dalaker, T. O., Zivadinov, R., Larsen, J. P., Beyer, M. K., Cox, J. L., Alves, G., ... y Aarsland, D. (2010). Gray matter correlations of cognition in incident Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 25(5), 629-633. doi.org/10.1002/mds.22867
- Hughes, A. J., Daniel, S. E., Kilford, L., y Lees, A. J. (1992). Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: A clinico-pathological study of 100 cases. *Journal of Neurology, Neurosurgery y Psychiatry*, 55(3), 181-184. doi.org/10.1136/jnnp.55.3.181
- De Lau, L. M., y Breteler, M. M. (2006). Epidemiology of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, 5(6), 525-535. doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70471-9
- De Lau, L. M. L., Giesbergen, P. C. L. M., De Rijk, M. C., Hofman, A., Koudstaal, P. J., y Breteler, M. M. B. (2004). Incidence of Parkinsonism and Parkinson disease in a general population, The Rotterdam Study. *Neurology*, 63(7), 1240-1244.
- Deane, K., Spieker, S., y Clarke, C. E. (2004). Catechol-O-methyltransferase inhibitors for levodopa-induced complications in Parkinson's disease. *The Cochrane Library*. doi: 10.1002/14651858.CD004554.pub2

- 
- Delgado-Mejía, I., y Etchepareborda, M. C. (2013). Trastornos de las funciones ejecutivas. Diagnóstico y tratamiento. *Revista de Neurología*, 57(1), 95-103.
- Demakis, G. J., Sawyer, T. P., Fritz, D., y Sweet, J. J. (2001). Incidental recall on WAIS-R digit symbol discriminates Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Journal of Clinical Psychology*, 57(3), 387-394. [doi.org/10.1002/jclp.1020](https://doi.org/10.1002/jclp.1020)
- Derambure, P., Defebvre, L., Dujardin, K., Bourriez, J. L., Jacquesson, J. M., Destee, A., y Guieu, J. D. (1993). Effect of aging on the spatio-temporal pattern of event-related desynchronization during a voluntary movement. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*, 89(3), 197-203. doi: org/10.1016/0168-5597(93)90133-A
- Dew, I. T., y Cabeza, R. (2011). The porous boundaries between explicit and implicit memory: Behavioral and neural evidence. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1224(1), 174-190. doi.org/10.1111/j.1749-6632.2010.05946.x
- Dick, F. D., De Palma, G., Ahmadi, A., Scott, N. W., Prescott, G. J., Bennett, J., ... y Haites, N. (2007). Environmental risk factors for Parkinson's disease and Parkinsonism: The GeoParkinson study. *Occupational and Environmental Medicine*, 64(10), 666-672. doi.org/10.1136/oem.2006.027003
- Di Fonzo, A., Chien, H. F., Socal, M., Giraudo, S., Tassorelli, C., Iliceto, G., ... y Marini, P. (2007). ATP13A2 missense mutations in juvenile Parkinsonism and young onset Parkinson disease. *Neurology*, 68(19), 1557-1562. [doi.org/10.1212/01.wnl.0000260963.08711.08](https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000260963.08711.08)
- Diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad de Parkinson inicial y avanzada en el tercer nivel de atención, México: Secretaría de Salud, 2010.

- 
- Diazgranados, J. A., Chan, L., Gomez, L. F., Lozano, A. F., y Ramirez, M. (2011). Descripción de la población de pacientes con enfermedad de Parkinson en un centro médico neurológico en la ciudad de Cali, Colombia. *Acta Neurologica Colombia*, 27(4), 205-10.
- Dickson, D. W. (2012). Parkinson's disease and Parkinsonism: Neuropathology. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2(8). doi: 10.1101/cshperspect.a009258
- Dirnberger, G., y Jahanshahi, M. (2013). Executive dysfunction in Parkinson's disease: A review. *Journal of Neuropsychology*, 7(2), 193-224. doi: 10.1111/jnp.12028
- Donovan, K., Siegert, R., McDowall, J., y Abernethy, D. (1999). Clustering and switching in verbal fluency in Parkinson's disease. *New Zealand Journal of Psychology*, 28(1), 61.
- Dorsey, E., Constantinescu, R., Thompson, J. P., Biglan, K. M., Holloway, R. G., Kieburtz, K., ... y Tanner, C. M. (2007). Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology*, 68(5), 384-386. doi:[org/10.1212/01.wnl.0000247740.47667.03](https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000247740.47667.03)
- Dos Santos, C. M., Balardin, J. B., Irigaray, T. Q., Schröder, N., Rieder, C. R., y Bromberg, E. (2010). Incidental encoding strategies did not improve contextual memory in Parkinson's disease patients. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 24(5), 450-456. [doi.org/10.1177/1545968309355987](https://doi.org/10.1177/1545968309355987)
- Duchesne, C., Gheysen, F., Boré, A., Albouy, G., Nadeau, A., Robillard, M. E., ... y Doyon, J. (2016). Influence of aerobic exercise training on the neural
-

- correlates of motor learning in Parkinson's disease individuals. *NeuroImage: Clinical*, 12, 559-569. [doi.org/10.1016/j.nicl.2016.09.011](https://doi.org/10.1016/j.nicl.2016.09.011)
- Dujardin, K., Duhamel, A., Delliaux, M., Thomas-Antérion, C., Destée, A., y Defebvre, L. (2010). Cognitive complaints in Parkinson's disease: Its relationship with objective cognitive decline. *Journal of Neurology*, 257(1), 79. [doi.org/10.1007/s00415-009-5268-2](https://doi.org/10.1007/s00415-009-5268-2)
- Dujardin, K., Leentjens, A. F., Langlois, C., Moonen, A. J., Duits, A. A., Carette, A. S., y Duhamel, A. (2013). The spectrum of cognitive disorders in Parkinson's disease: A data-driven approach. *Movement Disorders*, 28(2), 183-189. [doi.org/10.1002/mds.25311](https://doi.org/10.1002/mds.25311)
- Dujardin, K., y Laurent, B. (2003). Dysfunction of the human memory systems: Role of the dopaminergic transmission. *Current Opinion in Neurology*, 16(S2), S11-6.
- Duvoisin, R. C. (1998). Role of genetics in the cause of Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 13(1), 7-12.
- Elgh, E., Domellöf, M., Linder, J., Edström, M., Stenlund, H., y Forsgren, L. (2009). Cognitive function in early Parkinson's disease: A population-based study. *European Journal of Neurology*, 16(12), 1278-1284. [doi.org/10.1111/j.1468-1331.2009.02707.x](https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2009.02707.x)
- Elbaz, A., Clavel, J., Rathouz, P. J., Moisan, F., Galanaud, J. P., Delemotte, B., ... y Tzourio, C. (2009). Professional exposure to pesticides and Parkinson disease. *Annals of Neurology*, 66(4), 494-504. [doi.org/10.1002/ana.21717](https://doi.org/10.1002/ana.21717)
- Elmer, L., Schwid, S., Eberly, S., Goetz, C., Fahn, S., Kieburtz, K., ... y Prisco, U. L. (2006). Rasagiline-associated motor improvement in PD occurs without

- worsening of cognitive and behavioral symptoms. *Journal of the Neurological Sciences*, 248(1), 78-83. doi: [10.1016/j.jns.2006.05.014](https://doi.org/10.1016/j.jns.2006.05.014)
- Emre, M., Aarsland, D., Brown, R., Burn, D. J., Duyckaerts, C., Mizuno, Y., ... y Goldman, J. (2007). Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 22(12), 1689-1707. [doi.org/10.1002/mds.21507](https://doi.org/10.1002/mds.21507)
- Estega-Alustiza, A. (2015). *Características neuropsicológicas de pacientes con enfermedad de Parkinson y portadores asintomáticos de la mutación r1441g en el gen Lrrk2* (Doctoral dissertation, Universidad del País Vasco-Euskal Herriko Unibertsitatea).
- Estrada-Bellmann, I. y Martínez-Rodríguez, H. (2011). Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Parkinson, *Avances* 25(8) 16-22 pp.
- Estrada-Bellmann, I., Verduzco-Aguirre, H., Naim-Gamboa, R., Couret, P., Villarreal, G. R., y Martínez, H. R. (2013). Perfil clínico-epidemiológico de pacientes con Parkinsonismo en el Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", de la Universidad Autónoma de Nuevo León. *Medicina Universitaria*, 15(58), 10-14.
- Factor, S. A., y Weiner, W. (2007). *Parkinson's Disease: Diagnosis y Clinical Management*. Demos Medical Publishing.
- Farrer, M., Stone, J. y Mata, I. (2005). LRRK2 Mutations in Parkinson disease. *Neurology*, 65, 738-740. [doi.org/10.1212/01.WNL.0000169023.51764.b0](https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000169023.51764.b0)
- Fasano, A., Romito, L. M., Daniele, A., Piano, C., Zinno, M., Bentivoglio, A. R., y Albanese, A. (2010). Motor and cognitive outcome in patients with Parkinson's disease 8 years after subthalamic implants. *Brain*, 133(9), 2664-2676. doi:10.1093/brain/awq221

- 
- Ferrer, O. Soto, M. C., Ferre, Y., Ferrer, A., Ferrer, Y., Hernández, A., Muñoz-Cabas, D., Molina, O. y Noguera, O. (2013). Alteraciones cognitivas en pacientes con la enfermedad de Parkinson. *Revista Mexicana de Neurociencias*, 14(5), 237-242.
- Filoteo, J. V., Reed, J. D., Litvan, I., y Harrington, D. L. (2014). Volumetric correlates of cognitive functioning in nondemented patients with Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 29(3), 360-367. [doi.org/10.1002/mds.25633](https://doi.org/10.1002/mds.25633)
- Fine, J., Duff, J., Chen, R., Hutchison, W., Lozano, A. M., y Lang, A. E. (2000). Long-term follow-up of unilateral pallidotomy in advanced Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine*, 342(23), 1708-1714. doi: 10.1056/NEJM200006083422304
- Fine, E. M., Delis, D. C., Paul, B. M., y Filoteo, J. V. (2011). Reduced verbal fluency for proper names in nondemented patients with Parkinson's disease: A quantitative and qualitative analysis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 33(2), 226-233. doi:[org/10.1080/13803395.2010.507185](https://doi.org/10.1080/13803395.2010.507185)
- Fiuza, M. y Mayán, J. (2005). ¿Qué es el Parkinson? *Guía de tratamiento para el lenguaje, el habla y la voz*. Madrid: Ediciones Psicología Pirámide.
- Flores, J. (2010). Evaluación neuropsicológica del daño frontal: Sistematización y aplicación del enfoque de A. R. Luria. *Revista de Neuropsicología y Neurociencias*. 10(2), 57-68.
- Foltynie, T., Brayne, C. E., Robbins, T. W., y Barker, R. A. (2004). The cognitive ability of an incident cohort of Parkinson's patients in the UK. The CamPaIGN study. *Brain*, 127(3), 550-560. doi: [10.1093/brain/awh067](https://doi.org/10.1093/brain/awh067)
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., McHugh, P. R., y Fanjiang, G. (2001). *Mini-Mental State Examination: MMSE user's guide*. Psychology Assessment Resources.
-

- 
- Foo, H., Mak, E., Chander, R. J., Ng, A., Au, W. L., Sitoh, Y. Y., ... y Kandiah, N. (2017). Associations of hippocampal subfields in the progression of cognitive decline related to Parkinson's disease. *NeuroImage: Clinical*, 14, 37-42. doi: [10.1016/j.nicl.2016.12.008](https://doi.org/10.1016/j.nicl.2016.12.008)
- Ford, B. (2010). Pain in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 25(S1). doi: [10.1002/mds.22716](https://doi.org/10.1002/mds.22716)
- Foltynie, T., Brayne, C. E., Robbins, T. W., y Barker, R. A. (2004). The cognitive ability of an incident cohort of Parkinson's patients in the UK. The CamPaIGN study. *Brain*, 127(3), 550-560. doi:[10.1093/brain/awh067](https://doi.org/10.1093/brain/awh067)
- Gagnon, J. F., Vendette, M., Postuma, R. B., Desjardins, C., Massicotte-Marquez, J., Panisset, M., y Montplaisir, J. (2009). Mild cognitive impairment in rapid eye movement sleep behavior disorder and Parkinson's disease. *Annals of Neurology*, 66(1), 39-47. doi:[10.1002/ana.21680](https://doi.org/10.1002/ana.21680)
- Galtier, I., Nieto, A., Barroso, J., y Norelis Lorenzo, J. (2009). Deterioro del aprendizaje visoespacial en la enfermedad de Parkinson. *Psicothema*, 21(1).
- Galvin, J. E. (2015). Improving the clinical detection of Lewy body dementia with the Lewy body composite risk score. *Alzheimer's y Dementia: Diagnosis, Assessment y Disease Monitoring*, 1(3), 316-324. doi:[org/10.1016/j.dadm.2015.05.004](https://doi.org/10.1016/j.dadm.2015.05.004)
- Galvin, J. E. (2015). The Quick Dementia Rating System (QDRS): A rapid dementia staging tool. *Alzheimer's y Dementia: Diagnosis, Assessment y Disease Monitoring*, 1(2), 249-259. doi: [org/10.1016/j.dadm.2015.03.003](https://doi.org/10.1016/j.dadm.2015.03.003)
- García Lorenzo, P. (2016). Evaluación de la escritura en pacientes con enfermedad de Alzheimer con deterioro cognitivo ligero o moderado.
-

- García, P. J. (2004). Prehistoria de la enfermedad de Parkinson, *Revista de Neurología*, 19 (10), 735-737.
- García, P.J. (2007). Neurofarmacología clínica de agonistas dopaminérgicos. Nuevas perspectivas. *Current Opinon in Neurology*, 20(número especial) s33-s39.
- García, S., López, B., Meza, E., Castillo, J. L., de Jesús Villagómez, A., y Vázquez, R. C. (2011). Una perspectiva racional y vigente del uso de los inhibidores de la enzima monoamina-oxidasa tipo B (IMAO sB) en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. *Medicina Interna de México*, 27(2), 168.
- García, S., Suárez, S. S., Dávalo, E. M., y Castillo, J. L. (2008). Perspectiva histórica y aspectos epidemiológicos de la enfermedad de Parkinson. *Medicina Interna de México*, 24(1).
- García-Peña, C. (2006). Unidad de Investigación Epidemiológica y en Servicios de Salud/Area Envejecimiento. *México DF: Centro Médico Nacional XXI/Instituto Mexicano del Seguro Social*.
- Garzón-Giraldo, María Luz Dey, et al. "Perfil clínico y neuropsicológico: Enfermedad de Parkinson/enfermedad por cuerpos de Lewy". *Revista CES Medicina*, vol. 29, no. 2, 2015, p. 255.
- Gelb, D. J., Oliver, E., y Gilman, S. (1999). Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Archives of Neurology*, 56(1), 33-39. doi: 10.1001/archneur.56.1.33
- George, J. S., Strunk, J., Mak-McCully, R., Houser, M., Poizner, H., y 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: Clinical*, 3, 261-270. doi: [org/10.1016/j.nicl.2013.07.013](https://doi.org/10.1016/j.nicl.2013.07.013)
- Gervais-Bernard, H., Xie-Brustolin, J., Mertens, P., Polo, G., Klinger, H., Adamec, D., ... y Thobois, S. (2009). Bilateral subthalamic nucleus stimulation in advanced Parkinson's disease: Five year follow-up. *Journal of Neurology*, 256(2), 225. doi: [org/10.1007/s00415-009-0076-2](https://doi.org/10.1007/s00415-009-0076-2)
- Giannula, R. (2010). Alteraciones cognitivas y demencia en la enfermedad de Parkinson. *Revista de Neurología*, 50(Supl. 1), 13-16.
- Gispert, S., Trenkwalder, C., Mota-Vieira, L., Kostic, V., y Auburger, G. (2005). Failure to find  $\alpha$ -synuclein gene dosage changes in 190 patients with familial Parkinson disease. *Archives of Neurology*, 62(1), 96-98. doi:10.1001/archneur.62.1.96
- Glosser, G. (2001). Neurobehavioral aspects of movement disorders. *Neurologic Clinics*, 19(3), 535-551. doi: [org/10.1016/S0733-8619\(05\)70033-5](https://doi.org/10.1016/S0733-8619(05)70033-5)
- Glozman, J. M. (2013). Rehabilitación de las funciones psicológicas superiores en pacientes con enfermedad de Parkinson. *Revista Neuropsicología Latinoamericana*, 5(1).
- Goetz, C. (2003). Historical issues in the study of behavioural dysfunction in movement disorders. In: M. Bédard, Y. Agid, S. Chouinard, S. Fahn, A. Korczyn and P. Laspérance, ed., *Mental and Behavioral Dysfunction in Movement Disorders*, 1st ed. Totowa: Humana Press, pp.3-9.
- Goldman, J. G., Weis, H., Stebbins, G., Bernard, B., y Goetz, C. G. (2012). Clinical differences among mild cognitive impairment subtypes in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 27(9), 1129-1136. [doi.org/10.1002/mds.25062](https://doi.org/10.1002/mds.25062)

- Goldman, J. G., Stebbins, G. T., Bernard, B., Stoub, T. R., Goetz, C. G., y deToledo-Morrell, L. (2012). Entorhinal cortex atrophy differentiates Parkinson's disease patients with and without dementia. *Movement Disorders*, 27(6), 727-734. doi: [org/10.1002/mds.24938](https://doi.org/10.1002/mds.24938)
- Gómez-Chavarín, M., Roldan-Roldan, G., Morales-Espinosa, R., Pérez-Soto, G., y Torner-Aguilar, C. (2012). Mecanismos fisiopatológicos involucrados en la enfermedad de Parkinson. *Archivos de Neurociencias (Mex)*, 17(1), 25-33.
- González-Osornio, M. G., Ostrosky-Shejet, F., Sandoval-Olivares, L. I., Santana-Vargas, D. A., Haro-Valencia, R., Hernández-Montiel, A. S. D., ... y Jiménez-Ponce, F. (2016). Efectos neuropsicológicos a largo plazo en pacientes con enfermedad de Parkinson que han sido sometidos a palidotomía unilateral. *Revista Mexicana de Neurociencia*, 17(1), 34-43.
- González-Torres, Laura Clementina, y Armendáriz-Borunda, Juan. (2005). Aspectos inmunológicos en la enfermedad de Parkinson. *Archivos de Neurociencias (México, D.F.)*, 10(3), 168-174.
- Grogan, A., Green, D. W., Ali, N., Crinion, J. T., y Price, C. J. (2009). Structural correlates of semantic and phonemic fluency ability in first and second languages. *Cerebral Cortex*, 19(11), 2690-2698. doi: [10.1093/cercor/bhp023](https://doi.org/10.1093/cercor/bhp023)
- Grün, D., Pieri, V., Vaillant, M., y Diederich, N. J. (2016). Contributory factors to caregiver burden in Parkinson disease. *Journal of the American Medical Directors Association*, 17(7), 626-632. doi: [10.1016/j.jamda.2016.03.004](https://doi.org/10.1016/j.jamda.2016.03.004)
- Grupo MBE Galicia. Enfermedad de Parkinson. *Guías clínicas*. 200; 6(23). ISBN: 978-956-8823-06-1

- 
- Guerreiro, R., Escott-Price, V., Darwent, L., Parkkinen, L., Ansorge, O., Hernandez, D. G., ... y van der Flier, W. (2016). Genome-wide analysis of genetic correlation in dementia with Lewy bodies, Parkinson's and Alzheimer's diseases. *Neurobiology of Aging*, 38, 214-e7. doi:[10.1016/j.neurobiolaging.2015.10.028](https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2015.10.028)
- Guevara, E., y Alarcón, V. (2015). La evaluación neuropsicológica de la Enfermedad de Parkinson en Chile: Una tarea pendiente. *Revista Chilena de Neuropsicología*, 10(1), 5-7.
- Guevara-Silva, E. A. (2015). Influencia de la reserva cognitiva sobre la función cognitiva en pacientes con Enfermedad de Parkinson en dos hospitales nacionales de Lima. Abril-Setiembre del 2013.
- Guillermina, Y. T. M. (2016). El cuadro neurocognitivo y neuropsiquiátrico de la enfermedad de Parkinson. *Revista Mexicana de Neurociencia Enero-Febrero*, 17(1), 1-113.
- Guijo, C. J. L., Villarreal, A. J., y Lozano, A. G. (2017). Biomarcadores de estado cognitivo en personas mayores. Revisión bibliográfica. *NURE investigación: Revista Científica de Enfermería*, 14(87), 3.
- Gurd, J. M., Amunts, K., Weiss, P. H., Zafiris, O., Zilles, K., Marshall, J. C., y Fink, G. R. (2002). Posterior parietal cortex is implicated in continuous switching between verbal fluency tasks: An fMRI study with clinical implications. *Brain*, 125(5), 1024-1038. [doi.org/10.1093/brain/awf093](https://doi.org/10.1093/brain/awf093)
- Guridi, J., Rodriguez-Oroz, M. C., y Manrique, M. (2004). Tratamiento quirúrgico de la enfermedad de Parkinson. *Neurocirugía*, 15(1), 5-16. [doi.org/10.1016/S1130-1473\(04\)70498-4](https://doi.org/10.1016/S1130-1473(04)70498-4)
-

- 
- Gutiérrez, J., y Singer, C. (2010). Parkinsonismo: Diagnósticos alternativos a la enfermedad idiopática de Parkinson. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, 48 (3), 279-292.
- Gutiérrez-Ríos R. y Mendoza-Rodríguez A. (2012). Neuroimagen en los Parkinsonismos: Resonancia magnética y sonografía transcraneal. *Revista de Neurología*, 54(4), 23-31.
- Guttman, M., Burkholder, J., Kish, S. J., Hussey, D., Wilson, A., DaSilva, J., y Houle, S. (1997). [11C] RTI-32 PET studies of the dopamine transporter in early dopa-naive Parkinson's disease Implications for the symptomatic threshold. *Neurology*, 48(6), 1578-1583.
- Hagell P, Piccini P, Björklund A, Brundin P, Rehnström S, Widner H, *et al.*, (2002) Dyskinesias following neural transplantation in Parkinson's disease. *Nature Neuroscience*, 5, 627-628. doi:10.1038/nn863.
- Hall, N. M., Gjedde, A., y Kupers, R. (2008). Neural mechanisms of voluntary and involuntary recall: A PET study. *Behavioural Brain Research*, 186(2), 261-272. doi: [10.1016/j.bbr.2007.08.026](https://doi.org/10.1016/j.bbr.2007.08.026)
- Hanna-Pladdy, B., Jones, K., Cabanban, R., Pahwa, R., y Lyons, K. E. (2013). Predictors of mild cognitive impairment in early-stage Parkinson's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra*, 3(1), 168-178. [doi.org/10.1159/000351421](https://doi.org/10.1159/000351421)
- Hänninen, T., Pulliainen, V., Sotaniemi, M., Hokkanen, L., Salo, J., Hietanen, M., ... y Erkinjuntti, T. (2010). Early detection of cognitive changes in memory diseases: New cut-off scores for the Finnish version of CERAD neuropsychological battery. *Duodecim; laaketieteellinen aikakauskirja*, 126(17), 2013-2021.
-

- 
- Hartmann, A, Agid., y Schapira, A. (2009). What is Parkinson's disease? From Pathophysiology to symptoms. En A. Schapira, Hartmann y Agid (Eds), Parkinsonian disorders in clinical practice (pp. 1 - 39). Oxford, UK: Wiley – Blackwell.
- Harris, R., Leenders, K. L., y de Jong, B. M. (2016). Speech dysprosody but no music 'dysprosody' in Parkinson's disease. *Brain and Language*, 163, 1-9. doi: [10.1016/j.bandl.2016.08.008](https://doi.org/10.1016/j.bandl.2016.08.008)
- Hely, M. A., Morris, J. G., Reid, W. G., y Trafficante, R. (2005). Sydney multicenter study of Parkinson's disease: Non-L-dopa-responsive problems dominate at 15 years. *Movement Disorders*, 20(2), 190-199. doi: [10.1177/1756285609352366](https://doi.org/10.1177/1756285609352366)
- Hely, M. A., Reid, W. G., Adena, M. A., Halliday, G. M., y Morris, J. G. (2008). The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: The inevitability of dementia at 20 years. *Movement Disorders*, 23(6), 837-844. doi:[10.1002/mds.21956](https://doi.org/10.1002/mds.21956)
- Henley, S. M., Downey, L. E., Nicholas, J. M., Kinnunen, K. M., Golden, H. L., Buckley, A., ... y Crutch, S. J. (2014). Degradation of cognitive timing mechanisms in behavioural variant frontotemporal dementia. *Neuropsychologia*, 65, 88-101. doi: [10.1016/j.neuropsychologia.2014.10.009](https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2014.10.009)
- Henry, J. D., y Crawford, J. R. (2004). Verbal fluency deficits in Parkinson's disease: a meta-analysis. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 10(4), 608-622. doi: [10.1017/S1355617704104141](https://doi.org/10.1017/S1355617704104141)

- 
- Henry, J. D., y Crawford, J. R. (2004). A meta-analytic review of verbal fluency performance in patients with traumatic brain injury. doi: [10.1037/0894-4105.18.4.621](https://doi.org/10.1037/0894-4105.18.4.621)
- Herrera, E., Cuetos, F., y Ribacoba, R. (2012). Verbal fluency in Parkinson's disease patients on/off dopamine medication. *Neuropsychologia*, 50(14), 3636-3640. doi:[10.1016/j.neuropsychologia.2012.09.016](https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2012.09.016)
- Higginson, C. I., King, D. S., Levine, D., Wheelock, V. L., Khamphay, N. O., y Sigvardt, K. A. (2003). The relationship between executive function and verbal memory in Parkinson's disease. *Brain and Cognition*, 52(3), 343-352. doi.org/[10.1016/S0278-2626\(03\)00180-5](https://doi.org/10.1016/S0278-2626(03)00180-5)
- Hirshorn, E. A., y Thompson-Schill, S. L. (2006). Role of the left inferior frontal gyrus in covert word retrieval: Neural correlates of switching during verbal fluency. *Neuropsychologia*, 44(12), 2547-2557. doi:[10.1016/j.neuropsychologia.2006.03.035](https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2006.03.035)
- Hobson, P., y Meara, J. (2004). Risk and incidence of dementia in a cohort of older subjects with Parkinson's disease in the United Kingdom. *Movement Disorders*, 19(9), 1043-1049. doi.org/[10.1002/mds.20216](https://doi.org/10.1002/mds.20216)
- Hoehn, M. M., y Yahr, M. D. (1967). Parkinsonism onset, progression, and mortality. *Neurology*, 17(5), 427-427.
- Horvath, J., Herrmann, F. R., Burkhard, P. R., Bouras, C., y Kövari, E. (2013). Neuropathology of dementia in a large cohort of patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism y Related Disorders*, 19(10), 864-868. doi.org/[10.1016/j.parkreldis.2013.05.010](https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2013.05.010)

- 
- Hotter, A., Esterhammer, R., Schocke, M. F., y Seppi, K. (2009). Potential of advanced MR imaging techniques in the differential diagnosis of Parkinsonism. *Movement Disorders*, 24(S2). [doi.org/10.1002/mds.22648](https://doi.org/10.1002/mds.22648)
- Hughes, A. J., Daniel, S. E., Kilford, L., y Lees, A. J. (1992). Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: A clinico-pathological study of 100 cases. *Journal of Neurology, Neurosurgery y Psychiatry*, 55(3), 181-184. [doi.org/10.1136/jnnp.55.3.181](https://doi.org/10.1136/jnnp.55.3.181)
- Humphries, S., Holler, J., Crawford, T. J., Herrera, E., y Poliakoff, E. (2016). A third-person perspective on co-speech action gestures in Parkinson's disease. *Cortex*, 78, 44-54. [doi.org/10.1016/j.cortex.2016.02.009](https://doi.org/10.1016/j.cortex.2016.02.009)
- Hurtig, H. I., Trojanowski, J. Q., Galvin, J., Ewbank, D., Schmidt, M. L., Lee, V. Y., ... y Arnold, S. E. (2000). Alpha-synuclein cortical Lewy bodies correlate with dementia in Parkinson's disease. *Neurology*, 54(10), 1916-1921. [doi.org/10.1212/WNL.54.10.1916](https://doi.org/10.1212/WNL.54.10.1916)
- Ibarretxe-Bilbao, N., Junque, C., Marti, M. J., y Tolosa, E. (2011). Brain structural MRI correlates of cognitive dysfunctions in Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, 310(1), 70-74. [doi.org/10.1016/j.jns.2011.07.054](https://doi.org/10.1016/j.jns.2011.07.054)
- Ibarretxe-Bilbao, N., Ramirez-Ruiz, B., Tolosa, E., Martí, M. J., Valldeoriola, F., Bargallo, N., y Junque, C. (2008). Hippocampal head atrophy predominance in Parkinson's disease with hallucinations and with dementia. *Journal of Neurology*, 255(9), 1324-1331. [doi.org/10.1007/s00415-008-0885-8](https://doi.org/10.1007/s00415-008-0885-8)
- Ibarretxe-Bilbao, N., Zarei, M., Junque, C., Marti, M. J., Segura, B., Vendrell, P., ... y Tolosa, E. (2011). Dysfunctions of cerebral networks precede recognition memory deficits in early Parkinson's disease. *Neuroimage*, 57(2), 589-597. [doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.04.049](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.04.049)
-

- 
- Inzelberg, R., Schechtman, E., Paleacu, D., Zach, L., Bonwitt, R., Carasso, R. L., y Nisipeanu, P. (2004). Onset and progression of disease in familial and sporadic Parkinson's disease. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 124(3), 255-258. [doi.org/10.1002/ajmg.a.20405](https://doi.org/10.1002/ajmg.a.20405)
- Irwin, D. J., White, M. T., Toledo, J. B., Xie, S. X., Robinson, J. L., Van Deerlin, V., ... y Hurtig, H. I. (2012). Neuropathologic substrates of Parkinson disease dementia. *Annals of Neurology*, 72(4), 587-598. [doi.org/10.1002/ana.23659](https://doi.org/10.1002/ana.23659)
- Isais-Millán, S., Piña-Fuentes, D., Guzmán-Astorga, C., Cervantes-Arriaga, A., y Rodríguez-Violante, M. (2016). Prevalencia de trastornos neuropsiquiátricos en pacientes con enfermedad de Parkinson (EP) no tratados. *Gaceta de Medicina Mexicana*, 152, 357-63.
- Janvin, C. C., Larsen, J. P., Aarsland, D., y Hugdahl, K. (2006). Subtypes of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Progression to dementia. *Movement Disorders*, 21(9), 1343-1349. [doi.org/10.1002/mds.20974](https://doi.org/10.1002/mds.20974)
- Janvin, C. C., Aarsland, D., y Larsen, J. P. (2005). Cognitive predictors of dementia in Parkinson's disease: A community-based, 4-year longitudinal study. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 18(3), 149-154. [doi.org/10.1177/0891988705277540](https://doi.org/10.1177/0891988705277540)
- Jankovic, J. (2008). Parkinson's disease: Clinical features and diagnosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 79(4), 368-376. [doi.org/10.1136/jnnp.2007.131045](https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.131045)
- Jimenez-Del Rio, M., y Velez-Pardo, C. (2006). Insulin-like growth factor-1 prevents A $\beta$  [25–35]/(H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)-induced apoptosis in lymphocytes by reciprocal

- NF- $\kappa$ B activation and p53 inhibition via PI3K-dependent pathway. *Growth Factors*, 24(1), 67-78. [doi.org/10.1080/08977190500361788](https://doi.org/10.1080/08977190500361788)
- Johnson, A. M., Almeida, Q. J., Stough, C., Thompson, J. C., Singarayer, R., y Jog, M. S. (2004). Visual inspection time in Parkinson's disease: Deficits in early stages of cognitive processing. *Neuropsychologia*, 42(5), 577-583. [doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2003.10.011](https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2003.10.011)
- Juri, C., y Chaná, P. (2006). Levodopa en la enfermedad de Parkinson: ¿Qué hemos aprendido? *Revista Médica de Chile*, 134(7), 893-901. [doi.org/10.4067/S0034-98872006000700014](https://doi.org/10.4067/S0034-98872006000700014)
- Kalbe, E., Calabrese, P., Kohn, N., Hilker, R., Riedel, O., Wittchen, H. U., ... y Kessler, J. (2008). Screening for cognitive deficits in Parkinson's disease with the Parkinson neuropsychometric dementia assessment (PANDA) instrument. *Parkinsonism y Related Disorders*, 14(2), 93-101. [doi.org/10.1016/j.parkreldis.2007.06.008](https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2007.06.008)
- Karrasch, M., Laine, M., Rinne, J. O., Rapinoja, P., Sinervä, E., y Krause, C. M. (2006). Brain oscillatory responses to an auditory-verbal working memory task in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *International Journal of Psychophysiology*, 59(2), 168-178. [doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2005.04.006](https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2005.04.006)
- Karrasch, M., Myllyniemi, A., Latvasalo, L., Söderholm, C., Eilfolk, U., y Laine, M. (2010). The diagnostic accuracy of an incidental memory modification of the Boston Naming Test (memo-BNT) in differentiating between normal aging and mild Alzheimer's disease. *The Clinical Neuropsychologist*, 24(8), 1355-1364. [doi.org/10.1080/13854046.2010.521982](https://doi.org/10.1080/13854046.2010.521982)

- 
- Kasten, M., Chade, A., y Tanner, C. M. (2007). Epidemiology of Parkinson's disease. *Handbook of Clinical Neurology*, 83, 129-151. [doi.org/10.1016/S0072-9752\(07\)83006-5](https://doi.org/10.1016/S0072-9752(07)83006-5)
- Kish, S. J., Shannak, K., y Hornykiewicz, O. (1988). Uneven pattern of dopamine loss in the striatum of patients with idiopathic Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine*, 318(14), 876-880. doi:10.1056/NEJM198804073181402
- Koeppen, B. M., y Stanton, B. A. (2017). *Berne and Levy Physiology E-Book*. Elsevier Health Sciences.
- Kotan, D., Tatar, A., Aygul, R., y Ulvi, H. (2013). Assessment of nasal parameters in determination of olfactory dysfunction in Parkinson's disease. *Journal of International Medical Research*, 41(2), 334-339. [doi.org/10.1177/0300060513476433](https://doi.org/10.1177/0300060513476433)
- Krause, C. M., Sillanmäki, L., Häggqvist, A., y Heino, R. (2001). Test-retest consistency of the event-related desynchronization/event-related synchronization of the 4–6, 6–8, 8–10 and 10–12 Hz frequency bands during a memory task. *Clinical Neurophysiology*, 112(5), 750-757. [doi.org/10.1016/S1388-2457\(01\)00501-6](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(01)00501-6)
- Krebs, R. (2011). *Demencia Fronto temporal*. Buenos Aires: Psikairós: 1-16.
- Kemps, E., Szmalec, A., Vandierendonck, A., y Crevits, L. (2005). Visuo-spatial processing in Parkinson's disease: Evidence for diminished visuo-spatial sketch pad and central executive resources. *Parkinsonism y Related Disorders*, 11(3), 181-186. [doi.org/10.1016/j.parkreldis.2004.10.010](https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2004.10.010)
- Knopman, D. S., Gottesman, R. F., Sharrett, A. R., Wruck, L. M., Windham, B. G., Coker, L., ... y Albert, M. S. (2016). Mild cognitive impairment and

- dementia prevalence: The atherosclerosis risk in communities neurocognitive study. *Alzheimer's y Dementia: Diagnosis, Assessment y Disease Monitoring*, 2, 1-11. [doi.org/10.1016/j.dadm.2015.12.002](https://doi.org/10.1016/j.dadm.2015.12.002)
- Kulisevsky, J., Pagonabarraga, J., Llebaria, G., Hernández, B., Arranz, J., y Grupo de Investigadores del estudio DIFUSION. (2011). Evaluación de la satisfacción médico/paciente con el uso del "Parkinson's Disease Dementia-Short-Screen" (PDD-SS): Un test de cribado para la demencia en la enfermedad de Parkinson. *Neurología*, 26(8), 461-467. [doi.org/10.1016/j.nrl.2011.03.013](https://doi.org/10.1016/j.nrl.2011.03.013)
- Kulisevsky, J., García-Sánchez, C., Berthier, M. L., Barbanj, M., Pascual-Sedano, B., Gironell, A., y Estévez-González, A. (2000). Chronic effects of dopaminergic replacement on cognitive function in Parkinson's disease: A two-year follow-up study of previously untreated patients. *Movement Disorders*, 15(4), 613-626. [doi.org/10.1002/1531-8257\(200007\)15:4<613::AID-MDS1005>3.0.CO;2-F](https://doi.org/10.1002/1531-8257(200007)15:4<613::AID-MDS1005>3.0.CO;2-F)
- Kulisevsky, J., Luquin, M. R., Arbelo, J. M., Burguera, J. A., Carrillo, F., Castro, A., ... y Martínez-Castrillo, J. C. (2013). Enfermedad de Parkinson avanzada. Características clínicas y tratamiento (parte I). *Neurología*, 28(8), 503-521. [doi.org/10.1016/j.nrl.2013.05.001](https://doi.org/10.1016/j.nrl.2013.05.001)
- Kulisevsky, J., Luquin, M. R., Arbelo, J. M., Burguera, J. A., Carrillo, F., Castro, A., ... y Martínez-Castrillo, J. C. (2013). Enfermedad de Parkinson avanzada. Características clínicas y tratamiento. Parte II. *Neurología*, 28(9), 558-583. [doi.org/10.1016/j.nrl.2013.05.002](https://doi.org/10.1016/j.nrl.2013.05.002)

- 
- Lang, A. E., y Widner, H. (2002). Deep brain stimulation for Parkinson's disease: Patient selection and evaluation. *Movement Disorders*, 17(S3). [doi.org/10.1002/mds.10149](https://doi.org/10.1002/mds.10149)
- Lang, A. E., y Obeso, J. A. (2004). Time to move beyond nigrostriatal dopamine deficiency in Parkinson's disease. *Annals of Neurology*, 55(6), 761-765. [doi.org/10.1002/ana.20102](https://doi.org/10.1002/ana.20102)
- Lawson, R. A., Yarnall, A. J., Duncan, G. W., Breen, D. P., Khoo, T. K., Williams-Gray, C. H., ... y ICICLE-PD study group. (2016). Cognitive decline and quality of life in incident Parkinson's disease: The role of attention. *Parkinsonism & Related Disorders*, 27, 47-53. [doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.04.009](https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.04.009)
- Lawson, R. A., Yarnall, A. J., Duncan, G. W., Khoo, T. K., Breen, D. P., Barker, R. A., ... y Burn, D. J. (2014). Severity of mild cognitive impairment in early Parkinson's disease contributes to poorer quality of life. *Parkinsonism & Related Disorders*, 20(10), 1071-1075. doi: [10.1016/j.parkreldis.2014.07.004](https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.07.004)
- Le, W., Xu P. y Jankovic, J. (2003). Mutations in NR4A2 associated with familial Parkinson disease. *Nature Genetics*, 33, 85-89. doi:10.1038/ng1066
- Ledesma-González, S. (2017). Propuesta de un programa de rehabilitación neuropsicológica de las funciones ejecutivas en población mayor con enfermedad de Parkinson.
- Lee, M. A., Walker, R. W., Hildreth, T. J., y Prentice, W. M. (2006). A survey of pain in idiopathic Parkinson's disease. *Journal of Pain and Symptom Management*, 32(5), 462-469. [doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2006.05.020](https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2006.05.020)
- Lee, A. C., Harris, J. P., Atkinson, E. A., y Fowler, M. S. (2001). Disruption of estimation of body-scaled aperture width in HemiParkinson's

- disease. *Neuropsychologia*, 39(10), 1097-1104. [doi.org/10.1016/S0028-3932\(01\)00032-X](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(01)00032-X)
- Lees, A. J., Selikhova, M., Andrade, L. A., y Duyckaerts, C. (2008). The black stuff and konstantin nikolaevich tretiakoff. *Movement Disorders*, 23(6), 777-783. [doi.org/10.1002/mds.21855](https://doi.org/10.1002/mds.21855)
- Leiva-Santana, C., y Álvarez-Saúco, M. (2006). Levodopa y alteraciones cognitivas en la enfermedad de Parkinson. *Revista de Neurología*, 43(2).
- Lelos, M. J., Morgan, R. J., Kelly, C. M., Torres, E. M., Rosser, A. E., y Dunnett, S. B. (2016). Amelioration of non-motor dysfunctions after transplantation of human dopamine neurons in a model of Parkinson's disease. *Experimental Neurology*, 278, 54-61. doi: [10.1016/j.expneurol.2016.02.003](https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2016.02.003)
- Levin, B. E., Llabre, M. M., Weiner, W.J., Sánchez-Ramos, J., Singer, C. y Brown M.C. (1991). Visuoespacial impairment in Parkinson's disease. *Neurology*, 4(3), 168-179.
- Levine CB, Fahrbach KR, Siderowf AD, *et al.* Diagnosis and Treatment of Parkinson's Disease: A Systematic Review of the Literature. Evidence Report/Technology Assessment Number 57. (Prepared by Metaworks, Inc., under Contract No. 290-97-0016) AHRQ Publication No. 03-E040. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. June 2003.
- Levy, G. and Marder, K. (2003). Prevalence, incidence, and risk factors for dementia in Parkinson's disease. In: M. Agid, S. Chouinard, S. Fahn, A. Korczyn and P. Lespérance, ed., *Mental and Behavioral Dysfunction in Movement Disorders*, 1st ed. Totowa, N.J.: Human Press, pp.259-270.
- Levy, G., Schupf, N., Tang, M. X., Cote, L. J., Louis, E. D., Mejia, H., ... y Marder, K. (2002). Combined effect of age and severity on the risk of dementia in

- 
- Parkinson's disease. *Annals of Neurology*, 51(6), 722-729.  
[doi.org/10.1002/ana.10219](https://doi.org/10.1002/ana.10219)
- Levy, G., Tang, M. X., Cote, L. J., Louis, E. D., Alfaró, B., Mejia, H., ... y Marder, K. (2000). Motor impairment in PD Relationship to incident dementia and age. *Neurology*, 55(4), 539-544. [doi.org/10.1212/WNL.55.4.539](https://doi.org/10.1212/WNL.55.4.539)
- Levy, D. A. (2012). Towards an understanding of parietal mnemonic processes: Some conceptual guideposts. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, 6. [doi.org/10.3389/fnint.2012.00041](https://doi.org/10.3389/fnint.2012.00041)
- Lewis, S. J., Slabosz, A., Robbins, T. W., Barker, R. A., y Owen, A. M. (2005). Dopaminergic basis for deficits in working memory but not attentional set-shifting in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 43(6), 823-832. [doi:10.1016/j.neuropsychologia.2004.10.001](https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2004.10.001)
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., y Loring, D. W. (1995). Orientation and attention. *Neuropsychological Assessment*, 3.
- Lichter, D. G., y Cummings, J. L. (Eds.). (2000). *Frontal-subcortical Circuits in Psychiatric and Neurological Disorders*. Guilford Press.
- Lin, C. H., Tan, E. K., Chen, M. L., Tan, L. C., Lim, H. Q., Chen, G. S., y Wu, R. M. (2008). Novel ATP13A2 variant associated with Parkinson disease in Taiwan and Singapore. *Neurology*, 71(21), 1727-1732. [doi:10.1212/01.wnl.0000335167.72412.68](https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000335167.72412.68)
- Lindqvist, D., Hall, S., Surova, Y., Nielsen, H. M., Janelidze, S., Brundin, L., y Hansson, O. (2013). Cerebrospinal fluid inflammatory markers in Parkinson's disease—associations with depression, fatigue, and cognitive impairment. *Brain, Behavior and Immunity*, 33, 183-189. [doi:10.1016/j.bbi.2013.07.007](https://doi.org/10.1016/j.bbi.2013.07.007)
-

- Lipina, S. y Segretin, M. La construcción de abordajes integradores en el estudio del desarrollo de las funciones ejecutivas. *Revista Argentina de Ciencias del Comportamiento*. 7 (1): 1-4, 2015.
- Liu, W. M., Wu, R. M., Lin, J. W., Liu, Y. C., Chang, C. H., y Lin, C. H. (2016). Time trends in the prevalence and incidence of Parkinson's disease in Taiwan: A nationwide, population-based study. *Journal of the Formosan Medical Association*, 115(7), 531-538. doi:[10.1016/j.jfma.2015.05.014](https://doi.org/10.1016/j.jfma.2015.05.014)
- Lo, R. Y., Tanner, C. M., Albers, K. B., Leimpeter, A. D., Fross, R. D., Bernstein, A. L., ... y Van Den Eeden, S. K. (2009). Clinical features in early Parkinson disease and survival. *Archives of Neurology*, 66(11), 1353-1358. doi:[10.1001/archneurol.2009.221](https://doi.org/10.1001/archneurol.2009.221)
- Val, L. J. L., y Linazasoro, G. (2002). *Trastornos del Movimiento*. Elsevier España.
- Lucas-Jiménez, O., Ojeda, N., Peña, J., Díez-Cirarda, M., Cabrera-Zubizarreta, A., Gómez-Esteban, J. C., ... y Ibarretxe-Bilbao, N. (2016). Altered functional connectivity in the default mode network is associated with cognitive impairment and brain anatomical changes in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 33, 58-64. doi:[10.1016/j.parkreldis.2016.09.012](https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.09.012)
- Lücking, C. B., Dürr, A., Bonifati, V., Vaughan, J., De Michele, G., Gasser, T., ... y Agid, Y. (2000). Association between early-onset Parkinson's disease and mutations in the parkin gene. *New England Journal of Medicine*, 342(21), 1560-1567. doi: [10.1056/NEJM200005253422103](https://doi.org/10.1056/NEJM200005253422103)
- Luna-Lario, P., Azcárate-Jiménez, L., Seijas-Gómez, R., y Tirapu-Ustárroz, J. (2015). Propuesta de una batería neuropsicológica de evaluación cognitiva

- para detectar y discriminar deterioro cognitivo leve y demencias. *Revista de Neurología*, 60, 553-61.
- Luquin, M.R. (2010) Mecanismos de compensación en la enfermedad de Parkinson. *Revista de Neurología*, 50(1), 5-6. ISSN 0210-0010
- Luria, A. R. (1966). *El papel del lenguaje en el desarrollo de la conducta*. Tekué.
- Luria, A. (1995). *Conciencia y lenguaje*. España, Visor Distribuciones.
- MacDonald, P. A., y Monchi, O. (2011). Differential effects of dopaminergic therapies on dorsal and ventral striatum in Parkinson's disease: Implications for cognitive function. *Parkinson's Disease*, 2011. doi: [10.4061/2011/572743](https://doi.org/10.4061/2011/572743)
- McDonald, W. M., Richard, I. H., y DeLong, M. R. (2003). Prevalence, etiology, and treatment of depression in Parkinson's disease. *Biological Psychiatry*, 54(3), 363-375.
- Macleod, A. D., Goddard, H., y Counsell, C. E. (2016). Co-morbidity burden in Parkinson's disease: Comparison with controls and its influence on prognosis. *Parkinsonism & Related Disorders*, 28, 124-129. doi: [10.1016/j.parkreldis.2016.05.013](https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.05.013)
- Maïga, B., Koné, A., Landouré, G., Coulibaly, T., Sangaré, M., Dembélé, K., ... y Coulibaly, C. (2016). Non-motor signs in patients with Parkinson's disease at the University Hospital of Point "G", Mali. *eNeurologicalSci*, 3, 35-36. doi:[10.1016/j.ensci.2016.02.001](https://doi.org/10.1016/j.ensci.2016.02.001)
- Mak, E., Zhou, J., Tan, L. C., Au, W. L., Sitoh, Y. Y., y Kandiah, N. (2013). Cognitive deficits in mild Parkinson's disease are associated with distinct areas of grey matter atrophy. *Journal of Neurology, Neurosurgery Psychiatry*, JNNP-2013. doi:[10.1136/jnnp-2013-305805](https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-305805)

- 
- Marras, C. y Tanner C. Parkinson's disease: Genetic epidemiology & overview. En: Pulst S (ed.). *Genetics of Movement Disorders*. Academic Press, Londres, 2003.
- Martí, M. J., Tolosa, E., y Campdelacreu, J. (2003). Clinical overview of the synucleinopathies. *Movement Disorders*, 18(S6), 21-27. [doi.org/10.1002/mds.10559](https://doi.org/10.1002/mds.10559)
- Martin, W. R., Wieler, M., Gee, M., y Camicioli, R. (2009). Temporal lobe changes in early, untreated Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 24(13), 1949-1954. [doi.org/10.1002/mds.22680](https://doi.org/10.1002/mds.22680)
- Martínez-Hernández, H. R., y Arellano-Reynoso, A. (2012). Estimulación cerebral profunda en enfermedad de Parkinson: Primer caso tratado en el Centro Neurológico ABC. *Annals of Medicine*, 57(1), 53-61.
- Elizabeth, M., Amin, C. M. R., y Mayela, R. V. (2010). Calidad de vida en pacientes con enfermedad de Parkinson. *Revista Mexicana de Neurociencias*, 11(6), 480-6.
- Martínez-Martín, P., Hernández, B., y Ricart, J. (2014). Factores determinantes del inicio de tratamiento con levodopa/carbidopa/entacapona en pacientes españoles con enfermedad de Parkinson. *Neurología*, 29(3), 153-160. [doi.org/10.1016/j.nrl.2012.12.008](https://doi.org/10.1016/j.nrl.2012.12.008)
- Martínez-Sánchez, F. (2010). Trastornos del habla y la voz en la enfermedad de Parkinson. *Revista de Neurología*, 51(9), 542-550.
- Martínez-Sánchez, F., Meilán, J. J. G., Carro, J., Íñiguez, C. G., Millian-Morell, L., Valverde, I. P., ... y López, D. E. (2016). Estudio controlado del ritmo del habla en la enfermedad de Parkinson. *Neurología*, 31(7), 466-472. ISSN-e 1578-1968
-

- 
- Martínez, M. y Prieto, C. (2009). Atributos psicométricos de la Parkinson's Disease-Cognitive Rating Scale. *Revista de Neurología*, 49, 393-398.
- Massano, J., y Garrett, C. (2012). Deep brain stimulation and cognitive decline in Parkinson's disease: A clinical review. *Frontiers in Neurology*, 3. doi: [10.3389/fneur.2012.00066](https://doi.org/10.3389/fneur.2012.00066)
- Matellano, F. V. y Gutiérrez, F. A. (2004). Tratamiento de la enfermedad de Parkinson. *Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud*, 28(3), 57-69.
- Mathuranath, P. S., George, A., Cherian, P. J., Alexander, A. L., Sarma, S. G., y Sarma, P. S. (2003). Effects of age, education and gender on verbal fluency. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 25(8), 1057-1064. doi: [10.1076/jcen.25.8.1057.16736](https://doi.org/10.1076/jcen.25.8.1057.16736)
- Matioli, M. N. P., y Caramelli, P. (2012). NEUROPSI battery subtest profile in subcortical vascular dementia and Alzheimer's disease. *Dementia y Neuropsychologia*, 6(3), 170-174. [doi.org/10.1590/S1980-57642012DN06030010](https://doi.org/10.1590/S1980-57642012DN06030010).
- Mckinlay A. y Grace R. (2010) Assessing Cognitive Impairment in Parkinson's Disease: A Comparison of Two Tower Tasks. *Applied Neuropsychology*, 16, 117-185. [doi.org/10.1080/09084280903098661](https://doi.org/10.1080/09084280903098661)
- Meamar, R., Javadirad, S. M., Chitsaz, N., Ghahfarokhi, M. A., Kazemi, M., y Ostadsharif, M. (2016). Vitamin D receptor gene variants in Parkinson's disease patients. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*. [doi.org/10.1016/j.ejmhg.2016.08.004](https://doi.org/10.1016/j.ejmhg.2016.08.004)
- Mejía-Arango, Silvia, Miguel-Jaimes, Alejandro, Villa, Antonio, Ruiz-Arregui, Liliana, y Gutiérrez-Robledo, Luis Miguel. (2007). Deterioro cognoscitivo y

- factores asociados en adultos mayores en México. *Salud Pública de México*, 49(Supl. 4), s475-s481.
- Merello, M., Starkstein, S., Nouzeilles, M. I., Kuzis, G., y Leiguarda, R. (2001). Bilateral pallidotomy for treatment of Parkinson's disease induced corticobulbar syndrome and psychic akinesia avoidable by globus pallidus lesion combined with contralateral stimulation. *Journal of Neurology, Neurosurgery y Psychiatry*, 71(5), 611-614.
- Merino-López, B. (2016). Estudio longitudinal del rendimiento neuropsicológico, neuropsiquiátrico y motor en la enfermedad de Parkinson (Doctoral dissertation, Universidad Complutense de Madrid).
- Mestas Hernández, L., y Salvador Cruz, J. (2013). Análisis del desempeño cognitivo de los enfermos con Parkinson: Importancia del nivel educativo. *Revista de la Asociación Española de Neuropsiquiatría*, 33(118), 245-255. [doi.org/10.4321/S0211-57352013000200002](https://doi.org/10.4321/S0211-57352013000200002)
- Michalland, J. (2008). Estudio del deterioro cognitivo temprano entre enfermos de Mal de Parkinson sin demencia. *Revista Chilena de Neuropsiquiatría*, 46(4), 263-269. [doi.org/10.4067/S0717-92272008000400003](https://doi.org/10.4067/S0717-92272008000400003)
- Micheli, F. E. (2006). *Enfermedad de Parkinson y trastornos relacionados*. Ed. Médica Panamericana.
- Middleton, F. A. (2003). Fundamental and clinical evidence for basal ganglia influences on cognition. In *Mental and behavioral Dysfunction in Movement Disorders* (pp. 13-33). Humana Press. [doi.org/10.1007/978-1-59259-326-2\\_2](https://doi.org/10.1007/978-1-59259-326-2_2)

- 
- Mimura, M., Oeda, R., y Kawamura, M. (2006). Impaired decision-making in Parkinson's disease. *Parkinsonism y Related Disorders*, 12(3), 169-175. doi: [10.1016/j.parkreldis.2005.12.003](https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2005.12.003)
- Mínguez Castellanos, A. (2010). Fisiopatología de la enfermedad de Parkinson. ¿Cuál es el significado del temblor de reposo? *Revista de Neurología*, 50(Supl 4), S22-3.
- Miranda, M. (2007). Ecografía Transcraneal como apoyo diagnóstico en la Enfermedad de Parkinson. *Revista Chilena de Neuropsiquiatría*, 45(1), 76-77. [doi.org/10.4067/S0717-92272007000100012](https://doi.org/10.4067/S0717-92272007000100012)
- Miranda, A., Pruvost, M., Palau, F. G., Rimoldi, M. F., Viale, M., y Cáceres, M. (2015). Perfiles neuropsicológicos: Enfermedad de Alzheimer y Parkinson, Deterioro cognitivo leve, Trastorno depresivo mayor y Envejecimiento/Neuropsychological profiles: Alzheimer's and Parkinsons' disease, Mild cognitive impairment, Major depressive disorder. *Cuadernos de Neuropsicología/Panamerican Journal of Neuropsychology*, 9(2). doi: [10.7714/cnps/9.2.202](https://doi.org/10.7714/cnps/9.2.202)
- Miyawaki, E., Lyons, K., Pahwa, R., Tröster, A. I., Hubble, J., Smith, D., ... y Koller, W. C. (1997). Motor complications of chronic levodopa therapy in Parkinson's disease. *Clinical Neuropharmacology*, 20(6), 523-530.
- Mizuno, Y., Asakawa, S., Suzuki, T. y Cols. Parkin mutations (PARK 2). En: Pulst S (ed.). *Genetics of Movement Disorders*, Academic Press, Londres, 2003.
- Molina, M. (2016). El rol de la evaluación neuropsicológica en el diagnóstico y en el seguimiento de las demencias. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 27(3), 319-331. [doi.org/10.1016/j.rmclc.2016.06.006](https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2016.06.006)
-

- 
- Monchi, O., Petrides, M., Mejia-Constain, B., y Strafella, A. P. (2006). Cortical activity in Parkinson's disease during executive processing depends on striatal involvement. *Brain*, 130(1), 233-244. doi: [10.1093/brain/awl326](https://doi.org/10.1093/brain/awl326)
- Monteiro, A., Andrade, C., Rosas, M. J., Linhares, P., Massano, J., Vaz, R., y Garreltt, C. (2014). Estimulación cerebral profunda del núcleo subtalámico en la enfermedad de Parkinson avanzada: Seguimiento de cinco años en un centro portugués. *Revista de Neurología*, 58, 433-40.
- Molina, M. (2016). El rol de la evaluación neuropsicológica en el diagnóstico y en el seguimiento de las demencias. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 27(3), 319-331. [doi.org/10.1016/j.rmcl.2016.06.006](https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2016.06.006)
- Moro, E., Lozano, A. M., Pollak, P., Agid, Y., Rehncrona, S., Volkmann, J., ... y Quinn, N. P. (2010). Long-term results of a multicenter study on subthalamic and pallidal stimulation in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 25(5), 578-586. doi: [10.1002/mds.22735](https://doi.org/10.1002/mds.22735)
- Morris, H. R. (2005). Genetics of Parkinson's disease. *Annals of Medicine*, 37,86-96. doi: [10.14802/jmd.12009](https://doi.org/10.14802/jmd.12009)
- Moustafa, A. A., Sherman, S. J., y Frank, M. J. (2008). A dopaminergic basis for working memory, learning and attentional shifting in Parkinsonism. *Neuropsychologia*, 46(13), 3144-3156. doi: [10.1016/j.neuropsychologia.2008.07.011](https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2008.07.011)
- Muñiz, J. A. y Osuna, A. (2007). Estudio de funciones ejecutivas en pacientes con enfermedad de Parkinson en fases iniciales. *Mapfre Medicina*, 18(1), 46-53.

- 
- Muñiz-Casado, J. A., y Rodríguez-Fernández, R. (2007). Déficit de memoria en pacientes con enfermedad de Parkinson inicial. *Mapfre Medicina*, 18(1), 39-45.
- Muñoz-Céspedes, J. M., y Tirapu-Ustárroz, J. (2004). Rehabilitación de las funciones ejecutivas. *Revista de Neurología*, 38(7), 656-663.
- Murer, M. G., Dziewczapolski, G., Menalled, L. B., García, M. C., Agid, Y., Gershanik, O., y Raisman-Vozari, R. (1998). Chronic levodopa is not toxic for remaining dopamine neurons, but instead promotes their recovery, in rats with moderate nigrostriatal lesions. *Annals of Neurology*, 43(5), 561-575.
- Muslimović, D., Post, B., Speelman, J. D., y Schmand, B. (2005). Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. *Neurology*, 65(8), 1239-1245. doi: [10.1212/01.wnl.0000180516.69442.95](https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000180516.69442.95)
- Muslimović, D., Post, B., Speelman, J. D., De Haan, R. J., y Schmand, B. (2009). Cognitive decline in Parkinson's disease: A prospective longitudinal study. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 15(3), 426-437. doi: [10.1017/S1355617709090614](https://doi.org/10.1017/S1355617709090614)
- Nagano-Saito, A., Washimi, Y., Arahata, Y., Kachi, T., Lerch, J. P., Evans, A. C., ... y Ito, K. (2005). Cerebral atrophy and its relation to cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology*, 64(2), 224-229. doi: [10.1212/01.WNL.0000149510.41793.50](https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000149510.41793.50)
- Nazem, S., Siderowf, A. D., Duda, J. E., Ten Have, T., Colcher, A., Horn, S. S., ... y Weintraub, D. (2009). Montreal cognitive assessment performance in patients with Parkinson's disease with "normal" global cognition according to mini-mental state examination score. *Journal of the American Geriatrics Society*, 57(2), 304-308. doi: [10.1111/j.1532-5415.2008.02096.x](https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2008.02096.x)
-

- 
- Nobili, F., Abbruzzese, G., Morbelli, S., Marchese, R., Girtler, N., Dessi, B., ... y Rodriguez, G. (2009). Amnestic mild cognitive impairment in Parkinson's disease: A brain perfusion SPECT study. *Movement Disorders*, 24(3), 414-421. [doi.org/10.1002/mds.22381](https://doi.org/10.1002/mds.22381)
- Nombela, C., Rittman, T., Robbins, T. W., & Rowe, J. B. (2014). Multiple modes of impulsivity in Parkinson's disease. *PLoS one*, 9(1), e85747. [doi.org/10.1371/journal.pone.0085747](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0085747)
- Nomura, T., Tanaka, K., Tajiri, Y., Kishi, M., y Nakashima, K. (2016). Screening tools for clinical characteristics of probable REM sleep behavior disorder in patients with Parkinson's disease. *eNeurological Sci*, 4, 22-24. [doi:10.1016/j.ensci.2016.04.004](https://doi.org/10.1016/j.ensci.2016.04.004)
- Nürnberg, L., Gracien, R. M., Hok, P., Hof, S. M., Rüb, U., Steinmetz, H., ... y Baudrexel, S. (2017). Longitudinal changes of cortical microstructure in Parkinson's disease assessed with T1 relaxometry. *NeuroImage: Clinical*, 13, 405-414. doi: 10.1016/j.nicl.2016.12.025. eCollection 2017
- Nussbaum, R. L., y Ellis, C. E. (2003). Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine*, 348(14), 1356-1364. doi: [10.1056/NEJM2003ra020003](https://doi.org/10.1056/NEJM2003ra020003)
- Obeso, J. A., Rodriguez-Oroz, M. C., Rodriguez, M., Lanciego, J. L., Artieda, J., Gonzalo, N., y Olanow, C. W. (2000). Pathophysiology of the basal ganglia in Parkinson's disease. *Trends in Neurosciences*, 23, S8-S19. [doi.org/10.1016/S1471-1931\(00\)00028-8](https://doi.org/10.1016/S1471-1931(00)00028-8)
- Obeso, J. A., Marin, C., Rodriguez-Oroz, C., Blesa, J., Benitez-Temiño, B., Mena-Segovia, J., ... y Olanow, C. W. (2008). The basal ganglia in Parkinson's

- disease: Current concepts and unexplained observations. *Annals of Neurology*, 64(S2). doi: [10.1002/ana.21481](https://doi.org/10.1002/ana.21481)
- Obi, T., Nishioka, K., Ross, O. A., Terada, T., Yamazaki, K., Sugiura, A., ... y Hattori, N. (2008). Clinicopathologic study of a SNCA gene duplication patient with Parkinson disease and dementia. *Neurology*, 70(3), 238-241. doi:[10.1212/01.wnl.0000299387.59159.db](https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000299387.59159.db)
- Olanow, C. W., y Prusiner, S. B. (2009). Is Parkinson's disease a prion disorder? *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(31), 12571-12572. doi:[10.1073/pnas.0906759106](https://doi.org/10.1073/pnas.0906759106)
- Olanow, C. W., Stern, M. B., y Sethi, K. (2009). The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson disease (2009). *Neurology*, 72(21 Supplement 4), S1-S136. doi: [10.1212/WNL.0b013e3181a1d44c](https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181a1d44c)
- Olanow, C. W., Kieburtz, K., Stern, M., Watts, R., Langston, J. W., Guarnieri, M., y Hubble, J. (2004). Double-blind, placebo-controlled study of entacapone in levodopa-treated patients with stable Parkinson disease. *Archives of Neurology*, 61(10), 1563-1568. doi: [10.1001/archneur.61.10.1563](https://doi.org/10.1001/archneur.61.10.1563)
- Olanow, C. W., y Koller, W. C. (1998). An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease Treatment guidelines. *Neurology*, 50(3 Suppl 3), S1-S1. doi: [10.1212/WNL.50.3\\_Suppl\\_3.S1](https://doi.org/10.1212/WNL.50.3_Suppl_3.S1)
- Olde, D, Stoffers, D., Deijen, J. B., Twisk, J. W. R., Stam, C. J., y 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, 408–418. doi:[10.1016/j.neurobiolaging.2012.02.029](https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2012.02.029)

- Östberg, P., Fernaeus, S. E., Hellström, Å. Bogdanović, N., y Wahlund, L. O. (2005). Impaired verb fluency: A sign of mild cognitive impairment. *Brain and Language*, 95(2), 273-279. doi: [10.1016/j.bandl.2005.01.010](https://doi.org/10.1016/j.bandl.2005.01.010)
- Ostrosky, F. y Ardila, A. (1991). *Evaluación del funcionamiento cognoscitivo. Presentación de un instrumento de evaluación neuropsicológica breve en español (NEUROPSI)*. UNAM: 1-51. ISBN: 9784489000003
- Ostrosky-Solis, F. (2000). Características neuropsicológicas de la enfermedad de Parkinson. *Revista de Neurología*, 30(8), 788-796.
- Ostrosky-Solís, F., y Lozano Gutiérrez, A. (2012). Factores socioculturales en la valoración neuropsicológica. *Revista Argentina de Ciencias del Comportamiento*, 4(2). E-ISSN: 1852-4206.
- Ostrosky-Solis, F., Gutierrez, A. L., Flores, M. R., y Ardila, A. (2007). Same or different? Semantic verbal fluency across Spanish-speakers from different countries. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 22(3), 367-377. doi:10.1016/j.acn.2007.01.011
- Owen, A. M. (2004). Cognitive dysfunction in Parkinson's disease: The role of frontostriatal circuitry. *The Neuroscientist*, 10(6), 525-537. doi: [10.1177/1073858404266776](https://doi.org/10.1177/1073858404266776)
- Pagonabarraga, J., Corcuera-Solano, I., Vives-Gilabert, Y., Llebaria, G., García-Sánchez, C., Pascual-Sedano, B., ... y Gómez-Ansón, B. (2013). Pattern of regional cortical thinning associated with cognitive deterioration in Parkinson's disease. *PLOS one*, 8(1), e54980. doi: [10.1371/journal.pone.0054980](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0054980)
- Pagonabarraga, J., Kulisevsky, J., Llebaria, G., García-Sánchez, C., Pascual-Sedano, B., y Gironell, A. (2008). Parkinson's disease-cognitive rating scale:

- 
- A new cognitive scale specific for Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 23(7), 998-1005. doi: [10.1002/mds.22007](https://doi.org/10.1002/mds.22007)
- Pagonabarraga, J., y Kulisevsky, J. (2012). Cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease. *Neurobiology of Disease*, 46(3), 590-596. [doi.org/10.1212/WNL.0000000000000034](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000034)
- Pahwa, R., Factor, S. A., Lyons, K. E., Ondo, W. G., Gronseth, G., Bronte-Stewart, H., ... y Weiner, W. J. (2006). Practice Parameter: Treatment of Parkinson disease with motor fluctuations and dyskinesia (an evidence-based review) Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 66(7), 983-995. [doi.org/10.1212/01.wnl.0000215250.82576.87](https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000215250.82576.87)
- Pandya, M. A. Y. U. R., Kubu, C. S., y Giroux, M. L. (2008). Parkinson disease: Not just a movement disorder. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 75(12), 856-864. doi: [10.3949/ccjm.75a.07005](https://doi.org/10.3949/ccjm.75a.07005)
- Park, J. S., Koentjoro, B., Veivers, D., Mackay-Sim, A., y Sue, C. M. (2014). Parkinson's disease-associated human ATP13A2 (PARK9) deficiency causes zinc dyshomeostasis and mitochondrial dysfunction. *Human Molecular Genetics*, 23(11), 2802-2815. [doi.org/10.1093/hmg/ddt623](https://doi.org/10.1093/hmg/ddt623)
- Parkinson, J. (1817). An essay on the shaking palsy (Printed by Whittingham and Rowland for Sherwood, Neely, and Jones).
- Pedrero-Pérez, E. J., Ruiz Sánchez de León, J. M., Rojo Mota, G., Morales Alonso, S., Pedrero Aguilar, J., Lorenzo Luque, I., y González Sánchez, Á. (2016). Inventario de Síntomas Prefrontales (ISP): Validez ecológica y convergencia con medidas neuropsicológicas. *Revista de Neurología*, 63(6), 241-251.
-

- 
- Perea, M. V. y Ladera, V. (2012). Neuropsicología de la enfermedad de Parkinson. *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias*, 12(1), 219-241.
- Perea-Bartolomé, M.V. (2001). Deterioro cognitivo en la enfermedad de Parkinson. *Revista de Neurología*, 32(12), 1182-1187.
- Pereira, J. B., Junqué, C., Martí, M. J., Ramirez-Ruiz, B., Bargalló, N., y Tolosa, E. (2009). Neuroanatomical substrate of visuospatial and visuoperceptual impairment in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 24(8), 1193-1199. [doi.org/10.1002/mds.22560](https://doi.org/10.1002/mds.22560)
- Perumal, S. V., y Sankar, R. (2016). Gait and tremor assessment for patients with Parkinson's disease using wearable sensors. *ICT Express*, 2(4), 168-174. [doi.org/10.1016/j.ict.2016.10.005](https://doi.org/10.1016/j.ict.2016.10.005)
- Pesonen, M., Hämäläinen, H., y Krause, C. M. (2007). Brain oscillatory 4–30 Hz responses during a visual n-back memory task with varying memory load. *Brain Research*, 1138, 171-177. [doi.org/10.1016/j.brainres.2006.12.076](https://doi.org/10.1016/j.brainres.2006.12.076)
- Pfeiffer, H. C. V., Løkkegaard, A., Zoetmulder, M., Friberg, L., y Werdelin, L. (2014). Cognitive impairment in early-stage non-demented Parkinson's disease patients. *Acta Neurologica Scandinavica*, 129(5), 307-318. [doi.org/10.1111/ane.12189](https://doi.org/10.1111/ane.12189)
- Andrea L. Piatt, Julie A. Fields, Anthony M. Paolo, William C. Koller y Alexander I. Tröster (2010) Lexical, Semantic, and Action Verbal Fluency in Parkinson's Disease with and without Dementia. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 21:4, 435-443. doi: [10.1076/j.cen.21.4.435.885](https://doi.org/10.1076/j.cen.21.4.435.885).
- Poletti, M., y Bonuccelli, U. (2013). Acute and chronic cognitive effects of levodopa and dopamine agonists on patients with Parkinson's disease: A

- 
- review. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 3(2), 101-113. [doi.org/10.1177/2045125312470130](https://doi.org/10.1177/2045125312470130)
- Poewe, W., Antonini, A., Zijlmans, J. C., Burkhard, P. R., y Vingerhoets, F. (2010). Levodopa in the treatment of Parkinson's disease: An old drug still going strong. *Clinical Interventions in Aging*, 5, 229-238.
- Poewe W. (2008). Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Europe Journal Neurology*, 15(1): S14-20. [doi.org/10.1111/j.1468-1331.2008.02056.x](https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2008.02056.x)
- Poletti, M., y Bonuccelli, U. (2013). Acute and chronic cognitive effects of levodopa and dopamine agonists on patients with Parkinson's disease: A review. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 3(2), 101-113. doi: 10.1177/ 2045125312470130
- Ponsen, M. M., Stam, C. J., Bosboom, J. L. W., Berendse, H. W., y Hillebrand, A. (2013). 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. [doi.org/10.1016/j.nicl.2012.11.007](https://doi.org/10.1016/j.nicl.2012.11.007)
- Poole, A. C., Thomas, R. E., Andrews, L. A., McBride, H. M., Whitworth, A. J., y Pallanck, L. J. (2008). The PINK1/Parkin pathway regulates mitochondrial morphology. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(5), 1638-1643. [doi.org/10.1073/pnas.0709336105](https://doi.org/10.1073/pnas.0709336105)
- Putcha, D., Ross, R. S., Cronin-Golomb, A., Janes, A. C., y Stern, C. E. (2015). Altered intrinsic functional coupling between core neurocognitive networks in Parkinson's disease. *NeuroImage: Clinical*, 7, 449-455. [doi.org/10.1016/j.nicl.2015.01.012](https://doi.org/10.1016/j.nicl.2015.01.012)
-

- 
- Quebradas, D. A. (2017). Cuando el Cerebro Envejece. *Cuadernos de Neuropsicología/Panamerican. Journal of Neuropsychology*, 11(1). doi: 10.7714/CNPS/11.1.601
- Ramírez, A., Heimbach, A., Gründemann, J., Stiller, B., Hampshire, D., Cid, L.P., Roeper, J. (2006). Hereditary Parkinsonism with dementia is caused by mutations in ATP13A2, encoding a lysosomal type 5 P-type ATPase. *Nature Genetics*, 38(10) 1184-1191. doi:10.1038/ng1884
- Ramsden D. B., Parsons, R. B., Ho, S. L. y Waring R H. (2001) The aetiology of idiopathic Parkinson's disease. *Molecular Pathology*, 54, 369-80.
- Rascol, O., Brooks, D. J., Melamed, E., Oertel, W., Poewe, W., Stocchi, F., ... y LARGO Study Group. (2005). Rasagiline as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations (LARGO, Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once daily, study): A randomised, double-blind, parallel-group trial. *The Lancet*, 365(9463), 947-954. [doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)71083-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)71083-7)
- Rana, A. Q., Yousuf, M. S., Naz, S., y Qa'aty, N. (2012). Prevalence and relation of dementia to various factors in Parkinson's disease. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 66(1), 64-68. [doi.org/10.1111/j.1440-1819.2011.02291.x](https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.2011.02291.x)
- Rana, A. Q., Kabir, A., Jesudasan, M., Siddiqui, I., y Khondker, S. (2013). Pain in Parkinson's disease: Analysis and literature review. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 115(11), 2313-2317. [doi.org/10.1016/j.clineuro.2013.08.022](https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2013.08.022)
- Jens P Reese, Judith Dams, Yaroslav Winter, Monika Balzer-Geldsetzer, Wolfgang H Oertel y Richard Dodel (2012). Pharmacoeconomic considerations of treating patients with advanced Parkinson's disease. *Expert*

- 
- Opinion on Pharmacotherapy*, 13:7, 939-958. doi: [10.1517/14656566.2012.677435](https://doi.org/10.1517/14656566.2012.677435)
- Reid WGJ, Hely MA, Morris JGL, et al Dementia in Parkinson's disease: A 20-year neuropsychological study (Sydney Multicentre Study). *Journal of Neurology, Neurosurgery y Psychiatry* Published Online First: 18 February 2011. doi: [10.1136/jnnp.2010.232678](https://doi.org/10.1136/jnnp.2010.232678)
- Reiman, E. M., y Jagust, W. J. (2012). Brain imaging in the study of Alzheimer's disease. *Neuroimage*, 61(2), 505-516. doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.11.075
- Riedel, O., Klotsche, J., Spottke, A., Deuschl, G., Förstl, H., Henn, F., ... y Trenkwalder, C. (2008). Cognitive impairment in 873 patients with idiopathic Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, 255(2), 255-264. doi.org/10.1007/s00415-008-0720-2
- Riaño, J. R., y Castellanos, S. B. (2015). Escritura en enfermedad de Parkinson (ep): Revisión sistemática de literatura. *Acta Colombiana de Psicología*, 14(2), 17-26.
- Ríos-Flórez, J. A., Del Valle, E. D. V., Ramírez, C. M. M., Montoya, S. A., y Londoño, A. A. T. (2016). Neuropsicología de la memoria declarativa asociada a contenido emocional en enfermedad de Parkinson. *Katharsis*, (21), 69-96. doi <http://dx.doi.org/10.25057/25005731.764>.
- Rittman, T., Rubinov, M., Vértes, P. E., Patel, A. X., Ginestet, C. E., Ghosh, B. C., ... y Rowe, J. B. (2016). Regional expression of the MAPT gene is associated with loss of hubs in brain networks and cognitive impairment in Parkinson disease and progressive supranuclear palsy. *Neurobiology of Aging*, 48, 153-160. doi: [10.1016/j.neurobiolaging.2016.09.001](https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2016.09.001)
-

- 
- Robottom, B. J., y Weiner, W. J. (2009). Dementia in Parkinson's disease. *International Review of Neurobiology*, 84, 229-244. [doi.org/10.1016/S0074-7742\(09\)00412-7](https://doi.org/10.1016/S0074-7742(09)00412-7)
- Robledo, L. M. G., Botero, M. A., Rodríguez, L. G. y Campos, R. H. M. (2016). Hechos y desafíos.
- Rodríguez-Constenla, I., Cabo-López, I., Bellas-Lamas, P., y Cebrián, E. (2010). Trastornos cognitivos y neuropsiquiátricos en la enfermedad de Parkinson. *Revista de Neurología*, 50(Supl 2), S33-9.
- Rodríguez Pupo, J. M., Díaz Rojas, Y. V., Rojas Rodríguez, Y., Ricardo Rodríguez, Y., y Aguilera Rodríguez, R. (2013). Actualización en enfermedad de Parkinson idiopática. *Correo Científico Médico*, 17(2), 163-177.
- Rodriguez-Oroz, M. C., Jahanshahi, M., Krack, P., Litvan, I., Macias, R., Bezard, E., y Obeso, J. A. (2009). Initial clinical manifestations of Parkinson's disease: Features and pathophysiological mechanisms. *The Lancet Neurology*, 8(12), 1128-1139. doi: [10.1016/S1474-4422\(09\)70293-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70293-5)
- Rodríguez-Violante, M., Villar Velarde, A., Valencia Ramos, C., y Cervantes Arriaga, A. (2011). Características epidemiológicas de pacientes con enfermedad de Parkinson de un hospital de referencia en México. *Archivos de Neurociencias (Mex)*, 16(2), 64-68.
- Romo-Gutiérrez, D., Petra-Yescas, M. L. L., y Boll, M. C. (2015). Factores genéticos de la demencia en la enfermedad de Parkinson (EP). *Gaceta Médica de México*, 151(1), 110-118.
- Rothfuss, O., Fischer, H., Hasegawa, T., Maisel, M., Leitner, P., Miesel, F., ... y Patenge, N. (2009). Parkin protects mitochondrial genome integrity and

- supports mitochondrial DNA repair. *Human Molecular Genetics*, 18(20), 3832-3850. doi:[10.1093/hmg/ddp327](https://doi.org/10.1093/hmg/ddp327)
- Rowe, J. B., Hughes, L., Ghosh, B. C. P., Eckstein, D., Williams-Gray, C. H., Fallon, S., ... y Owen, A. M. (2008). Parkinson's disease and dopaminergic therapy—differential effects on movement, reward and cognition. *Brain*, 131(8), 2094-2105. doi: [10.1093/brain/awn112](https://doi.org/10.1093/brain/awn112)
- Rudkin, S. J., Pearson, D. G., y Logie, R. H. (2007). Executive processes in visual and spatial working memory tasks. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 60(1), 79-100. doi:[10.1080/17470210600587976](https://doi.org/10.1080/17470210600587976)
- Ruiz-Sánchez de León, J. M., Pedrero-Pérez, E. J., y Lozoya-Delgado, P. (2014). Caracterización neuropsicológica de las quejas de memoria en la población general: Relación con la sintomatología prefrontal y el estrés percibido. *Anales de Psicología*, 30(2), 676-683. [doi.org/10.6018/analesps.30.2.147381](https://doi.org/10.6018/analesps.30.2.147381)
- Sánchez, J. P., de la Casa Fages, B., Chicote, A. C., y Pérez, F. G. (2015). Demencia vascular, demencia por cuerpos de Lewy, demencia frontotemporal y otras demencias. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 11(72), 4323-4333. [doi.org/10.1016/j.med.2015.01.004](https://doi.org/10.1016/j.med.2015.01.004)
- Sánchez-Rodríguez, J. L. (2002). Déficit neuropsicológicos en la enfermedad de Parkinson. Relación con variables clínicas. *Revista de Neurología*, 35(4), 310-317.
- Sandoval, L. I., Jiménez, F., Soto, J., Velasco, F., Carrillo-Ruiz, J., Gómez, P., y Suárez, R. (2010). Resultados del tratamiento quirúrgico de la enfermedad de Parkinson en la Unidad de Neurocirugía Funcional, Estereotaxia y

- Radiocirugía, del Hospital General de México en el período de 1992 a 2009. *Revista Mexicana de Neurociencias*, 11(1), 20-25.
- Santos-García, D., Aneiros-Díaz, A., Macías-Arribi, M., Llaneza-González, M., Abella-Corral, J., y Santos-Canelles, H. (2010). Síntomas sensoriales en la enfermedad de Parkinson. *Revista de Neurología*, 50(Supl. 2), 65-74.
- Santos García, D., González, L., Abella Corral, J., Aneiros Díaz, A., Santos Canelles, H., y Macías Arribi, M. (2012). Estudios neurofisiológicos en los Parkinsonismos. *Revista de Neurología*, s13-s22. Recuperdo de <https://www.neurologia.com/articulo/2012512>
- Sarazin, M., Deweer, B., Merkl, A., Von Poser, N., Pillon, B., y Dubois, B. (2002). Procedural learning and striatofrontal dysfunction in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 17(2), 265-273. [doi.org/10.1002/mds.10018](https://doi.org/10.1002/mds.10018)
- Sarro, L., Tosakulwong, N., Schwarz, C. G., Graff-Radford, J., Przybelski, S. A., Lesnick, T. G., ... y Ferman, T. J. (2017). An investigation of cerebrovascular lesions in dementia with Lewy bodies compared to Alzheimer's disease. *Alzheimer's y Dementia*, 13(3), 257-266. [doi.org/10.1016/j.jalz.2016.07.003](https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.07.003)
- Sawamoto, N., Piccini, P., Hotton, G., Pavese, N., Thielemans, K., y Brooks, D. J. (2008). Cognitive deficits and striato-frontal dopamine release in Parkinson's disease. *Brain*, 131(5), 1294-1302. [doi.org/10.1093/brain/awn054](https://doi.org/10.1093/brain/awn054)
- Schaafsma, J. D., Balash, Y., Gurevich, T., Bartels, A. L., Hausdorff, J. M. y Giladi, N. (2003). Characterization of freezing of gait subtypes and the response of each to levodopa in Parkinson's disease. *European Journal of Neurology*, 10(4), 391-398. [doi.org/10.1046/j.1468-1331.2003.00611.x](https://doi.org/10.1046/j.1468-1331.2003.00611.x)

- 
- Schapira, A. H. V. (2009). Neurobiology and treatment of Parkinson's disease. *Trends in Pharmacological Sciences*, 30, 41–47. [doi.org/10.1016/j.tips.2008.10.005](https://doi.org/10.1016/j.tips.2008.10.005)
- Schienze, A., Ille, R., y Wabnegger, A. (2015). Experience of negative emotions in Parkinson's disease: An fMRI investigation. *Neuroscience Letters*, 609, 142-146. [doi.org/10.1016/j.neulet.2015.10.046](https://doi.org/10.1016/j.neulet.2015.10.046)
- Schmiedt, C., Meistrowitz, A., Schwendemann, G., Herrmann, M., y Basar-Eroglu, C. (2005). Theta and alpha oscillations reflect differences in memory strategy and visual discrimination performance in patients with Parkinson's disease. *Neuroscience Letters*, 388(3), 138-143. [doi.org/10.1016/j.neulet.2005.06.049](https://doi.org/10.1016/j.neulet.2005.06.049)
- Schneider, J. S. (2003). Induction and reversal of cognitive deficits in a primate model of Parkinson's disease. In *Mental and Behavioral Dysfunction in Movement Disorders* (pp. 173-181). Humana Press, Totowa, NJ.
- Schneider, C. B., Linse, K., Schönfeld, R., Brown, S., Koch, R., Reichmann, H., ... y Storch, A. (2017). Spatial learning deficits in Parkinson's disease with and without mild cognitive impairment. *Parkinsonism y Related Disorders*, 36, 83-88. [doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.12.020](https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.12.020)
- Seubert-Ravelo, A. N., y Yáñez-Téllez, M. G. (2016). El cuadro neurocognitivo y neuropsiquiátrico de la enfermedad de Parkinson. *Revista Mexicana de Neurociencia*, 17(1), 65-75.
- Seppi, K., y Poewe, W. (2010). Brain magnetic resonance imaging techniques in the diagnosis of Parkinsonian syndromes. *Neuroimaging Clinics of North America*, 20(1), 29-55. [doi.org/10.1016/j.nic.2009.08.016](https://doi.org/10.1016/j.nic.2009.08.016)
-

- Shulman, J. M., De Jager, P. L., y Feany, M. B. (2011). Parkinson's disease: Genetics and pathogenesis. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 6, 193-222. [doi.org/10.1146/annurev-pathol-011110-130242](https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-011110-130242)
- Silva, E., Ceres, M., Silva, J., Pinto, C., Nascimento, G., Tumas, V. y Carvalho F. (2008). Executive cognitive test for the evaluation of patients with Parkinson's disease. *Dementia y Neuropsychologia*, 2(3), 206-210. [doi.org/10.1590/S1980-57642009DN20300008](https://doi.org/10.1590/S1980-57642009DN20300008)
- Sing (2010) Diagnosis and pharmacological management of Parkinson's disease: A national clinical guideline. *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*. [Accedido el 11/11/2010].
- Sitek, E. J., Sołtan, W., Wieczorek, D., Robowski, P., y Sławek, J. (2011). Self-awareness of memory function in Parkinson's disease in relation to mood and symptom severity. *Aging y Mental Health*, 15(2), 150-156. [doi.org/10.1080/13607863.2010.508773](https://doi.org/10.1080/13607863.2010.508773)
- Somme, J. H., Gomez-Esteban, J. C., Molano, A., Tijero, B., Lezcano, E., y Zarranz, J. J. (2011). Initial neuropsychological impairments in patients with the E46K mutation of the  $\alpha$ -synuclein gene (PARK 1). *Journal of the Neurological Sciences*, 310(1), 86-89. doi [10.1016/j.jns.2011.07.047](https://doi.org/10.1016/j.jns.2011.07.047)
- Song, S. K., Lee, J. E., Park, H. J., Sohn, Y. H., Lee, J. D., y Lee, P. H. (2011). The pattern of cortical atrophy in patients with Parkinson's disease according to cognitive status. *Movement Disorders*, 26(2), 289-296. doi: [10.1002/mds.23477](https://doi.org/10.1002/mds.23477)
- Squire, L. R., Stark, C. E., y Clark, R. E. (2004). The medial temporal lobe. *Annu. Revista de Neuroscience.*, 27, 279-306. [doi.org/doi.org/10.1146/annurev.neuro.27.070203.144130](https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.27.070203.144130)

- 
- Stefanova, E. D., Kostic, V. S., Ziropadja, L. J., Ocic, G. G., y Markovic, M. (2001). Declarative memory in early Parkinsons disease: Serial position learning effects. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 23(5), 581-591. doi:[10.1076/jcen.23.5.581.1239](https://doi.org/10.1076/jcen.23.5.581.1239)
- Stephan, M. A., Meier, B., Zaugg, S. W., y Kaelin-Lang, A. (2011). Motor sequence learning performance in Parkinson's disease patients depends on the stage of disease. *Brain and Cognition*, 75(2), 135-140. doi.org/[10.1016/j.bandc.2010.10.015](https://doi.org/10.1016/j.bandc.2010.10.015)
- Stocchi, F., Rascol, O., Kieburtz, K., Poewe, W., Jankovic, J., Tolosa, E., ... y Olanow, C. W. (2010). Initiating levodopa/carbidopa therapy with and without entacapone in early Parkinson disease: The STRIDE-PD study. *Annals of Neurology*, 68(1), 18-27. doi:[10.1002/ana.22060](https://doi.org/10.1002/ana.22060)
- Stoessl, A. J. (2011). Neuroimaging in Parkinson's disease. *Neurotherapeutics*, 8 (1), 72-81.
- Stokholm, J., Jørgensen, K., y Vogel, A. (2013). Performances on five verbal fluency tests in a healthy, elderly Danish sample. *Neuropsychology, Development, and Cognition. Section B, Aging, Neuropsychology and Cognition*, 20, 22–33. doi.org/[10.1080/13825585.2012.656576](https://doi.org/10.1080/13825585.2012.656576)
- Strutt, A. M., Lai, E. C., Jankovic, J., Atassi, F., Soety, E. M., Levin, H. S., ... y York, M. K. (2009). Five-year follow-up of unilateral posteroventral pallidotomy in Parkinson's disease. *Surgical Neurology*, 71(5), 551-558. doi.org/[10.1016/j.surneu.2008.03.039](https://doi.org/10.1016/j.surneu.2008.03.039)
- Stuss, D. T., Floden, D., Alexander, M. P., Levine, B., y Katz, D. (2001). Stroop performance in focal lesion patients: Dissociation of processes and frontal lobe lesion location. *Neuropsychologia*, 39(8), 771-786.
-

- Sydow, O. (2008). Parkinson's disease: Recent development in therapies for advanced disease with a focus on deep brain stimulation (DBS) and duodenal levodopa infusion. *The FEBS Journal*, 275(7), 1370-1376. [doi.org/10.1111/j.1742-4658.2008.06295.x](https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2008.06295.x)
- Tarsy, D. (2010). Pharmacologic treatment of Parkinson disease. In: UpToDate® Online 18.1, Hurtig, HI (Ed), UpToDate, Dashe, JF.
- Teixeira-Arroyo, C., Rinaldi, N. M., Batistela, R. A., Barbieri, F. A., Vitória, R., y Gobbi, L. T. B. (2014). Exercise and cognitive functions in Parkinson's disease: Gender differences and disease severity. *Motriz: Revista de Educação Física*, 20(4), 461-469. doi: 10.1590/S1980-65742014000400014
- Thames, A. D., Foley, J. M., Wright, M. J., Panos, S. E., Ettenhofer, M., Ramezani, A., ... y Hinkin, C. H. (2012). Basal ganglia structures differentially contribute to verbal fluency: Evidence from Human Immunodeficiency Virus (HIV)-infected adults. *Neuropsychologia*, 50(3), 390-395. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2011.12.010
- Tinaz, S., Lauro, P. M., Ghosh, P., Lungu, C., y Horovitz, S. G. (2017). Changes in functional organization and white matter integrity in the connectome in Parkinson's disease. *NeuroImage: Clinical*, 13, 395-404. doi: 10.1016/j.nicl.2016.12.019
- Tirapu-Ustárrroz, J., Cordero-Andrés, P., Luna-Lario, P., y Hernández-Goñi, P. (2017). Propuesta de un modelo de funciones ejecutivas basado en análisis factoriales. *Revista de Neurología*, 75-84.
- Toribio Díaz, M. E., y Carod Artal, F. J. (2015). Subtipos de deterioro cognitivo leve en la enfermedad de Parkinson y factores predictores de conversión a demencia. *Revista de Neurología*, 14-24.

- 
- Toro, A. C., y Buriticá, O. F. (2014). Enfermedad de Parkinson: Criterios diagnósticos, factores de riesgo y de progresión, y escalas de valoración del estadio clínico. *Acta Neurologica de Colombia*, 30(4), 300-306.
- Tröster, A. I., Fields, J. A., Testa, J. A., Paul, R. H., Blanco, C. R., Hames, K. A., ... y Beatty, W. W. (1998). Cortical and subcortical influences on clustering and switching in the performance of verbal fluency tasks. *Neuropsychologia*, 36(4), 295-304. [doi.org/10.1016/S0028-3932\(97\)00153-X](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(97)00153-X)
- Turner, A. P., Lones, M. A., Trefzer, M. A., Smith, S. L., Jamieson, S., Alty, J. E., ... y Tyrrell, A. M. (2016). Using epigenetic networks for the analysis of movement associated with levodopa therapy for Parkinson's disease. *Biosystems*, 146, 35-42. [doi.org/10.1016/j.biosystems.2016.05.005](https://doi.org/10.1016/j.biosystems.2016.05.005)
- Troster, A. I., y Woods, S. P. (2007). Neuropsychological aspects. *Neurological Disease and Therapy*, 92, 109.
- Uc, E. Y., Rizzo, M., Anderson, S. W., Qian, S., Rodnitzky, R. L., y Dawson, J. D. (2005). Visual dysfunction in Parkinson disease without dementia. *Neurology*, 65(12), 1907-1913. [doi:10.1212/01.wnl.0000191565.11065.11](https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000191565.11065.11)
- Uc, E. Y., Struck, L. K., Rodnitzky, R. L., Zimmerman, B., Dobson, J., y Evans, W. J. (2006). Predictors of weight loss in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 21(7), 930-936. [doi:10.1002/mds.20837](https://doi.org/10.1002/mds.20837)
- Vaamonde-Gamo J. Evolución de la enfermedad de Parkinson. Revisión crítica de estudios longitudinales. *Revista de Neurología* 2010;50 (Supl. 4):S16-S18.

- Vaamonde, J., Jenner, P., Álvarez, L., Pavón, N., Macías, R., Luquín, M. R., ... y Obeso, J. A. (2005). Optimización del uso de la levodopa en la enfermedad de Parkinson: Papel de la combinación levodopa carbidopa-entacapona. *Neurología*, 20(4), 180-188.
- Van Den Eeden, S. K., Tanner, C. M., Bernstein, A. L., Fross, R. D., Leimpeter, A., Bloch, D. A., y Nelson, L. M. (2003). Incidence of Parkinson's disease: Variation by age, gender, and race/ethnicity. *American Journal of Epidemiology*, 157(11), 1015-1022. doi: 10.1093/aje/kwg068
- Van Der Mark, M., Brouwer, M., Kromhout, H., Nijssen, P., Huss, A., y Vermeulen, R. (2012). Is pesticide use related to Parkinson disease? Some clues to heterogeneity in study results. *Environmental Health Perspectives*, 120(3), 340. doi:[10.1289/ehp.1103881](https://doi.org/10.1289/ehp.1103881)
- Vázquez-Sánchez F, Redondo-Robles L, Galiana-Ivars A, Arés-Luque A. Neuroimagen funcional en el estudio de los Parkinsonismos: PET y SPECT. *Revista de Neurología* 2012;54 (Supl. 4):S33-S39.
- Vela L. (2006). El dolor en la enfermedad de Parkinson. *Revista Española de Trastornos del Movimiento*, 2, 11-6.
- Velázquez-Paniagua, M., Vázquez-Álvarez, A. M., Valverde-Aguilar, G., y Vergara-Aragón, P. (2016). Current treatments in Parkinson's including the proposal of an innovative dopamine microimplant. *Revista Médica del Hospital General de México*, 79(2), 79-87. doi.org/[10.1016/j.hgmx.2015.10.006](https://doi.org/10.1016/j.hgmx.2015.10.006)
- Velseboer D, Broeders M. y Post B. (2013). Prognostic factors of motor impairment, disability, and quality of life in newly diagnosed PD. *Neurology*, 80, 627–633. doi: 10.1212/WNL.0b013e318281cc99.

- 
- Verbaan, D., Marinus, J., Visser, M., Van Rooden, S. M., Stiggelbout, A. M., Middelkoop, H. A. M. y Van Hilten, J. J. (2007). Cognitive impairment in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery y Psychiatry*, 78(11), 1182-1187. doi:[10.1136/jnnp.2006.112367](https://doi.org/10.1136/jnnp.2006.112367)
- Verleden, S., Vingerhoets, G., y Santens, P. (2007). Heterogeneity of cognitive dysfunction in Parkinson's disease: A cohort study. *European Neurology*, 58(1), 34-40. doi:[10.1159/000102164](https://doi.org/10.1159/000102164)
- Vigotsky. *Obras Escogidas, Tomo III*. (1978). Madrid: Visor.
- Villa-Bonomo, C., Pagonobarraga, J., Martínez-Horta, S., Fernández de Bobadilla, R., Garcia Sánchez, C., Campolongo, A. y Kulisevsky, J. (2013). Short-lasting episodes of prosopagnosia in Parkinson's disease. *Parkinsonism y Related Disorders*, 19(3), 375-377. doi: [10.1016/j.parkreldis.2012.11.010](https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2012.11.010).
- Wagner, A. D., Shannon, B. J., Kahn, I. y Buckner, R. L. (2005). Parietal lobe contributions to episodic memory retrieval. *Trends in Cognitive Sciences*, 9, 445–453. doi: [10.1016/j.tics.2005.07.001](https://doi.org/10.1016/j.tics.2005.07.001)
- Wakabayashi, K., Tanji, K., Odagiri, S., Miki, Y., Mori, F. y Takahashi, H. (2013). The Lewy body in Parkinson's disease and related neurodegenerative disorders. *Molecular Neurobiology*, 47(2) 495-508. doi: [10.1007/s12035-012-8280-y](https://doi.org/10.1007/s12035-012-8280-y)
- Warren-Olanow, C., Kieburtz, K., Rascol, O., Poewe, W., Schapira, A. H., Emre, M., ... y Stocchi, F. (2013). Factors predictive of the development of Levodopa-induced dyskinesia and wearing-off in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 28(8), 1064-1071. doi: [10.1002/mds.25364](https://doi.org/10.1002/mds.25364)

- 
- Weaver FM, Follett K, Stern M, Hur K, Harris C, Marks WJ Jr, et al. (2009) Bilateral deep Brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: A randomized controlled trial. *JAMA*, 301, 63-73. doi: 10.1001/jama.2008.929.
- Wechsler, D. (1997a). *WAIS-III: Wechsler adult intelligence scale*. Psychological Corporation.
- Wechsler, D. (1997b). *WAIS-III, Wechsler adult intelligence scale: Administration and Scoring Manual*. Psychological Corporation.
- Weiermann, B., Stephan, M. A., Kaelin-Lang, A., y Meier, B. (2010). Is there a recognition memory deficit in Parkinson's disease? Evidence from estimates of recollection and familiarity. *International Journal of Neuroscience*, 120(3), 211-216. [doi.org/10.3109/00207450903506510](https://doi.org/10.3109/00207450903506510)
- Weintraub, D., Doshi, J., Koka, D., Davatzikos, C., Siderowf, A. D., Duda, J. E., ... y Clark, C. M. (2011). Neurodegeneration across stages of cognitive decline in Parkinson disease. *Archives of Neurology*, 68(12), 1562-1568. doi: [10.1001/archneurol.2011.725](https://doi.org/10.1001/archneurol.2011.725)
- Weintraub, D., Moberg, P. J., Culbertson, W. C., Duda, J. E., y Stern, M. B. (2004). Evidence for impaired encoding and retrieval memory profiles in Parkinson disease. *Cognitive and Behavioral Neurology*, 17(4), 195-200.
- Wen, M. M. (2012). Advances and Challenges in the Dosage Form Design for the Treatment of Parkinson's Disease. *Discovery Medicine*, 14(79), 369-377.
- Whittington, C. J., Podd, J., y Stewart-Williams, S. (2006). Memory deficits in Parkinson's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 28(5), 738-754. [doi.org/10.1080/13803390590954236](https://doi.org/10.1080/13803390590954236)

- 
- Williams, A. E., Arzola, G. M., Strutt, A. M., Simpson, R., Jankovic, J., y York, M. K. (2011). Cognitive outcome and reliable change indices two years following bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Parkinsonism y Related Disorders*, 17(5), 321-327. doi: [10.1016/j.parkreldis.2011.01.011](https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2011.01.011)
- Williams, A., Gill, S., Varma, T., Jenkinson, C., Quinn, N., Mitchell, R., ... y Patel, S. (2010). Deep brain stimulation plus best medical therapy versus best medical therapy alone for advanced Parkinson's disease (PD SURG trial): A randomised, open-label trial. *The Lancet Neurology*, 9(6), 581-591. doi:[10.1016/S1474-4422\(10\)70093-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70093-4)
- Williams-Gray, C. H., Foltynie, T., Brayne, C. E. G., Robbins, T. W., y Barker, R. A. (2007). Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort. *Brain*, 130(7), 1787-1798. doi:[10.1093/brain/awm111](https://doi.org/10.1093/brain/awm111)
- Williams-Gray, C. H., Mason, S. L., Evans, J. R., Foltynie, T., Brayne, C., Robbins, T. W., y Barker, R. A. (2013). The CamPaIGN study of Parkinson's disease: 10-year outlook in an incident population-based cohort. *Journal of Neurologic, Neurosurgen y Psychiatry*, jnnp-2013. doi:[10.1136/jnnp-2013-305277](https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-305277)
- Williams-Gray, C. H., Evans, J. R., Goris, A., Foltynie, T., Ban, M., Robbins, T. W., ... y Barker, R. A. (2009). The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5-year follow-up of the CamPaIGN cohort. *Brain*, 132(11), 2958-2969. doi:[10.1093/brain/awp245](https://doi.org/10.1093/brain/awp245)
- Williams-Gray, C. H., Hampshire, A., Barker, R. A., y Owen, A. M. (2008). Attentional control in Parkinson's disease is dependent on COMT val158met genotype. *Brain*, 131(2), 397-408. doi: [10.1093/brain/awm313](https://doi.org/10.1093/brain/awm313)
-

- 
- Winder-Rhodes, S. E., Hampshire, A., Rowe, J. B., Peelle, J. E., Robbins, T. W., Owen, A. M., y Barker, R. A. (2015). Association between MAPT haplotype and memory function in patients with Parkinson's disease and healthy aging individuals. *Neurobiology of Aging*, 36(3), 1519-1528. doi: [10.1016/j.neurobiolaging.2014.12.006](https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.12.006)
- Wirdefeldt, K., Adami, H-O., Cole, P., Trichopoulos, D. y Mandel, J. (2011) Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: A review of the evidence. *European Journal of Epidemiology*, 26, 51–58. doi: [10.1007/s10654-011-9581-6](https://doi.org/10.1007/s10654-011-9581-6)
- Witt, K., Nuhsman, A., y Deuschl, G. (2002). Dissociation of habit-learning in Parkinson's and cerebellar disease. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 14(3), 493-499. [doi.org/10.1162/089892902317362001](https://doi.org/10.1162/089892902317362001)
- Wooten, G. F., Currie, L. J., Bovbjerg, V. E., Lee, J. K., y Patrie, J. (2004). Are men at greater risk for Parkinson's disease than women?. *Journal of Neurology, Neurosurgery y Psychiatry*, 75(4), 637-639. [doi.org/10.1136/jnnp.2003.020982](https://doi.org/10.1136/jnnp.2003.020982)
- Xu, Z., Chu, X., Jiang, H., Schilling, H., Chen, S., y Feng, J. (2017). Induced dopaminergic neurons: A new promise for Parkinson's disease. *Redox Biology*, 11, 606-612. doi:[10.1016/j.redox.2017.01.009](https://doi.org/10.1016/j.redox.2017.01.009)
- Yarnall, A. J., Breen, D. P., Duncan, G. W., Khoo, T. K., Coleman, S. Y., Firbank, M. J., ... y Mollenhauer, B. (2014). Characterizing mild cognitive impairment in incident Parkinson disease The ICICLE-PD Study. *Neurology*, 82(4), 308-316. [doi:10.1212/WNL.0000000000000066](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000066)
- Young, W. R., Shreve, L., Quinn, E. J., Craig, C., y Bronte-Stewart, H. (2016). Auditory cueing in Parkinson's patients with freezing of gait. What matters
-

- 
- most: Action-relevance or cue-continuity?. *Neuropsychologia*, 87, 54-62.  
[doi:10.1016/j.neuropsychologia.2016.04.034](https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2016.04.034)
- Yu, R. L., Wu, R. M., Tai, C. H., Lin, C. H., Cheng, T. W., y Hua, M. S. (2012). Neuropsychological profile in patients with early stage of Parkinson's disease in Taiwan. *Parkinsonism y Related Disorders*, 18(10), 1067-1072.  
doi: 10.1016/j.parkreldis.2012.06.002.
- Zangaglia, R., Pacchetti, C., Pasotti, C., Mancini, F., Servello, D., Sinforiani, E., ... y Nappi, G. (2009). Deep brain stimulation and cognitive functions in Parkinson's disease: A three-year controlled study. *Movement Disorders*, 24(11), 1621-1628. doi: 10.1002/mds.22603.
- Zappia M, Nicoletti A, Muñoz-S. D, Tapia-Núñez J. Reconsideraciones en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson con levodopa: Evidencias farmacodinámicas. *Revista de Neurología*, 2009; 49 (01):33-40.
- Zhao, Y. J., Wee, H. L., Chan, Y. H., Seah, S. H., Au, W. L., Lau, P. N., ... y Tan, L. (2010). Progression of Parkinson's disease as evaluated by Hoehn and Yahr stage transition times. *Movement Disorders*, 25(6), 710-716.  
[doi:10.1002/mds.22875](https://doi.org/10.1002/mds.22875)
- Zijlmans, J. C. (2010). The role of imaging in the diagnosis of vascular Parkinsonism. *Neuroimaging Clinics of North America*, 20(1), 69-76.  
[doi.org/10.1016/j.nic.2009.08.006](https://doi.org/10.1016/j.nic.2009.08.006)
- Zorrilla García, A. E. (2002). El envejecimiento y el estrés oxidativo. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*, 21(3), 178-185. ISSN 1561-3011.

